

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEM



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<sup>elle</sup> **CHEMOURI Hafida**

**ÉTUDE THÉORIQUE DES RÉACTIONS DIELS-ALDER :  
RÉGIOSÉLECTIVITÉ , STÉREOSÉLECTIVITÉ, EFFET DE  
SOLVANT ET DE CATALYSEUR**

Soutenu publiquement le : .. /.. /2011 devant la commission d'examen:

Mr. Yahia HAREK	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Président
Mr. Lotfi BELKHIRI	Professeur	U. Mentouri Constantine	Examinateur
Mr. Bachir. ZOUCOUNE	Professeur	U. Oum Bouaghi	Examinateur
Mr. Abdelkrim ATMANI	Maître de conférences	U. A. Belkaid de Tlemcen	Examinateur
Mr. S. M. MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Directeur de Thèse

*Je dédie la présente thèse à :*

- ❖ *A la mémoire de défunt BENHLABIB Réda*
- ❖ *Ma chère mère pour son dévouement et sa compréhension.*
- ❖ *Mon cher père pour son soutien et pour ses énormes sacrifices.*
- ❖ *Mes frères et mes sœurs : Fethi et sa femme, Dalila, Krimo, Samira et Hichem*
- ❖ *Ma grand-mère pour sa grande tendresse.*
- ❖ *Mes oncles et mes tantes qui m'ont appris le sens de la cohésion familiale.*
- ❖ *Mes chères amies*
- ❖ *Mes collègues de laboratoire*

## ♠ REMERCIEMENTS ♠

*Le travail présenté dans cette thèse a été dirigé par Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen et il a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique appliquée et modélisation moléculaire » du département de chimie, Faculté des Sciences, Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen.*

*Je suis honoré et il m'est agréable d'adresser mes remerciements les plus sincères à Monsieur S. M. MEKELLECHE, de qui j'ai tiré un immense profit de son savoir ; par ses conseils éclairés et sa vision objective et rationnelle de la problématique ainsi que sa bienveillante disponibilité.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Y. HAREK, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.*

*J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Messieurs L. BELKHIRI et B. ZOUCOUNE, Professeurs à l'Université Mentouri de Constantine et à l'Université d'Oum Bouaghi pour l'honneur qu'ils nous a fait en acceptant de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury et examiner le travail.. Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur A. ATMANI, Maître de Conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'accepter de juger ce travail.*

*Je remercie enfin tous les membres de l'équipe de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire ainsi que tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

**« Nous ne sommes peut être pas loin du temps où nous serons  
capables de soumettre la majeure partie des phénomènes  
chimiques aux calculs »**

**- Gay-Lussac -**

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>1</b>
Références.....	6
 <b>CHAPITRE I : MÉTHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE</b>	
Introduction .....	7
I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan .....	9
I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree .....	9
I.1.2. Méthode de Hartree-Fock .....	10
I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan .....	11
I.2. Méthodes Post-SCF .....	12
I.2.2. Méthode de Möller-Plesset MP2 .....	13
I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	15
I.3.1. Fondements de la théorie DFT .....	15
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham .....	15
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA.....	18
I.3.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA .....	19
I.3.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) .....	19
I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	22
I.4. Bases d'orbitales atomiques .....	23
I.5. Méthodes de solvation.....	26
Références .....	36
 <b>CHAPITRE II : APPROCHES THÉORIQUES DE LA RÉACTIVITE CHIMIQUE</b>	
Introduction .....	38
I. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO .....	39
II. Théorie de l'état de transition.....	44
II.1.Représentation d'une réaction chimique à l'aide de la Surface d'énergie potentielle SEP.....	45
II.2. Théorie de l'état de transition.....	49
II.2.1. Loi empirique d'Arrhenius.....	55
II.2.2. Exploration de la surface d'énergie potentielle.....	56
II.3. Réaction de coordonnées intrinsèque ( <i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> ) IRC.....	63
III. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global.....	64
IV. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.....	70

IV.1. Concepts chimiques dérivant de la DFT.....	70
IV.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle .....	74
a) Indices de Fukui.....	75
b) Mollesse locale.....	76
c) Electrophilie locale.....	76
d) Nucléophilie locale.....	77
IV.3. Règles de Gazquez Mendez.....	77
IV.4 Principe de la dureté maximale MHP.....	78
IV. 5. Modèle polaire de Domingo.....	78
V. Analyse de populations.....	79
Références .....	82

### CHAPITRE III : APPLICATIONS AUX RÉACTIONS DIELS-ALDER

Introduction.....	85
-------------------	----

#### III.1. APPLICATION I: Analyse théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder du 2-azabutadiene avec les aldéhydes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT

1. Introduction .....	87
2. Méthodologie des calculs .....	87
3. Résultats et discussion .....	88
3.1. Prédiction de la réactivité relative des réactifs .....	88
3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale.....	90
3.2.1. Calcul des barrières d'activation.....	90
3.2.2. Utilisation du principe de la dureté maximale .....	91
3.2.3. Utilisation du modèle polaire de Domingo.....	92
3.2.3. Utilisation de la règle de Gazquez -Mendez.....	93
3.2.4. Utilisation de la règle de Houk.....	94
Références .....	97

#### III.2. APPLICATION II: Illustration théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels- Alder du 1-aza-1,3-butadiène substitué avec le diméthylvinylamine

1. Introduction .....	98
2. Méthodologie des calculs .....	99
3. Résultats et discussion .....	100
3.1. Prédiction de la réactivité relative des réactifs .....	101
3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale.....	102
3.2.1. Calcul des barrières d'activation.....	102
3.2.2. Utilisation du principe de la dureté maximale .....	105
3.2.3. Utilisation du modèle polaire de Domingo.....	106
3.2.3. Utilisation de la règle de Gazquez -Mendez.....	107
Références .....	110

**III.3. APPLICATION III:** Élucidation des effets de substituants sur le chemin réactionnel de la cycloaddition des 1,3-diazabuta-1,3-diènes avec les cétènes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT

1. Introduction.....	111
2. Méthodologie des calculs.....	112
3. Résultats et discussion.....	112
3.1. Prédiction de la réactivité relative des réactifs .....	112
3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale.....	115
3.2.1. Etape 1 : Formation de la première liaison $\sigma$ .....	115
3.2. 2. Etape 2 : Formation de la deuxième liaison $\sigma$ (fermeture de cycle).....	117
Références .....	120

**III.4. APPLICATION IV:** Étude théorique du Mécanisme, de la Régio- et de la Stéréosélectivité des réactions Diels-Alder des 5-aryl-2-pyrones avec les alcènes substitués

1. Introduction.....	122
2. Méthodologie des calculs.....	123
3. Résultats et discussion.....	124
3.1. Analyse basée sur les indices globaux de réactivité.....	125
3.2. Prédiction de la régiosélectivité à l'aide du modèle polaire.....	125
3.3. Etude mécanistique de la réaction de DA des 5-aryl-2-pyrones .....	126
3.3.1. Analyse des PES et calculs IRC.....	126
3.3.2. Analyse des énergies.....	131
3. 3.3. Analyse des géométries .....	132
3. 3. 4. Analyse du transfert de charge TC sur les TSs.....	133
Références .....	134

**III.5. APPLICATION V:** Etude théorique de l'effet cinétique de solvants sur la réaction Diels-Alder du N,N-diméthylaminobutadiène-3-triméthylsilyloxy avec le p-anisaldéhyde.

1. Introduction.....	135
2. Méthodologie des calculs.....	137
3. Résultats et discussion.....	138
3.1 Étude mécanistique de la réaction DA de N,N-diméthylaminobutadiène-3-triméthylsilyloxy et le p-anisaldéhyde en phase gazeuse.....	138
3.2. Effet cinétique de solvants sur la réaction de N,N diméthylamino-butadiène-3-triméthylsilyloxy avec le p-anisaldéhyde .....	140

3.2.1. Solvation implicite avec le modèle PCM .....	141
3.2.2. Solvation explicite .....	143
Références .....	146
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b> .....	148



## LISTE DES ABREVIATIONS

B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BO	Bond Order
CD13	Cycloaddition dipolaire-1,3
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital
CI	Configuration interaction
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
CT	Charge transfert
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functional Theory
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MP3	Moller-Plesset order 3
NBO	Natural Bond Orbitals
NPA	Natural Population Analysis
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
SCF	Self Consistent Field
SCRFF	Self-Consistent Reaction Field
PCM	Polarized Continuum Model
SEP	Surface d'énergie potentielle
STO	Slater Type Orbital
TS	Transition state
TST	Transition state theory

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chimie quantique consiste à appliquer le formalisme de la mécanique quantique aux systèmes chimiques (molécules). Cette branche de la chimie consiste à adopter l'équation de Schrödinger pour décrire un système moléculaire et à déterminer, pour cette équation, des solutions physiquement acceptables. A partir des années 1950, l'élaboration de nouvelles **méthodes quantiques** et les progrès accomplis dans la technologie des ordinateurs (surtout après l'apparition des PC dans les années 1980) rendaient les calculs quantiques accessibles à tous. Aujourd'hui, le chimiste même s'il n'est pas spécialiste peut prévoir les structures et les réactivités moléculaires en utilisant les logiciels commerciaux de chimie quantique comme : HyperChem, Spartan, Mopac, ...etc.

Les concepts quantiques ont imprégnés donc toute la chimie et ils deviennent des outils de base pour la compréhension des phénomènes chimiques à l'échelle moléculaire. Les méthodes de la chimie quantique (semi-empiriques, *ab-initio*, DFT,...) sont actuellement utilisées non seulement pour étudier des molécules à l'état isolé mais aussi et surtout pour étudier l'interaction entre deux (ou plusieurs) molécules réagissant entre elles. Les programmes de chimie quantique permettent également de tracer les profils énergétiques et d'élucider les mécanismes réactionnels pour différentes classes de réactions chimiques soit en phase gazeuse soit en présence d'un solvant (en solution). Les algorithmes d'optimisation intégrés dans ces programmes permettent également de **localiser les états de transition, chose qui est impossible par voie expérimentale.**

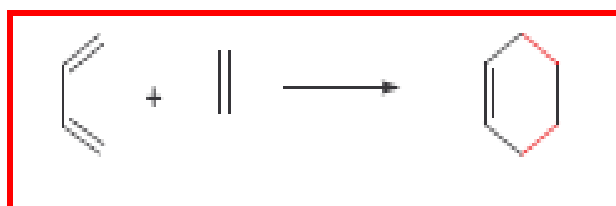
L'influence de la chimie quantique dans toutes les branches de la chimie devient donc de plus en plus remarquable. Les chimistes organiciens utilisent abondamment la mécanique quantique pour estimer les stabilités relatives des molécules, calculer les propriétés des intermédiaires réactionnels, analyser les spectres RMN et **investir les mécanismes des réactions chimiques.**

Pour mettre en évidence les manifestations et les lois qui régissent une réaction chimique, deux points de vue peuvent être adoptés:

- celui de la vitesse avec laquelle s'effectuent les réactions et de leur mécanisme (contrôle cinétique)
- celui des échanges d'énergie, avec l'environnement, qui les accompagnent (contrôle thermodynamique).

Une classe des réactions chimiques qui a suscité l'intérêt des chimistes théoriciens et expérimentateurs est la famille des réactions **péricycliques**. Les réactions **péricycliques**, impliquant des structures de transition cycliques dans lesquelles des processus de rupture de liaisons assistent des processus de formation de liaisons, ont été considérées, pendant longtemps, comme des réactions sans mécanisme. Leurs études ont joué un rôle majeur en chimie organique et ont culminé avec l'établissement des règles de Woodward et Hoffmann [1]. Parmi les réactions péricycliques, on retrouve les réactions **Diels-Alder** et en particulier les réactions **hétéro Diels-Alder** [2] qui ont une importance capitale en synthèse organique [3].

Depuis sa découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder, la réaction de cycloaddition [4+2] d'un diène conjugué avec une oléfine est devenue une des pierres d'angle de la chimie organique. Formellement, la réaction de **Diels-Alder** est l'addition d'un diène-1,3 et d'un diénophile pour donner un cycle à six chaînons, avec une ou deux doubles liaisons suivant le type de diénophile utilisé (*schéma 1*). Par un choix approprié des substituants du diène et du diénophile, on peut accélérer la réaction et contrôler la substitution du cycle



*Schéma 1*

La réaction **hétéro-Diels-Alder** est une réaction de cycloaddition où au moins un **hétéroatome** est présent dans le motif réactif de l'un des partenaires. Elle constitue une méthode de choix pour la synthèse régio- et stéréosélective

d'hétérocycles à six chaînons. L'incorporation des hétéroatomes peut se faire soit au niveau du diène, soit au niveau du diénophile, soit au niveau des deux partenaires simultanément. Le nombre élevé des hétérodiènes et des hétérodiénophiles a considérablement élargi le champ d'application de cette réaction. Cette réaction permet d'accéder à des systèmes polycycliques de stéréochimie complexe et elle est fréquemment utilisée pour la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques. D'autre part, la réaction hétéro Diels-Alder est caractérisée par une certaine *régiosélectivité* (isomérisie de position) et une certaine *stéréosélectivité* (isomérisie stérique). De ce fait, il est bien évident que les réactions hétéro Diels- Alder sont d'une importance capitale du point de vue expérimentale pour la synthèse sélective.

L'étude d'une réaction chimique présente deux aspects principaux :

- (i) Calcul des paramètres thermodynamiques ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta G$ ,...)
- (ii) Prédiction du mécanisme réactionnel

La prédiction du mécanisme réactionnel peut être élaboré par :

- la localisation de l'**état transitoire** (calcul des énergies d'activation)
- l'utilisation des **indices** et **descripteurs de réactivité** afin de déterminer les sites préférentiels d'interaction entre réactifs.
- Les orbitales moléculaires frontières HOMO/LUMO

Dans ce travail, nous nous proposons d'élucider, par des approches quantiques, les différents aspects de quelques réactions de Diels-Alder comme la régiosélectivité, la Stéréosélectivité, l'effet de substituant, l'effet du catalyseur et l'effet de solvant.

Pour mener cette étude, nous avons fait appel à différentes approches théoriques, à savoir:

- La théorie de l'état de transition (TST) [4]
- La théorie des orbitales moléculaires frontières FMO [5]

- Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [6]

Le manuscrit de cette thèse est présenté en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes post SCF de type CI et MP2, méthodes DFT).
- Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité, en l'occurrence, la théorie des orbitales frontière FMO, la théorie de l'état de transition TST et la DFT conceptuelle.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les différents résultats obtenus pour les applications effectuées sur les réactions hétéro Diels-Alder. Notre choix s'est porté sur des réactions pour lesquelles les résultats expérimentaux sont disponibles :

**Application 1** : “An analysis of the regioselectivity in hetero Diels–Alder reactions using dft-based reactivity indexes.” [H.chemouri, S.M. Mekelleche , *Journal of Theoretical and Computational Chemistry (JTCC)*, Vol. 5, N° 2 (2006) 197–206]

**Application 2** : “Regioselectivity of hetero Diels–Alder reactions between 1-aza-1,3-butadiene derivatives and dimethylvinylamine. a theoretical investigation”. [H.chemouri, S.M. Mekelleche ; *Journal of Theoretical and Computational Chemistry (JTCC)*, Vol. 5, N° 4 (2006) 1–12]

**Application 3** : “Elucidation of the substituent effects on the reaction pathway of the cycloaddition of 1,3-diazabuta-1,3-dienes with ketenes using DFT-based reactivity indexes”..[H. Chemouri, S. M. Mekelleche *THEOCHEM* 813 (2007) 67–72].

**Application 4** : “DFT Study of the Regio- and Stereoselectivity of Diels–Alder Reactions of 5-aryl-2-pyrones”., *International Journal of Quantum Chemistry (Wiley InterScience)*, 2011 (in press)

**Application 5** : “Hydrogen-bond promoted hetero-Diels-Alder reactions of inactivated ketones. a DFT study”

Les interprétations des résultats et les conclusions qui en découlent sont présentées dans le même chapitre.

Dans ce travail, nous avons utilisé la fonctionnelle hybride B3LYP [7] qui est l'une des variantes les plus réussites 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 effectués à l'aide des analyses de population de Mulliken [8], naturelle [9] et l'analyse qui utilise les charges dérivant du potentiel électrostatique MK [10] et ChelpG [11]. Les calculs ont été effectués à l'aide des programmes GAUSSIAN 94W [12], GAUSSIAN 98W [13] et GAUSSIAN 03 [14].

**Références bibliographique:**

- [1] A. Rauk, « *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry* », John Wiley.
- [2] D. L. Boger, S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, **1987**.
- [3] M. Santelli, J. M. Pons, *Lewis acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC, Press : Boca Raton, **1996**.
- [4] H. Eyring, M. Polanyi, *Z. Phys, Chem*, 1931, 12, 279; H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 107.
- [5] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, J. Wiley & Sons, New York.
- [6] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 85, 3533. R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 734.
- [7] (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, B 37, 785, (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [8] R. S. Mulliken. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.
- [9] A. E. Reed, P. v. R. Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1434.
- [10] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.* **1987**, 8, 894.
- [11] C. M. Breneman and K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* 11, 361 (**1990**).
- [12] M. J. Frisch. et al. *Gaussian 94 (Revision D.1)*. Gaussian. Inc.. Pittsburgh PA. **1995**.
- [13] M.J. Frisch et al , *Gaussian 98 (Revision A.1)*,Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [14] M. J.Frisch, et al. *Gaussian 03 (Revision E.01)*, *Gaussian Inc., Pittsburgh PA*, **2004**.



# CHAPITRE I

## LES MÉTHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

**Introduction :**

Les méthodes de chimie quantique permettent le calcul d'énergie de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides,... etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques encore. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux, que la prédiction de propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'informations. Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde  $\Psi$  du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et 2n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [1] :

$$H \Psi = E \Psi \quad (1)$$

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

L'hamiltonien total H d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels des répulsions interélectroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons-noyaux).

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

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [2]. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

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

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées en se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

## I. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

### *I.1. Approximation du champ moyen de Hartree*

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1927, 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 totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques:

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

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli. Celui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin  $1/2$ ), une spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation impaire des coordonnées d'espace et de spin. En permutant deux électrons il vient, par exemple :

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

### *I.2. Méthode de Hartree-Fock*

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de  $n$  spin-orbitales [4] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater » [5], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est:

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

avec :

$$\phi_1(1) = \psi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\bar{\phi}_1(2) = \psi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

$\Psi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique.  $\alpha$  et  $\beta$  et sont les fonctions de spin. On constate que la forme déterminantale de la fonction d'onde respecte le principe de Pauli : l'inversion de deux électrons correspond à la permutation de deux lignes (ou de deux colonnes), ce qui a pour effet de changer le signe du déterminant. Les spin-orbitales  $\phi_i$  doivent, d'autre part, être différentes les unes des autres, car dans le cas contraire, le déterminant (5) s'annule.

Le problème consiste dès lors à rechercher les meilleures solutions conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel ; ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock SCF (Self Consistent Field).

Pour un système moléculaire, au sein duquel les électrons sont appariés (on parle alors de système à couches fermées), l'énergie HF se décompose en une somme de termes mono et bi-électroniques.

$$E^{HF} = 2 \sum_i^m h_{ii} + \sum_i^m \sum_j^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (8)$$

Avec :

$$h_{ii} = \int \phi_i^*(1) \hat{h}_1 \phi_i(1) d\tau_1$$

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_i(1) r_{12}^{-1} \phi_j^*(2) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (9)$$

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

$$\text{où : } \hat{h}_1 = -\frac{1}{2}\Delta_1^2 - \sum_K \frac{Z_K e^2}{r_{1K}} \quad (10)$$

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.

L'interaction de chaque électron avec les noyaux et les autres électrons environnants est introduite via l'approximation du champ moyen qui considère que chaque électron subit un potentiel  $V^{\text{eff}}$  formé par les noyaux et le champ moyen des autres électrons.

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

$$\hat{F} \phi_i = E_i \phi_i \quad (11)$$

où  $E_i$  sont les énergies des spin-orbitales.

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 :

$$\hat{F}(1) = \hat{h}_1(1) + V^{\text{eff}}(1) = \hat{h}_1(1) + \sum_i (2\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \quad (12)$$

### 1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\phi_i$  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  $\Psi_i$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\varphi_\mu$  :

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

$C_{ir}$  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]:

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

Avec:

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

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 monoélectronique de recouvrement.

## II. 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 corrélation 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 Møller-Plesset d'ordre n (MPn) et les méthodes DFT.

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

### II.1. Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2) :

La méthode de perturbation Møller-Plesset [9] est une adaptation aux systèmes polyélectroniques de la théorie, plus générale, développée par Rayleigh et Schrödinger et connue sous le nom de théorie des perturbations à plusieurs corps (MBPT). Dans la théorie de perturbation de Møller-Plesset, 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 :

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

$F$  étant l'opérateur de Fock, et  $V$  étant le potentiel de corrélation 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 :

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

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

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots \quad (19)$$

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

Et on peut ainsi montrer que :



$$E_i^{(1)} = \langle \phi_i^{(0)} / V / \phi_i^{(0)} \rangle \quad (21)$$

$$E_i^{(2)} = \frac{\langle \phi_i^{(0)} / V / \phi_i^{(1)} \rangle^2}{E_i^{(1)} - E_i^{(0)}} \quad (22)$$

Où  $E_i^{(1)}$ ,  $E_i^{(2)}$  et  $E_i^{(3)}$  ... sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre  $n$  s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger.

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.

## II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :

### II.2.1. 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]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

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. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [13] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

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

- 1<sup>er</sup> théorème de Hohenberg et Kohn:

Enoncé : « L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x, y, z)$  » [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 :

$$\int \rho(r) dr = n \quad (23)$$

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

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (24)$$

avec : 
$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (25)$$

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

Ce potentiel correspond à l'attraction de l'e<sup>-</sup> (i) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

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 :

$$E[\rho] = V_{ne}[\rho] + T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (26)$$

avec :

$$V_{ne}[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr \quad (27)$$

$$T[\rho] = \int \left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(r) \right] dr \quad (28)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(r_1)\rho(r_2) dr_1 dr_2$$

$V_{ee} :$  (29)

$$K[\rho] = \frac{1}{4} \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(r_1, r_2)\rho(r_1 r_2) dr_1 dr_2$$

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 :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r)v(r)dr + F[\rho_0] \quad (30)$$

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.

- 2ème 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 :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (31)$$

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

$$\delta E = \int \frac{\delta E}{\delta \rho} d\rho dr = 0 \quad (32)$$

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 :

$$\mu = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = v(r) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \quad (33)$$

où la quantité  $\mu$  est appelée « potentiel chimique » du système.

### III.2.2. 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  $\rho$ , ni comment déterminer  $\rho$  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  $\rho_0$  [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 :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (34)$$

avec :

$$h_i^{KS} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (35)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (36)$$

$\theta_i^{KS}$  : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron  $i$ .

- Terme d'échange-corrélation:

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non interagissant). La quantité  $\Delta T$  étant cependant faible:

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (37)$$

Donc :

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (38)$$

$\Delta V$  est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (39)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (40)$$

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (41)$$

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:

$$\left[ -1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (42)$$

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 :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (43)$$

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

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

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{\text{eff}} \right] \theta_i^{\text{KS}}(r) = E_i^{\text{KS}} \theta_i^{\text{KS}}(r) \quad (44)$$

$V_{\text{eff}}$  est appelé potentiel effectif.

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique  $\rho_0$  à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{\text{KS}}|^2 \quad (45)$$

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 44 on obtient une nouvelle densité électronique 45. La convergence est alors atteinte lorsque le potentiel effectif ne varie plus.

### II.2.3. Approximation de la densité locale LDA:

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

$$E_{\text{xc}}^{\text{LDA}}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{\text{xc}}(\rho) dr \quad (46)$$

$\varepsilon_{\text{xc}}$  : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions (énergie d'échange  $\varepsilon_x$  et énergie de corrélation  $\varepsilon_c$ ) telle que :

$$\varepsilon_{\text{xc}}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (47)$$

avec :

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (48)$$

donc :

$$E_x^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (49)$$

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].

#### II.2.4. 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).

$$E_{xc}^{GGA} = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla \rho) dr \quad (50)$$

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

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) [17a]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [17b], 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(d) 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(d).

**II.2.5. 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 :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + a_c E_c^{LYP} + (1 - a_c) E_c^{VWN} \quad (51)$$

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

**III. 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:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (52)$$

Où  $N_n$  est le facteur de normalisation et  $\zeta$  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].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^i y^j z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (53)$$

Dans cette équation,  $\alpha$  est une constante déterminant la taille de la fonction,  $N$  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 (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.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (54)$$

$d_{\lambda}$  étant le coefficient de contraction de la gaussienne primitive  $g_{\lambda}$ .

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(d)), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G(d) 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(d)** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G(d)** 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].

#### **IV. Méthodes de solvation :**

Il est intéressant de pouvoir comparer des propriétés moléculaires obtenues à l'aide d'outils quantiques à des données expérimentales. Très souvent ces dernières sont obtenues en phase condensée. L'effet de solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, l'interactions hydrophobes ou hydrophiles, . . . Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Les méthodes de chimie théorique sont de très puissants outils quant à la compréhension des interactions soluté-solvant, la prédiction des structures, des spectres, ainsi que pour la description de la réactivité en phase liquide. Il existe deux grandes manières de représenter cet environnement : implicite et explicite. La différence fondamentale entre les deux schémas est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière

atomique tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique. L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [26] et Onsager concernant les effets de solvation sur les molécules polaires [27-29]. Dans ce dernier, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Le modèle implicite le plus simple est celui de Born (1912) qui considère une charge ponctuelle placée dans une cavité de solvant de forme sphérique (**Figure 1**). Onsager (1936) l'étend à un dipôle placé dans une cavité sphérique (**Figure 1**) [28]. Alors que le modèle de Born n'est approprié que pour les espèces chimiques possédant une charge formelle, celui d'Onsager est applicable aux nombreuses molécules.

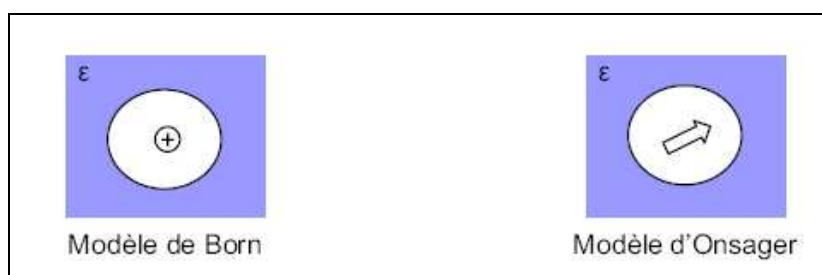
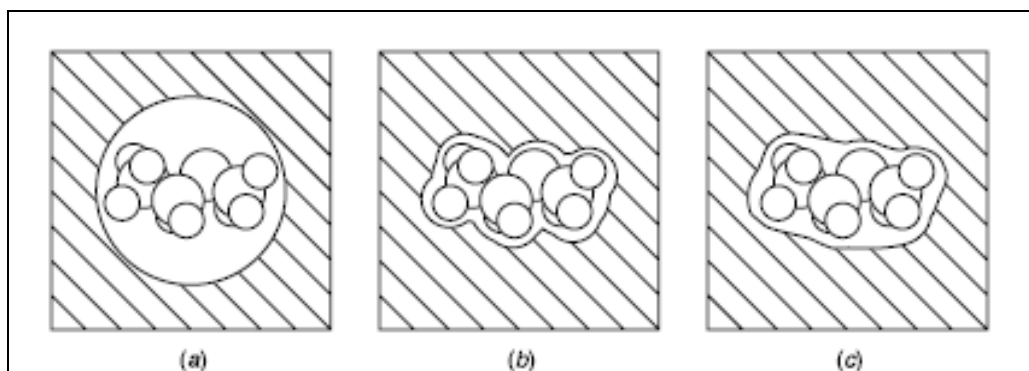


Figure 1

#### IV. 1. Modèle SCRF:

Dans un premier temps, nous allons décrire les différents termes énergétiques et le bilan énergétique du modèle de continuum tenant compte de différents types d'interactions. La première étape implique la création d'une cavité dans le continuum de solvant (**Figure 2**).



**Figure 2.** (a) Schématique d'un soluté intégré dans un milieu diélectrique avec une cavité sphérique, (b) une cavité formée en unissant des sphères atomiques de rayon égal au rayon de van der Waals, et (c) une surface accessible au solvant.

En pratique, la cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals. La formation de cette cavité coûte une certaine quantité d'énergie (positive):  $\Delta G_{\text{cav}}$ , l'énergie libre de cavitation. Cette quantité dépend de la nature du solvant ainsi que de la topologie de la cavité. En second temps, le soluté est placé dans la cavité et celui-ci interagit avec le continuum. On distingue trois types d'interactions soluté-continuum: électrostatiques  $\Delta G_{\text{elec}}$ , répulsives et dispersives. Les deux dernières sont calculées grâce à des relations empiriques.

Le processus d'interaction SCRF ( Self-Consistent Reaction Field) d'une molécule dans sa cavité est autocohérent résolu: la distribution de charge de ce soluté polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent donc à l'interface soluté-continuum. Ces dernières induisent un potentiel de réaction qui, à son tour, modifie la densité électronique du soluté. Ensuite, le continuum doit s'adapter et il y a une nouvelle modification de la distribution de charges à l'interface soluté-continuum... et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique, toujours négatif, est la contribution électrostatique ( $\Delta G_{\text{elec}}$ ).

Les termes de répulsion et de dispersion sont souvent associés. Le terme de dispersion/de répulsion ( $\Delta G_{\text{disp}}$  et  $\Delta G_{\text{rép}}$ ) implique l'interaction du soluté avec le solvant à l'interface de la cavité, et donne une contribution négative/positive à la variation d'énergie.

A la fin, l'énergie totale d'interactions s'exprime en un terme électrostatique et en trois termes non-électrostatiques :

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rép}} \quad (55)$$

Les modèles de continuum utilisent l'équation de Poisson de l'électrostatique classique pour solutionner le problème :

$$-\nabla[\epsilon_r(r) \nabla V(r)] = 4\pi\rho_m(r) \quad (56)$$

$\epsilon_r(r)$  est une fonction diélectrique dans le milieu et le potentiel électrostatique total  $V(r)$  est la somme du potentiel électrostatique  $V_\rho(r)$  généré par la distribution de charges du soluté  $\rho$  et le potentiel de réaction  $V_\sigma(r)$  créé par la polarisation du milieu diélectrique :

$$V(r) = V_\rho(r) + V_\sigma(r) \quad (57)$$

La constante diélectrique ( $\epsilon_r(r) = \epsilon_s / \epsilon_0$ ) peut prendre deux valeurs:

$$\epsilon_r(r) = 1, \quad \text{si } r \in v_{\text{int}}$$

$$\epsilon_r(r) = \epsilon, \quad \text{si } r \in v_{\text{ext}}$$

où  $v_{\text{int}}$  ( $v_{\text{ext}}$ ) est le volume à l'intérieur (à l'extérieur) de la cavité. Pour les deux régions, l'équation (2) devient :

$$-\nabla^2 V(r) = 4\pi\rho_m(r), \quad r \in v_{\text{int}} \quad (58)$$

$$-\epsilon \nabla^2 V(r) = 0, \quad r \in v_{\text{ext}} \quad (59)$$

Les éqs (58) et (59) doivent être accompagnées de conditions frontières, à l'infini mais aussi et surtout à la surface de la cavité,  $|v_{\text{int}} - v_{\text{ext}}| = 0$  afin de garantir la continuité du potentiel.

La distribution de charge surfacique  $\sigma(\mathbf{r}_s)$  peut être exprimée ainsi en termes de quantités aisément calculables avec des processus actuels :

$$\sigma(r_s) = \frac{(\epsilon - 1)}{4\pi\epsilon} E(r_s) \quad (60)$$

où  $E(r) = \left( \frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k$  est le champ électrique perpendiculaire à la cavité.

#### IV.2. Modèle PCM (Polarized continuum model):

Le modèle PCM [30-32] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques (appelées tesserae) assez petites pour considérer constant le  $\sigma(s)$  de chacun de ces tesserae. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (**Figure 3**). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. Les triangles à l'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiés avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge  $\sigma(s)$  [33].



**Figure 3 :** découpage de la surface d'une cavité en un ensemble de tesserae .

##### IV.2.1. Algorithme PCM :

Dans cette méthode, la fonction d'onde électronique du système est déterminée à partir d'un hamiltonien électronique modifié par addition d'un terme électrostatique dû à la présence de charges surfaciques ( $\sigma_s(r_s)$ ) à l'interface entre le soluté et le solvant. L'hamiltonien de solvation s'écrit alors :



$$H = H_0 + V_\sigma \quad (61)$$

avec 
$$V_\sigma(r_s) = \int \frac{\sigma_s(r_s)}{|r - r_s|} dr_s$$

où  $H_0$  est l'hamiltonien électronique dans le vide et  $V_\sigma$  est le potentiel électrostatique dû à la solvation (c'est une perturbation). L'hamiltonien dépend donc de ses fonctions propres, d'où une résolution par itération.

Le but du processus itératif est l'évaluation de  $\sigma(r_k)$  de chaque tesserae, avec une surface  $\Delta S_k$  et une charge  $q_k$  au point  $r_k$  suivant la relation :

$$q_k = \sigma(r_k) \Delta S_k \quad (62)$$

Ce processus itératif se fait selon les étapes suivantes :

**Etape 1:**

- On part d'une valeur d'essai de  $\sigma(r_k)$  correspondant à un potentiel dû à la distribution de charges du soluté uniquement  $V_\sigma(r) = 0$

d'où :

$$V(r) = V_\rho(r) \quad (63)$$

On appelle  $\sigma_k^{00}$  les charges surfaciques correspondant à cette approximation. Le premier indice 0 correspond aux ponctuelles de soluté seul. Le second indice 0 correspond au départ, donc au fait que l'on suppose :  $V_\sigma(r) = 0$

On a alors :

$$\sigma_k^{00} = - \left[ \frac{\epsilon - 1}{4\pi} \right] \left( \frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k \quad (64)$$

- On obtient alors:

$$q_k^{00} = \sigma_k^{00}(s) \Delta S_k \quad (65)$$

Ces charges produisent au centre des éléments de surface une contribution supplémentaire au potentiel électrostatique et au champ électrique d'où :

$$V^{00}(\mathbf{r}) = V_\rho^{00}(\mathbf{r}) + V_\sigma^{00}(\mathbf{r}) \quad (66)$$

On calcul alors une nouvelle distribution de charge surfacique  $\sigma_k^{01}$

$$\sigma_k^{01} = - \left[ \frac{\epsilon - 1}{4\pi} \right] \left( \frac{\partial V(r_s)}{\partial n} \right)_k \quad (67)$$

alors :

$$q_k^{01} = \sigma_k^{01}(s) \Delta S_k \quad (68)$$

L'itération est effectuée jusqu'à atteindre la convergence pour laquelle  $V_\sigma^{0f}(\mathbf{r})$  est obtenu à partir des  $q_k^{0f}$

On ajoute alors le potentiel  $V_\sigma(\mathbf{r})$  à l'hamiltonien du soluté  $H_0 : H = H_0 + V_\sigma$

On résout alors les équations HF ou Kohn-Sham (dans le cas de la DFT) avec cet hamiltonien.

### Etape 2 :

On obtient alors une nouvelle distribution de charge pour le soluté à partir de laquelle on déduit un nouveau jeu de départ de charges surfaciques  $q_k^{10}$  et on itère jusqu'à obtenir  $q_k^{1f}$  et donc  $V_\sigma^{1f}(\mathbf{r})$ . On répète la même procédure jusqu'à atteindre la convergence globale et donc l'obtention de  $\psi^f$ .

Des charges placées dans le vide (constante diélectrique,  $\epsilon_0$ ), créent un champ électrique  $E_0$  au point  $\mathbf{r}$ . En présence d'un solvant, caractérisé par une constante

diélectrique  $\epsilon_s$ , ces charges créeront un champ électrique supplémentaire E. On peut calculer la variation d'énergie libre que subit le système lorsqu'il passe du vide au solvant :

$$\Delta G_{elec} = -\frac{1}{2} \left[ \iiint_{espace} \epsilon_s(r) E^2 d\tau - \iiint_{espace} \epsilon_0(r) E_0^2 d\tau \right] \quad (69)$$

Partant des eqs. (66) et (67), et considérant la densité de charges nulle à l'extérieur de la cavité, on peut intégrer uniquement sur la densité de charges se trouvant à l'intérieur de la cavité. L'eq.(69) devient alors:

$$\Delta G_{elec} = -\frac{1}{2} \iiint_{cav} V_R(r) \rho(r) \quad (70)$$

La variation d'énergie libre est égale à la moitié de l'énergie d'interaction des charges avec le potentiel de réaction. Il suffit donc d'introduire la valeur du potentiel de réaction dans l'équation. (70).

#### IV.2.2. Les termes non-électrostatiques

Les termes non-électrostatiques sont de trois types : cavitation, dispersion et répulsion.

##### a- Le terme de cavitation

Conceptuellement, le transfert d'une molécule d'une phase gazeuse à une phase liquide se réalise en deux étapes. La première est la formation de la cavité dans la solution et la seconde est l'insertion de la molécule de soluté à l'intérieur de la cavité. Ces deux étapes résultent en un excès d'énergie libre. Le terme de cavitation correspond à la première étape mais d'équivalence expérimentale. Il est donc difficile de comparer la valeur des différents modèles qui permet de calculer  $\Delta G_{cav}$ . Selon Pierotti [34], le travail pour évaluer l'énergie libre de cavitation est résumé dans la formule suivante :

$$G_{cav} = \sum_i \frac{a_i}{4\pi R_i^2} [K_0 + K_1(R_i + R_S) + K_2(R_i + R_S)^2] \quad (71)$$

Où  $a_i$  est la surface du Tessera  $i$ ,  $R_i$  est le rayon de la sphère associée au tesseras  $i$ , et  $R_S$  est le rayon proposé de la molécule du solvant.  $K_0$  c'est la tension

de surface et  $K_1$ , et  $K_2$  représentent des paramètres disponibles dans la littérature [35].

#### b- Le terme de dispersion et de répulsion :

Commençons par le cas de l'interaction la plus simple possible, l'interaction entre deux atomes A et B. Ces deux atomes sont soumis à deux forces distinctes. La première, s'exerçant à longue distance, est une force attractive dite de Van der Waals (ou encore force de dispersion). En revanche, à courte distance, ce sont les forces répulsives. Lennard-Jones [36] proposa une expression mathématique simple pour décrire ce comportement, donnant le potentiel électronique du système en fonction de la distance séparant les deux atomes :

$$V(r) = 4E_0 \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (72)$$

Avec  $r$  la distance entre les deux atomes A et B, dans ce cas le système peut être entièrement décrit par cette seule coordonnée de réaction.  $E_0$  représente l'énergie de liaison de la molécule AB, elle traduit également la valeur minimale de l'énergie potentielle électronique  $V(r)$ . Enfin,  $r_0$  est la distance minimale de liaison (voir **figure 4**).

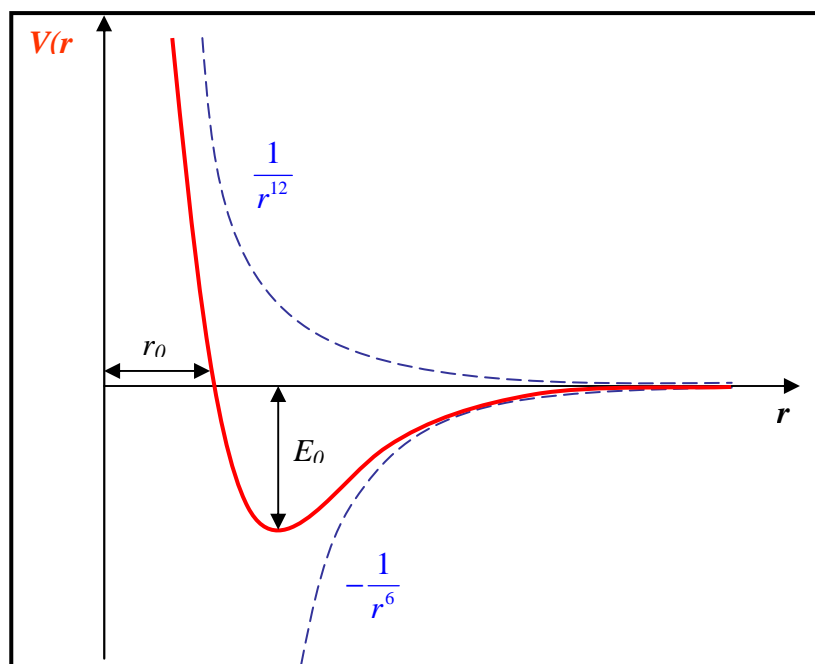


Figure 4 : *Potentiel de Lennard-Jones : interaction entre deux atomes*

Figure 2.1 Comme le montre la

**Figure 4**, le potentiel répulsif dans la formule de Lennard-Jones est en  $\frac{1}{r^{12}}$ , et le potentiel correspondant aux forces attractives en  $-\frac{1}{r^6}$ .

Pour évaluer l'énergie libre de la dispersion et de la répulsion dans PCM Floris et al [37] ont donné les relations suivantes :

$$G_{\text{dis}} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left( -\frac{C_{MN}}{|\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^6} \cdot \frac{R_i^2 + |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^2 - |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^2}{2R_i} \cdot a_i \right) \quad (73)$$

$$G_{\text{rep}} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left[ \left( \frac{1}{\alpha_{MN} |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|} + \frac{2}{\alpha_{MN}^2 |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^2} + \frac{2}{\alpha_{MN}^3 |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^3} \right) \cdot \beta_{MN} \exp(-\alpha_{MN} |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|) \cdot \frac{R_i^2 + |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^2 - |\mathbf{r}_M - \mathbf{r}_i|^2}{2R_i} \cdot a_i \right], \quad (74)$$

où N représente les atomes de solvant, M représente les atomes de soluté, i c'est les tesseras  $\rho$  est la densité numérique du solvant;  $C_{MN}$  est le coefficient de dispersion des atomes de soluté M et des atomes de solvant N,  $\alpha_{MN}$  et  $\beta_{MN}$  sont les deux paramètres dans le potentiel de répulsion exponentiel entre l'atome M de soluté et l'atome N de solvant;  $r_m$  et  $r_i$  sont les coordonnées de l'atome M du soluté et de Tessera i;  $R_i$  et  $r_i$  sont, respectivement, le rayon et la coordonnée de la sphère associée au Tessera i; et  $a_i$  est la surface de Tessera i.

On peut alors définir une énergie libre électrostatique  $G_{\text{elec}}$  comme :

$$H\psi = [H^0 + V^R] \psi = E\psi \quad (75)$$

En résolvant cette équation on obtient:

$$\begin{aligned} G_{el} &= E - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle \\ &= \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle \end{aligned} \quad (76)$$

L'énergie libre de solvatation s'écrit alors :

$$\Delta G_{el} = G_{el} - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle \quad (77)$$

Soit :

$$\Delta G_{el} = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^f | \Psi^f \rangle \quad (78)$$

Avec :

$$\langle \Psi^f | V^f | \Psi^f \rangle = \int V(r) \rho(r) dr \quad (79)$$

**Références bibliographiques :**

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*. **1926**, 76, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire*, Edition Mir, Moscou, (**1982**).
- [4] V. Fock, *Z. Physik.*, **1930**, 61, 126.
- [5] (a) J. C Slater, *Phys. Rev.*, **1929**, 34, 1293; **1931**, 38, 38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 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 et M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618.
- [10] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, **1994**.
- [11] (a) R. G. Parr and W. Yang *Density Functional Theory*, Oxford University Press, **1989**. L. J. Bartolotti and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, **1996**, 7, 187.  
(b) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.* **1996**, 7, 217 T. Ziegler. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 651. (c) E. J. Baerends and O. V. Gritsenko. *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 5383.
- [12] P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, **1964**, B 136, 846.
- [13] W. Kohn et L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, A 140, 1133.
- [14] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, **1980**, 58, 120.
- [15] F. Jensen "Introduction to Computational Chemistry" John Wiley & Sons, (**1999**).
- [16] A. D. Becke, *Phys. Rev.* **1988**, B38, 3098.
- [17] J. P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev.*, **1986**, B33, 8800.  
*Electronic structure of solid's* 91, Academic Verlag (P. Ziesche and H. Eschrig, Berlin), (**1991**).
- [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] J.G Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 351
- [27] K.Baldrige, A.Klamt, *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 6622
- [28] L.Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486
- [29] M.Cossi, *J. Comp. Chem.* **1998**, 19, 833
- [30] S.Miertuš, E.Scrocco, J.Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117
- [31] J.Tomasi, M.Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027.
- [32] R.Cammi, J.Tomasi, *J. Comp. Chem.* **1995**, 16, 1449
- [33] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi *Chemical Physics* **1981**, 55,117
- [34] R. A. Pierotti, *Chem. Rev.* **1976**, 76, 717.
- [35] J. Langlet, P. Claverie, J. Caillet, and A. Pullman, *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 1617.
- [36] J.E.C. Lennard-Jones, *Proceedings of the Physical Society*, **1931**, 43, 461.
- [37] F. Floris, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 616.



# CHAPITRE II

## APPROCHES THÉORIQUES DE LA RÉACTIVITÉ CHIMIQUE

## **Introduction:**

Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par quelques paramètres que les chimistes tiennent de leurs expériences et utilisent pour la prédiction de la réactivité chimique. La notion de réactivité chimique inhérente à une molécule implique que le chemin réactionnel de la molécule, avec d'autres molécules, est prédéterminé par sa propre structure. Ceci n'est évidemment pas exact; les réactions chimiques dépendent de tous les partenaires. De plus deux molécules ont des caractéristiques uniques qu'aucunes des molécules seules ne possèdent. Cependant, en considérant une unique molécule en réaction avec des partenaires d'une famille donnée, ce concept a été démontré comme étant très utile en vue de l'interprétation, et de la prédiction, de propriétés de systèmes moléculaires.

Les premières interprétations théoriques de la réactivité chimique étaient limitées, principalement, aux molécules organiques conjuguées à cause de l'utilisation de la simple méthode de Hückel. Au milieu des années soixante deux théories ont provoqué une revérification de l'application des modèles théoriques à la réactivité chimique et ils ont prouvé ainsi leur importance. La première est l'élaboration des lois de conservation de la symétrie, par Woodward et Hoffmann d'une part, et Longuet-Higgins et Abrahamson d'autre part, qui gouvernent les réactions concertées. Ces lois sont ainsi vérifiées et peuvent se classer en un ensemble d'outils théoriques utilisés par le chimiste. La seconde théorie est constituée d'une généralisation de la théorie des perturbations, qui met en évidence le rôle joué par quelques orbitales spécifiques, orbitales frontières, des molécules engagées dans une réaction chimique. Cependant il existe des méthodes de la réactivité chimique qui peuvent contribuer à trouver une explication au processus de transformation des molécules réagissantes, telle que la théorie de l'état de transition, appelée aussi la théorie du complexe activé, et la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT qui constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilie, ...etc, et qui est fondée sur le principe variationnel.

Dans le présent chapitre, nous avons utilisé :

La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).

La théorie de l'état de transition (TST)

Le principe HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) global.

Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.

Les règles de Gazquez Mendez

Le principe de la dureté maximale MHP (*Maximum Hardness Principle*)

Le modèle polaire de Domingo

### **I. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO :**

Lorsque les deux molécules A et B s'approchent, différentes interactions se développent entre les OM de A et les OM de B :

- les termes mettant en jeu des niveaux vides pris deux à deux sont sans intérêt.
- une interaction de deux orbitales à 4 électrons est déstabilisante. Ces termes répulsifs concernent des niveaux de basse énergie. Ils révèlent que les deux molécules A et B ne peuvent s'interpénétrer. Ils ne conduisent pas à la formation de liaison entre les deux systèmes. On cherchera toujours à minimiser ces interactions en adoptant, par exemple, des géométries adéquates. D'une certaine façon, ils reflètent les *interactions stériques* entre atomes non liés.
- une interaction de 2 orbitales à 2 électrons est stabilisante. Ces interactions sont beaucoup plus intéressantes puisqu'elles permettent de contrebalancer les précédentes. Nous allons donc nous attacher à optimiser ces termes afin de comprendre comment la réaction est possible. Les seules interactions attractives seront donc celles existant entre les OM occupées de A (resp. B) et les OM vacantes de B (resp. A).

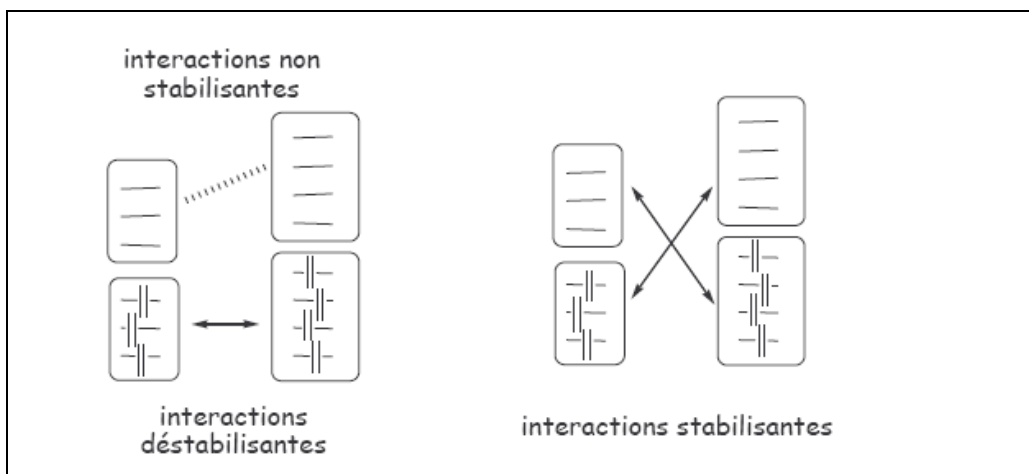


Figure 1

a) Principe de la théorie FMO :

L'équation qui détermine l'énergie gagnée ou perdue lors de l'interaction entre deux molécules s'écrit sous la forme :

$$\Delta E = - \underbrace{\sum (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{1^{er} \text{ terme}} + \underbrace{\sum \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{2^{eme} \text{ terme}} + \underbrace{\sum_r^{occ} \sum_s^{unocc} - \sum_r^{unocc} \sum_s^{occ} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{3^{eme} \text{ terme}} \quad (1)$$

tel que :

$q_a$  ,  $q_b$  sont des populations électroniques des orbitales a et b respectivement.

$\beta$  et  $S$  sont les intégrales de résonance et de recouvrement.

$\epsilon$  est la constante diélectrique locale.

$R_{kl}$  est la distance entre l'atome k et l'atome l ( $k < l$ ).

$c_{ra}$  et  $c_{sb}$  sont les coefficients des orbitales atomiques a et b dans l'orbitales moléculaire r et s respectivement ( $s \neq r$  et  $a \neq b$ )

$E_r$  et  $E_s$  sont les énergies des orbitales moléculaires s et r respectivement.

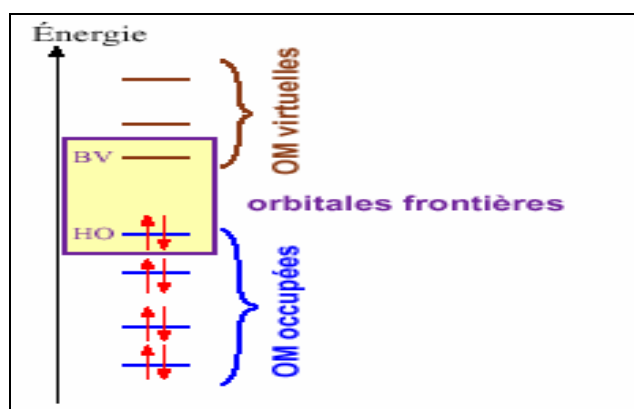
- Le premier terme est le terme de répulsion lors de l'interactions entre les orbitales occupées de la première molécule avec les orbitales occupées de la deuxième molécule.

- Le deuxième terme représente la répulsion ou l'attraction coulombienne ce terme est évidemment important lorsque les molécules réagissent ensemble.
- Le troisième terme représente l'interaction entre toutes les orbitales occupées avec toutes les orbitales virtuelles, c'est la perturbation du second ordre et l'interaction la plus importante correspond au  $E_r - E_s$  minimale, et à partir de ce terme on peut déduire que l'interaction entre la HOMO et la LUMO correspond à la plus faible valeur de  $E_r - E_s$ .

En 1952, K. Fukui [1] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement à des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière. À partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Les orbitales frontières sont désignées par :

HOMO : *Highest Occupied Molecular Orbital*

LUMO : *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*



**Figure 2 :** Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières

Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique. Ainsi la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire. L'approximation des orbitales frontières a permis d'interpréter les règles de Woodward-Hoffmann [2] établies en 1965. Ces règles sont une extension de la description quantique de la liaison au déroulement des réactions chimiques.

**Remarque :**

Les orbitales HOMO-1, HOMO-2 et LUMO+1, LUMO+2 peuvent s'interagir aussi

**a) Règle de Houk :**

En 1973, Houk [3] 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].

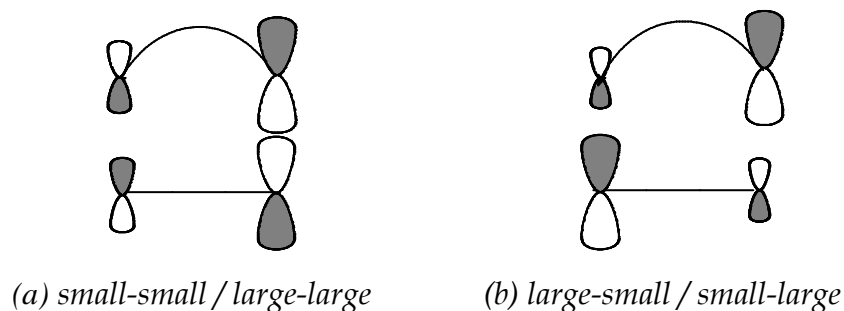


Figure 3

Pour justifier cette règle, on considère deux orbitales moléculaires  $x$  et  $y$  de deux molécules interagissantes A et B (Figure 4)

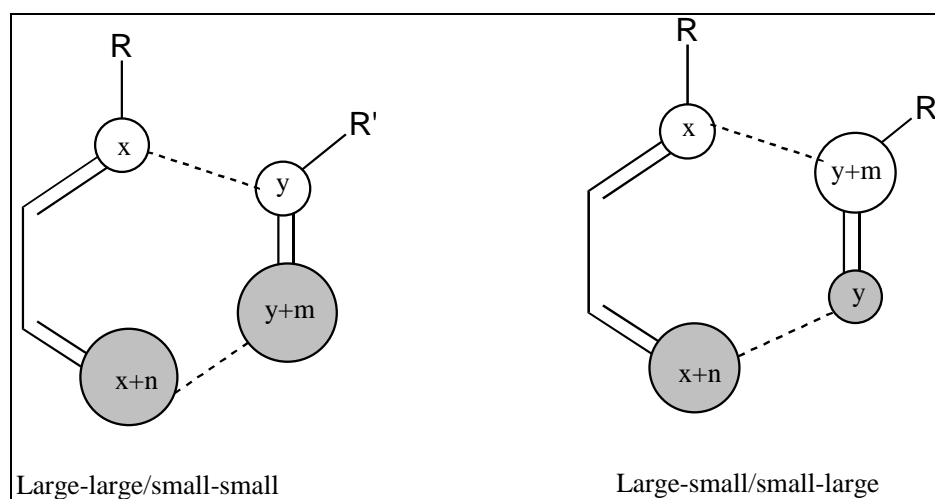


Figure 4 [4]

$x$  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 (1) le numérateur devient :

$$xy+(x+n)(y+m) \tag{2}$$

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

$$x(y+m) + (x+n)y \quad (3)$$

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.

**Remarque :**

Malgré le grand succès qu'a connu la théorie FMO pour l'étude de la réactivité chimique, plusieurs inconvénients et imperfections peuvent être soulignées :

- La seule considération de l'interaction HOMO/LUMO nous ramènera souvent à négliger beaucoup d'autres interactions orbitales qui peuvent cependant être de caractère liant.
- La théorie des orbitales moléculaires frontières introduit beaucoup de simplifications dans l'expression de l'énergie d'interaction interorbitale. En effet, un calcul précis nécessite la prise en considération de plusieurs termes de correction (principe d'un calcul basé sur la méthode de perturbations).
- La théorie des orbitales frontières ne prend pas en considération les effets stériques qui sont des facteurs importants en chimie organique.
- La théorie des orbitales frontières est appliquée uniquement pour les premiers stades des interactions entre orbitales et non pas pour toutes les étapes qui vont suivre pour arriver à l'état de transition.



## II. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition a pour but de décrire de manière détaillée les différents réarrangements des espèces impliquées dans une réaction chimique, tout au long de la réaction, des réactifs aux produits. Avant d'énoncer plus en détails cette théorie, il est nécessaire de décrire un des principaux outils liés à celle-ci que sont les surfaces d'énergie potentielle.

### *II.1. Représentation d'une réaction chimique à l'aide des surfaces d'énergie potentielle.*

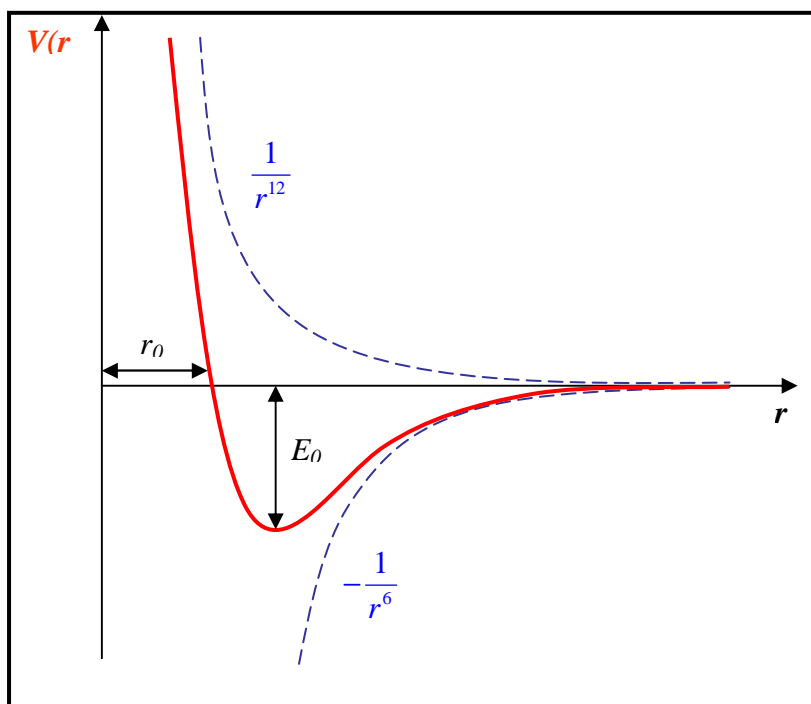
Si on veut décrire en détail une réaction chimique, il est nécessaire de s'intéresser de près aux acteurs élémentaires de la réaction, à savoir les différents atomes impliqués. Ces atomes vont interagir entre eux tout au long de la réaction, se rapprochant pour créer des liaisons chimiques ou au contraire s'éloignant les uns des autres, aboutissant ainsi à la rupture des liaisons. Le mouvement des atomes ainsi que l'attraction qu'ils exercent les uns envers les autres peuvent être décrits par ce que l'on appelle une surface d'énergie potentielle. Elle représente l'énergie potentielle du système en fonction de la position relative des atomes du système.

#### *Surface d'énergie potentielle et point de selle.*

Commençons par le cas de l'interaction la plus simple possible, l'interaction entre deux atomes A et B. Ces deux atomes sont soumis à deux forces distinctes. La première, s'exerçant à longue distance, est une force attractive dite de Van der Waals (ou encore force de dispersion). En revanche, à courte distance, ce sont les forces répulsives qui dominent, résultat d'un recouvrement des orbitales électroniques d'après le principe d'exclusion de Pauli. En 1931, Lennard-Jones [5] proposa une expression mathématique simple pour décrire ce comportement, donnant le potentiel électronique du système en fonction de la distance séparant les deux atomes :

$$V(r) = 4E_0 \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (4)$$

Avec  $r$  la distance entre les deux atomes A et B, dans ce cas le système peut être entièrement décrit par cette seule coordonnée de réaction.  $E_0$  représente l'énergie de liaison de la molécule AB, elle traduit également la valeur minimale de l'énergie potentielle électronique  $V(r)$ . Enfin,  $r_0$  est la distance minimale de liaison (voir **figure 5**).



**Figure 5** : Potentiel de Lennard-Jones : interaction entre deux atomes [5]

Figure 2.1 Comme le montre la

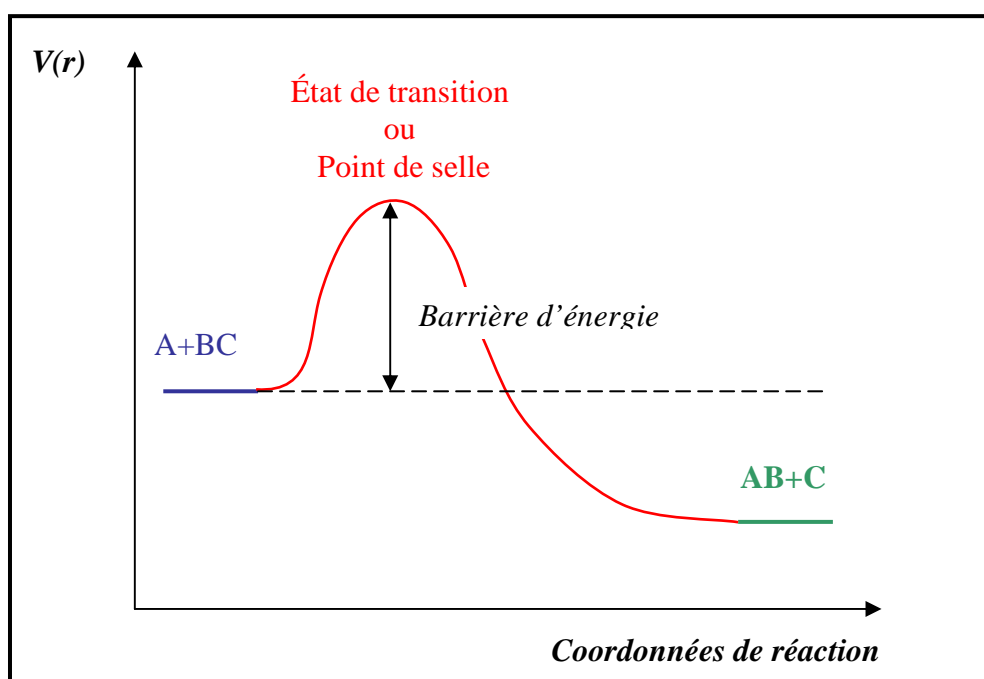
**Figure 5**, le potentiel répulsif dans la formule de Lennard-Jones est en  $\frac{1}{r^{12}}$ , et le potentiel correspondant aux forces attractives en  $-\frac{1}{r^6}$ .

De manière plus générale, la position de chaque atome participant à une réaction chimique peut être décrite à l'aide de trois coordonnées. Dans un système comprenant  $N$  atomes, pour décrire chaque position par rapport à une origine arbitraire il faudra  $3N$  coordonnées. Mais si on suppose qu'il n'y a pas d'autre force que celles s'exerçant entre les atomes, toutes ces coordonnées ne sont pas indépendantes. Il faudra  $3N-6$  coordonnées pour décrire une molécule non linéaire

( $3N$  moins trois coordonnées pour la position globale du système, moins trois pour son orientation).

Si on s'intéresse maintenant au cas simple d'une réaction du type  $A + BC \rightarrow AB + C$  mettant en jeu seulement trois atomes, le potentiel dépend de  $3 \times 3 - 6 = 3$  coordonnées différentes : la distance entre A et BC, la longueur de la liaison BC, et l'angle d'approche entre A et BC. Il faudrait donc, en toute rigueur, un espace à quatre dimensions pour le représenter. Pour se soustraire de cette contrainte, on fixe généralement la valeur de l'angle d'approche, de manière à obtenir une représentation à trois dimensions.

La **Figure 6** présente l'évolution de la valeur du potentiel le long des coordonnées de réactions :



**Figure 6** : Evolution de l'énergie potentielle le long du chemin réactionnel pour une réaction exothermique [6]

Sur ce graphique on voit apparaître une barrière de réaction au niveau de l'état de transition, cette barrière pourra être reliée à l'énergie d'activation d'Arrhenius  $E_a$  comme on le verra par la suite. Cependant, toutes les réactions bimoléculaires n'ont pas forcément de barrière, c'est le cas des réactions impliquant deux radicaux par

exemple, dans ce cas la surface de potentiel ne présente pas de point selle mais plutôt un puits.

### 1.2.3. Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle

Comme toute surface, la surface d'énergie potentielle peut présenter différents types de points critiques au sens topologique du terme :

- minimum local ou global
- maximum local ou global
- point de selle d'ordre 1, 2, 3....., ou  $3N-7$ .

Les minima, globaux ou locaux, correspondent à des géométries « stables » du système moléculaire. Typiquement, les points représentatifs des réactants, des produits et des intermédiaires réactionnels correspondent à des minima de la surface d'énergie potentielle.

#### *Calcul des surfaces de potentiel*

Si on considère un système chimique constitué de  $n$  électrons et de  $N$  noyaux. Le calcul exact d'une surface d'énergie potentielle, associée aux interactions entre les éléments du système chimique, implique une description quantique des différents paramètres de ce système. Il faut pour cela résoudre l'équation de Schrödinger :

$$\hat{H}\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (5)$$

Avec  $R$  les coordonnées des  $N$  noyaux et  $r$  les coordonnées des  $n$  électrons, et  $E$  l'énergie totale du système considéré. L'Hamiltonien  $\hat{H}$  du système est donné par la somme des termes d'énergie cinétique de chaque particule et de l'interaction coulombienne entre porteurs de charge:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} \quad (6)$$

où  $\hat{T}$  représente les termes d'énergie cinétique ( $e$  pour les électrons,  $N$  pour les noyaux) et  $\hat{V}$  les termes d'interaction coulombienne entre porteurs de charge.

Excepté pour des systèmes extrêmement simples, ce calcul ab-initio des surfaces de potentiel s'avère impossible, même à l'aide des supercalculateurs actuels. Une approximation simple utilisée est alors l'approximation de Born-Oppenheimer, qui permet de découpler le mouvement des noyaux de celui des électrons. L'approximation repose sur le fait que la masse d'un électron est beaucoup plus petite que la masse d'un noyau ( $m_N / m_e \approx 1836$ ) alors que les forces agissant sur ces particules sont de même ordre de grandeur. La fonction d'onde pourra être factorisée en :

$$\Psi(R, r) = \Psi(R) \Psi(r) \quad (7)$$

Et l'équation de Schrödinger devient :

$$\left( \hat{H}_e + \hat{H}_N \right) \Psi(R, r) = \left( E_e + E_N \right) \Psi(R, r) \quad (8)$$

Même avec cette simplification le calcul reste difficile, c'est pourquoi des modèles semi empiriques sont développés. Ils sont fondés sur la mécanique quantique, mais ils nécessitent l'apport de données expérimentales comme les énergie de dissociation des liaisons pour optimiser certains paramètres et obtenir des résultats satisfaisants.

## II. 2. Théorie de l'état de transition.

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.

Henry Eyring [7] ainsi que Michael Polanyi et Meredith Evans [8, 9], ont développé au début des années 30, la théorie de l'état de transition. Elle est ensuite reprise par H. Pelzer et E. Wigner en collaboration avec Polanyi. La théorie de l'état de transition est basée sur la thermodynamique statistique, et sur le concept de surfaces d'énergie

potentielle développé au paragraphe précédent. Elle s'attache à décrire l'évolution continue des réactifs sur la surface de potentiel, jusqu'au point selle défini plus haut, où tous les atomes participant à la réaction sont en forte interaction que l'on appelle l'état de transition ou le complexe activé.

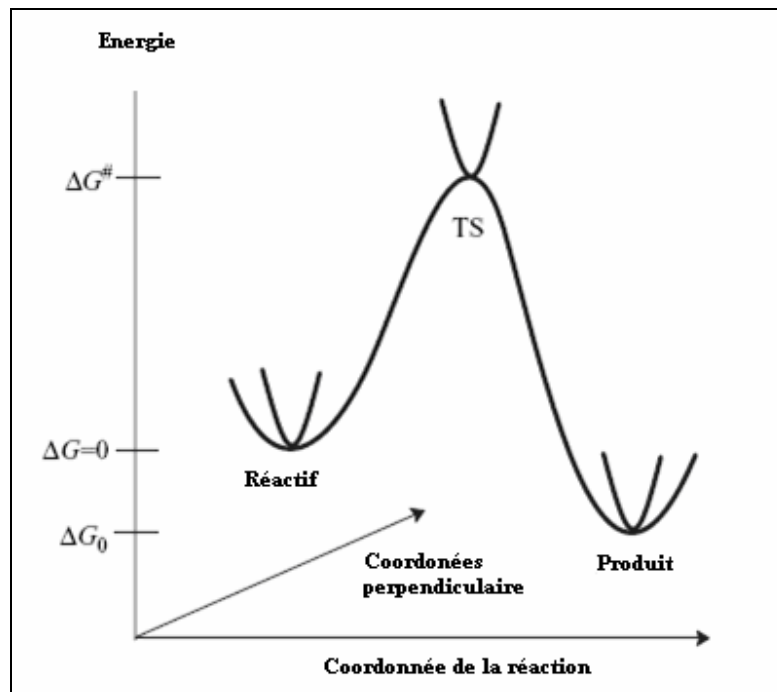


Figure 7. Illustration schématique du chemin de la réaction

### *Théorie des vitesses absolues*

L'objectif est d'établir une expression de la vitesse de la réaction à partir de la connaissance de son mécanisme réactionnel.

Considérons une réaction bimoléculaire de type  $A + BC \rightarrow AB + C$ . La théorie de l'état de transition prévoit la formation d'un complexe activé  $ABC^\ddagger$  durant la réaction, au niveau du point selle de la surface d'énergie potentiel, avant d'aboutir à la formation de produits. La réaction est donc décrite par une équation du type :



Afin d'appliquer la théorie de l'état de transition à cette réaction, il est nécessaire de faire plusieurs hypothèses :

1. On se place dans l'approximation de Born-Oppenheimer,

2. Les réactifs ont une distribution de leur énergie de type Maxwell-Boltzmann. Si le système n'est pas thermalisé, le complexe activé est toujours à l'équilibre avec les réactifs.

4. Le franchissement de la barrière d'énergie au niveau de l'état de transition est purement classique. Les effets quantiques tels que l'effet tunnel ne sont pas pris en compte par cette théorie.

5. Une fois que le point selle de l'état de transition a été dépassé le long des coordonnées de réactions, le système ne peut revenir en arrière, dans la vallée des réactifs.

Les premiers termes de l'équation (9) expriment l'équilibre des réactifs avec le complexe activé  $ABC^\ddagger$ . Cette réaction d'équilibre est traduite par la constante d'équilibre  $K^\ddagger$ , définie comme suit :

$$K^\ddagger = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[ABC]^\ddagger}{[A][BC]} \quad (10)$$

De manière générale la fonction de partition  $q$ , d'un système présentant des niveaux d'énergie  $\varepsilon_i$ , ayant une dégénérescence  $g_i$ , s'écrit :

$$q = \sum_{i=0}^{\infty} g_i \exp\left(-\frac{\varepsilon_i}{k_B T}\right)$$

On peut réécrire l'équation (10) qui traduit un équilibre à l'aide de la mécanique statistique, en supposant une répartition de Boltzmann des différents états. On obtient alors :

$$K^\ddagger = \frac{q^\ddagger}{q_A q_{BC}} \exp\left(-\frac{\varepsilon^*}{k_B T}\right) \quad (11)$$

Dans cette équation,  $\varepsilon^*$  correspond à la variation d'énergie entre les réactifs et le complexe activé à 0K. C'est l'énergie minimale que le système doit posséder pour passer le point de selle sur la surface de potentiel. Les valeurs  $q^\ddagger$ ,  $q_A$ , et  $q_{BC}$ , sont les fonctions de partition respectives de l'état de transition, de la molécule A et de la molécule BC. Ces fonctions de partitions dépendent de la température et représentent l'ensemble des états accessibles au système pour une température donnée.

L'approximation de Born-Oppenheimer permet de factoriser la fonction de partition de la manière suivante :

$$q = q_r q_v q_t q_e \quad (12)$$

Car les différents degrés de liberté du système (translation, vibration, rotation et électronique) sont supposés être indépendants. On peut ainsi calculer les fonctions de partitions pour chacun des mouvements de manière indépendante.

De plus, d'après l'hypothèse 3, pour le complexe activé, le mouvement le long des coordonnées de réaction peut être séparé de tous les autres mouvements. On peut donc de la même manière subdiviser la fonction de partition de l'état de transition,  $q^\ddagger$ , en deux termes :

$$q^\ddagger = q_{v,cr} q_{\ddagger} \quad (13)$$

Où  $q_{v,cr}$  représente le mouvement le long des coordonnées de réactions et  $q_{\ddagger}$  tous les autres degrés de libertés. D'après Eyring, le mouvement le long des coordonnées de réaction peut être interprété comme un mode de vibration de basse énergie, ayant une fréquence virtuelle  $\nu^\ddagger$ . Il est alors possible d'écrire  $q_{v,cr}$  de la manière suivante :

$$q_{v,cr} = \frac{1}{1 - \exp\left(-\frac{h\nu^\ddagger}{k_B T}\right)} \quad (14)$$



Puisque la vibration le long des coordonnées de réaction est supposée être de faible énergie, alors  $h\nu^\ddagger \ll k_B T$ , ce qui permet d'effectuer un développement limité à l'ordre 1 :

$$\exp\left(-\frac{h\nu^\ddagger}{k_B T}\right) \approx 1 - \frac{h\nu^\ddagger}{k_B T} \quad (15)$$

L'équation (14) de la fonction de partition  $q_{v,cr}$  devient :

$$q_{v,cr} = \frac{k_B T}{h\nu^\ddagger} \quad (16)$$

Et l'équation (11) de la constante d'équilibre  $K^\ddagger$  devient :

$$K^\ddagger = \frac{k_B T}{h\nu^\ddagger} \frac{q^\ddagger}{q_A q_{BC}} \exp\left(-\frac{\varepsilon^*}{k_B T}\right) \quad (17)$$

Retournons à l'équation (9) :



Le taux d'apparition des produits s'écrit :

$$\frac{d[AB]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = k_2 [ABC^\ddagger] \quad (18)$$

et en appliquant l'approximation de l'état stationnaire à l'état de transition  $ABC^\ddagger$  on obtient la relation suivante :

$$[ABC^\ddagger] = \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [A][BC] \quad (19)$$

De plus en supposant que  $k_2 \ll k_{-1}$  alors la relation 18 s'écrit :

$$\frac{d[produits]}{dt} = k_2 \frac{k_1}{k_{-1}} [A][BC] = k_2 K^\ddagger [A][BC]$$

(20)

D'où la valeur de la constante de vitesse  $k(T)$ , en utilisant l'équation (17) :

$$k(T) = k_2 K^\ddagger = k_2 \frac{k_B T}{h \nu^\ddagger} \frac{q_\ddagger}{q_A q_{BC}} \exp\left(-\frac{\varepsilon^*}{k_B T}\right) \quad (21)$$

La constante de vitesse  $k_2$  représente le taux de décomposition unimoléculaire de l'état de transition vers les produits. On supposera que ce taux est simplement égal à la fréquence de vibration  $\nu^\ddagger$  le long des coordonnées de réaction. Ce qui permet alors d'avoir une description complète de la constante de vitesse globale de la réaction  $k(T)$  :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{q_\ddagger}{q_A q_{BC}} \exp\left(-\frac{\varepsilon^*}{k_B T}\right) \quad (20)$$

Que l'on peut également écrire sous la forme :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} K_\ddagger \quad (21)$$

où  $K_\ddagger$  est en quelque sorte la constante d'équilibre entre le complexe activé et les réactifs, moins un degré de liberté le long des coordonnées de réaction.

### *Aspect thermodynamique*

Utilisons l'équation (21) afin de donner une interprétation thermodynamique de la constante de vitesse. Pour cela, on peut relier la constante d'équilibre à l'énergie libre de Gibbs  $\Delta G$  grâce à la relation suivante :

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K_\ddagger \quad (22)$$

ce qui permet de revenir sur l'équation (21), qui devient :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (23)$$

Avec  $\Delta G^\ddagger$ , la différence d'énergie libre entre les réactifs et le complexe activé, que l'on peut écrire de la même manière en fonction des variations d'enthalpie et d'entropie. Ce qui donne pour la constante de vitesse :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{T}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (24)$$

Essayons de relier ces paramètres thermodynamique à l'énergie d'activation telle qu'elle est définie dans l'équation d'Arrhenius. En assimilant les gaz impliqués dans la formation du complexe activé à des gaz parfait, on a  $\Delta H^\ddagger = \Delta(E^\ddagger + pV^\ddagger) = \Delta E^\ddagger + (\Delta n)RT$ .  $\Delta n$  est la variation du nombre de moles au cours de la formation du complexe, et vaut -1 pour une réaction bimoléculaire.  $\Delta E^\ddagger$  est la variation d'énergie entre les réactifs et le complexe activé, on peut l'assimiler à l'énergie d'activation d'Arrhenius  $E_a$ . Il est ainsi possible d'écrire l'équation (24) sous la forme suivante :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{T}\right) \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (25)$$

### II.2.1. Loi empirique d'Arrhénius

Dés 1878, J. J. Hood [10,11] remarquait que la constante de vitesse apparente  $k_{app}$  des réactions chimiques qu'il étudiait dépendait de la température  $T$  selon une loi du type :

$$\ln\left(\frac{k_{app}}{A}\right) = -\frac{E_a}{RT} \quad (26)$$

où  $A$  et  $E_a$  sont des constantes, et  $R$  la constante des gaz parfaits. Cette loi empirique est aujourd'hui connu sous le nom de loi d'Arrhénius [12], du nom du scientifique suédois qui le premier tenta de donner un sens physique aux constantes  $A$  et  $E_a$ , en s'inspirant des travaux de J. H. van't Hoff [13] en thermodynamique chimique. La constante  $A$  qui a la même dimension que  $k_{app}$  est appelé facteur de fréquence, et  $E_a$  qui a la dimension d'une énergie d'activation. Le premier est en quelque sorte une

mesure de la vitesse à laquelle les collisions entre les réactifs ont lieu et représente la valeur de  $k_{app}$  à température infinie. Le second peut être vu comme l'énergie minimale que doivent posséder les réactifs pour être transformés en produits. Derrière ce second paramètre se cache l'idée que la réaction chimique est un événement rare, activé thermiquement.

Pour déterminer le mécanisme réactionnel d'une réaction, les chimistes expérimentateurs disposent donc de plusieurs outils: d'une part l'identification par des méthodes spectroscopiques par exemple, des éventuels intermédiaires réactionnels, et d'autre part la détermination des paramètres  $A$  et  $E_a$  de la loi d'Arrhénius à travers l'étude de l'évolution de la constante de vitesse apparente de la réaction en fonction de la température. Les chimistes théoriciens disposent quant à eux d'un outil complémentaire : la possibilité de construire la «*surface d'énergie potentielle*» associée à la réaction chimique étudiée.

La comparaison avec l'équation d'Arrhenius  $k(T) = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$  permet une nouvelle évaluation du facteur pré-exponentiel  $A$  :

$$A = e \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{T}\right) \quad (27)$$

Ainsi, le facteur  $A$  est relié à la variation d'entropie  $\Delta S^\ddagger$  entre les réactifs et le complexe activé. Dans le cas d'une réaction bimoléculaire, l'état de transition doit être plus « ordonné » que les réactifs pour qu'il puisse y avoir formation des produits.  $\Delta S^\ddagger$  sera alors négatif et aura donc tendance à diminuer l'importance du facteur pré-exponentiel  $A$ .

## II.2.2 Exploration de la surface d'énergie potentielle

### II.2.2.1. Identification des points stationnaires

D'après la théorie de l'état de transition, la constante de vitesse d'une étape élémentaire se déduit de la différence d'énergie entre le(s) réactif(s) et l'état de

transition. Il faut donc être en mesure d'identifier sur la surface d'énergie potentielle les positions relatives des noyaux correspondant à des réactifs, et celles correspondant à des états de transition. Pour cela, il suffit d'explorer leurs caractéristiques topologiques :

- les réactifs sont des minima globaux ou locaux de la SEP.
- les états de transition sont des points de selle d'ordre 1 de la SEP.

Les réactifs et états de transition correspondent donc à un gradient nul de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées nucléaires. Par contre, dans le cas d'un réactif, la matrice hessienne de l'énergie potentielle ne doit avoir que des valeurs propres positives ; alors que dans le cas d'un état de transition, une et une seule de ces valeurs propres doit être négative. Des algorithmes d'optimisation de géométrie sont utilisés afin de localiser ces deux types de points critiques sur la SEP. Il en existe de plusieurs sortes, que l'on peut classer en trois catégories :

- ceux qui n'utilisent que l'énergie potentielle,
- ceux qui utilisent l'énergie potentielle et son gradient,
- ceux qui utilisent l'énergie potentielle, son gradient et sa matrice hessienne.

### II.2.2.2 Calcul des fréquences

Le calcul des fréquences permet d'accéder à l'énergie totale du système à 0 K (somme de l'énergie potentielle et de l'énergie de vibration de point zéro), ainsi qu'aux propriétés thermodynamiques du système, en particulier l'énergie libre de Gibbs [14].

#### a) Coordonnées vibrationnelles normales

L'énergie potentielle est approchée à l'aide d'un développement de deuxième ordre en série de Taylor autour du point  $x_0$  correspondant à la géométrie stationnaire.

$$U(x) \approx U(x_0) + \left( \frac{dU}{dx} \right)^t (x - x_0) + \frac{1}{2} (x - x_0)^t \left( \frac{d^2U}{dx^2} \right) (x - x_0) \quad (28)$$

L'énergie pour un point stationnaire  $x_0$ ,  $U(x_0)$ , peut être choisie comme zéro et la première dérivée sera nulle.

$$U(\Delta x) = \frac{1}{2} \Delta x^t F \Delta x \quad (29)$$

La matrice  $F$  est une matrice de  $3N_{\text{atomes}} \times 3N_{\text{atomes}}$  (constante de force) contenant les deuxièmes dérivées de l'énergie. L'équation nucléaire de Schrödinger pour un système de  $N_{\text{atome}}$  est donnée par l'équation (30)

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2m_i} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \right) + \frac{1}{2} \Delta x^t F \Delta x \right] \Psi_{nuc} = E_{nuc} \Psi_{nuc} \quad (30)$$

**Remarque :** La matrice hessienne  $F_{\text{CART}ij}$  possède les dérivées secondes partielles du potentiel  $U$  par rapport au déplacement des atomes en *coordonnées cartésiennes* (CART):

$$F_{\text{CART}ij} = \left( \frac{\partial^2 U}{\partial \xi_i \partial \xi_j} \right)_0 \quad (31)$$

Il s'agit d'une matrice  $3N \times 3N$  ( $N$  est le nombre d'atomes), où  $\xi_1, \xi_2, \xi_3 \dots \xi_{3N}$  sont utilisés pour les déplacements en coordonnées cartésiennes  $\Delta x_1, \Delta y_1, \Delta z_1, \dots, \Delta z_N$ . Le  $( )_0$  indique le fait que les dérivés sont prises à la position d'équilibre des atomes, et que les premières dérivées sont nulles. La première des choses que le programme *Gaussian* fait avec ces constantes de force est de les convertir en *coordonnées cartésiennes pondérées de masse* (MWC) (*mass-weighted cartesian coordinates*).

$$F_{\text{MWC}ij} = \frac{F_{\text{CART}ij}}{\sqrt{m_i m_j}} = \left( \frac{\partial^2 U}{\partial Y_i \partial Y_j} \right)_0 \quad (32)$$

où  $Y_1 = \sqrt{m_1} \xi_1 = \sqrt{m_1} \Delta x_1$ ,  $Y_2 = \sqrt{m_1} \xi_2 = \sqrt{m_1} \Delta y_1$  et ainsi de suite, sont les coordonnées cartésiennes pondérées de masse.

Par conséquent, l'équation (32) est d'abord transformée aux coordonnées massives-pondérées par une matrice **G** contenant la racine carrée inverse des masses atomiques (on note que les masses atomique, non nucléaire, sont utilisées, suivant l'approximation de Born-Oppenheimer que les électrons suivent les noyaux).

$$y_i = \sqrt{m_i} \Delta x_i \quad (33)$$

On dérivant deux fois l'équation (33), on obtient

$$\frac{\partial^2}{\partial y_i^2} = \frac{1}{m_i} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \quad (34)$$

On pose la matrice **G** comme suit

$$G_{ij} = \frac{1}{\sqrt{m_i m_j}} \quad (35)$$

Donc, d'après les équations (32), (33) et (34) on obtient alors l'équation (36) ;

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} \right) + \frac{1}{2} y^t (\mathbf{F} \cdot \mathbf{G}) y \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (36)$$

Ensuite, pour diagonaliser la matrice **F.G**, on introduit une transformation unitaire **U** (la matrice unitaire peut s'écrire comme  $U^{-1}U = U^tU$ ), produisant ainsi les **valeurs propres** (*eigenvalues*)  $\epsilon_i$  et les **vecteurs propres** (*eigenvectors*)  $\mathbf{q}_i$ .

$$\mathbf{q} = U\mathbf{y} \quad (37)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} y^t (U^t U) (\mathbf{F} \cdot \mathbf{G}) (U^t U) y \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (38)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} [\mathbf{U}\mathbf{y}]^t [\mathbf{U}(\mathbf{F} \cdot \mathbf{G})\mathbf{U}^t] (\mathbf{U}\mathbf{y}) \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (39)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} \mathbf{q}^t [\mathbf{U}(\mathbf{F} \cdot \mathbf{G})\mathbf{U}^t] \mathbf{q} \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (40)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} \mathbf{q}^t \boldsymbol{\epsilon} \mathbf{q} \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (41)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} + \frac{1}{2} \varepsilon_i q_i^2 \right) \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (42)$$

$$\left[ - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} + \varepsilon_i q_i^2 \right) \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (43)$$

$$- \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} [h_i(q_i)] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (44)$$

Dans ce système de coordonnées  $\mathbf{q}$ , les *coordonnées vibrationnelles normales*, l'équation Schrödinger de dimension  $3N$  peut être séparé pour avoir  $3N$  équations de Schrödinger, qui est juste en forme d'un *oscillateur harmonique standard*, avec les solutions étant des polynômes d'Hermite en coordonnées  $q$ . **Les vecteurs propres de la matrice F.G sont les coordonnées normales vibrationnelles** (massives-pondérées) et les valeurs propres  $\varepsilon_i$  est en relation avec les fréquences vibrationnelles comme indiqué dans l'équation (45).

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\varepsilon_i} \quad (45)$$

Les racines des valeurs propres sont les fréquences fondamentales de la molécule. Le programme *Gaussian* les convertit en  $\text{cm}^{-1}$ , puis affiche le  $3N$  (jusqu'à 9) les plus bas.

Six (6) valeurs de  $\lambda$  seront nulles et elles correspondent à trois degrés de liberté de translation et à trois degrés de liberté de rotation de la molécule. En pratique, du fait que la géométrie d'équilibre ne peut pas être déterminée avec une parfaite précision, on trouve dans la matrice hessienne six fréquences avec des valeurs proches de zéro ( $|\nu_k| < 50 \text{ cm}^{-1}$ ). Les  $3N-6$  fréquences restantes sont les fréquences vibrationnelles harmoniques moléculaires.

Si le point stationnaire est un minimum sur la surface d'énergie, les valeurs propres des matrices F et F.G sont tous positives. Les points de selle sont caractérisés par une matrice hessienne ayant des valeurs propres négatives et positives. Le nombre de



valeurs propres négatives donne l'ordre du point de selle. Si, cependant, le point stationnaire est un état de transition (TS), une (et seulement une seule) des valeurs propres est **négatif**. Cela correspond à l'énergie étant un maximum dans une direction et un minimum dans toutes les autres directions. "La fréquence" pour "la vibration" le long du vecteur propre pour la valeur propre *négative* sera formellement *imaginaire*, comme c'est la racine carrée d'un nombre négatif (équation (42)). Ce vecteur propre correspondant suit la direction de la descente principale du TS vers le réactif et le produit. **Au TS, le vecteur propre pour la fréquence imaginaire est la coordonnée de réaction.**

Il convient de noter que la matrice de constante de force peut être calculée à toutes les géométries, mais la transformation de coordonnées normales ne vaut que pour un point fixe, c'est à dire où la première dérivée est nulle.

### b) Fréquences vibrationnelle moléculaire

Le calcul des fréquences vibrationnelles a permis de classer un point stationnaire sur la SEP trouvée par une méthode d'optimisation de géométrie comme [15]

- un minimum local (toutes les fréquences vibrationnelles sont réelles).
- un point de selle d'ordre n (n fréquences imaginaires).

L'équation de Schrödinger pour le mouvement nucléaire dans une molécule est

$$\hat{H}_N \Psi_N = (\hat{T}_N + U) \Psi_N = E \Psi_N \text{ avec } \hat{H}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum \frac{1}{m_\alpha} \nabla_\alpha^2 + U(q_\alpha).$$

L'énergie moléculaire totale E est approximativement la somme des énergies de translation, rotation, vibration et électronique. Dans l'approximation d'oscillateur harmonique, l'énergie vibrationnelle, d'une molécule à N atomes, est la somme des énergies vibrationnelles pour 3N - 6 mode normal (3N - 5 pour une molécule linéaire) :

$$E_{vib} \approx \sum_{k=1}^{3N-6} (v_k + 1/2) h \nu_k \quad (46)$$

Où  $\nu_k$  est la **fréquence vibrationnel harmonique** pour le  $k^{i\text{em}}$  mode normal et chaque nombre quantique vibrationnel  $v_k$  possède des valeurs possibles 0, 1, 2,..., indépendant des valeurs des nombres quantiques vibrationnel.

Pour le premier état vibrationnel, chaque des  $3N-6$  nombres quantiques vibrationnels égalent a zéro, et l'énergie au point zéro dans l'approximation d'oscillateur harmonique est

$$E_{ZPE} \approx 1/2 \sum_{k=1}^{3N-6} h \nu_k \quad (47)$$

### II.3. Réaction de coordonnées intrinsèque (*Intrinsic Reaction Coordinate*) IRC

Une fois que l'état de transition d'une étape élémentaire a été localisé sur la SEP, il serait peut être intéressant d'étudier l'évolution du système moléculaire pour se transformer en produit(s) à partir du ou des réactif(s), i.e. son évolution le long du chemin de réaction. Ceci peut par exemple permettre d'identifier un intermédiaire réactionnel.

On s'intéresse en particulier au chemin de réaction d'énergie minimale. En général, il est obtenu dans un système de coordonnées nucléaires pondérées en masse. La coordonnée de réaction associée à ce chemin,  $s$ , est alors appelée coordonnée de réaction intrinsèque (IRC pour *Intrinsic Reaction Coordinate*) [16,17] et répond à l'équation suivante :

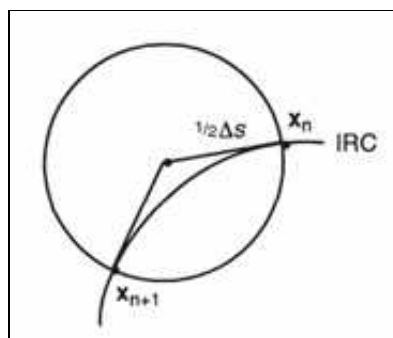
$$\frac{d\vec{x}}{ds} = \frac{-\text{grad}\vec{E}_{potentielle}(\vec{x})}{|\text{grad}\vec{E}_{potentielle}(\vec{x})|} = \mathbf{t} \quad (48)$$

$\vec{x}$  : coordonnées nucléaires pondérées en masse

$S$  : longueur du chemin

$T$  : gradient normalisé (négatif).

La méthode de Gonzales-Schlegel peut être utilisée pour suivre l'IRC (en utilisant le mot clé IRC sur *Gaussian*). L'algorithme est illustré dans la **figure 8**. La méthode Gonzales-Schlegel semble à présent être une de meilleures méthodes pour le chemin IRC. Pour l'utilisation dans les méthodes de chemin de réaction, l'IRC, avec une exigence d'un pas faible, peut être une méthode très sophistiquée.



**Figure 8.** Illustration de la méthode d'optimisation contrainte de Gonzales-Schlegel pour suivre un IRC

Physiquement, le chemin de réaction d'énergie minimale est le chemin de réaction que suivrait le système pour aller des réactifs aux produits avec une énergie cinétique constamment nulle. Autant dire que ce chemin est loin de représenter ce qui se passe en réalité. Néanmoins, il est conceptuellement intéressant de le déterminer.

### III. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global

#### III.1 Introduction:

Considérons une molécule à l'état isolé. L'approche d'un autre réactif polaire ou ionique de cette molécule peut être considérée comme une perturbation exercée par un champ électrique externe  $\vec{F}$  sur cette molécule. La densité de charge de la molécule va répondre à cette perturbation et l'énergie du système sera modifiée. L'énergie de la molécule peut donc être exprimée sous forme d'un développement de Taylor :

$$\begin{aligned}
 E(\vec{F}) = E(\vec{0}) + \sum_i \left( \frac{\partial E}{\partial F_i} \right)_0 F_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \left( \frac{\partial^2 E}{\partial F_i \partial F_j} \right)_0 F_i F_j \\
 + \frac{1}{6} \sum_i \sum_j \sum_k \left( \frac{\partial^3 E}{\partial F_i \partial F_j \partial F_k} \right)_0 F_i F_j F_k + \dots
 \end{aligned}
 \tag{49}$$

Les dérivations de l'énergie au champ zéro (système isolé) définissent les propriétés statiques de réponse de la molécule. Ces dérivations peuvent être considérées comme la mesure de l'interaction entre le champ externe appliqué et la molécule.

$$\mu_i = - \left( \frac{\partial E}{\partial F_i} \right)_0 \quad \text{la } i^{\text{ème}} \text{ composante du vecteur de moment dipolaire } \vec{\mu}. \tag{50}$$

$$\alpha_{ij} = - \left( \frac{\partial^2 E}{\partial F_i \partial F_j} \right)_0 \quad \text{les } i^{\text{ème}} \text{ et } j^{\text{ème}} \text{ composantes du tenseur de polarisabilité } \vec{\alpha}. \tag{51}$$

Plusieurs concepts chimiques exprimant, d'une manière qualitative, la réponse de la distribution électronique d'une molécule A lors de l'approche d'une autre molécule B ont été introduits par Pearson dans le cadre du principe HSAB.

### III. 2 Définitions:

Les acides et les bases durs et mous ont été initialement définis comme suit [18]:

**Base molle** : est une base caractérisée par un atome donneur ayant une grande polarisabilité, une faible électronégativité, facilement oxydable et associé avec des orbitales vides basses.

**Base dure** : est une base caractérisée par un atome donneur ayant une faible polarisabilité, une grande électronégativité, difficile à réduire et associé avec des orbitales vides ayant des énergies élevées et donc inaccessibles.

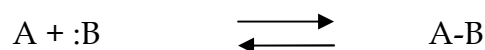
**Acide mou** : est un acide caractérisé par un atome accepteur ayant une faible charge positive, une grande taille. Il possède plusieurs électrons externes facilement excitables et il est polarisable.

**Acide dur** : est un acide caractérisé par un atome accepteur ayant une grande charge positive, une petite taille. Il ne possède pas d'électrons externes facilement excitable et il est non polarisable.

Ces définitions qualitatives nous permettent de mettre les acides et les bases dans l'une de deux 'boîtes' appelées '*dur*' et '*mou*' mais sans aucun classement.

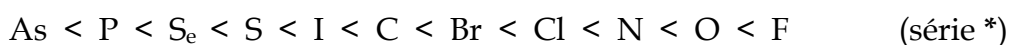
### III.1.3 Enoncé du principe HSAB

Soit un équilibre acido-basique :



Où A est un acide de Lewis (accepteur d'électrons) et B est une base de Lewis (donneur d'électrons).

On se basant sur différentes données expérimentales [19-22], Pearson a présenté une classification des acides de Lewis en deux groupes (a) et (b) en prenant comme point de départ le classement des atomes donneurs des bases de Lewis en fonction de l'électronégativité croissante :



Le critère utilisé est que les acides de Lewis du groupe (a) vont former des complexes plus stables avec les atomes donneurs possédant une grande électronégativité (droite de la série \*); alors que les acides de Lewis du groupe (b) vont réagir, préférentiellement, avec les atomes donneurs possédant une faible électronégativité (gauche de la série \*).

A partir de cette répartition, Pearson a remarqué que les acides du groupe (a) possèdent des atomes accepteurs chargés positivement ayant des petites tailles ( $H^+$ ,

Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, etc.); Tandis que les acides du groupe (b) possèdent des atomes accepteurs ayant de faibles charges positives et des tailles plus grandes (Cs<sup>+</sup>, Cu<sup>+</sup>,...).

**Tableau 1 :** Classification des acides et des bases selon le principe HSAB.

Principe HSAB	Dur	Mou
<b>Acide</b>	- charge positive prononcée - faible polarisabilité - petite taille	-faible charge positive -haute polarisabilité -taille élevée
<b>Base</b>	-électronégativité élevée -difficulté à s'oxyder -faible polarisabilité	-faible électronégativité -facilement oxydée -polarisabilité élevée

En se basant sur cette classification, Pearson [23] a formulé son principe HSAB (*hard and soft acids and bases HSAB*) comme suit :

En anglais "*Hard acids prefer Hard bases and Soft acids prefer soft bases*"

En français : "*Les acides durs préfèrent de réagir avec les bases dures et les acides mous préfèrent de réagir avec les bases molles*"

Cependant, la classification d'un nouveau 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.

#### *a) Potentiel chimique électronique $\mu$ :*

La **figure 9** 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.

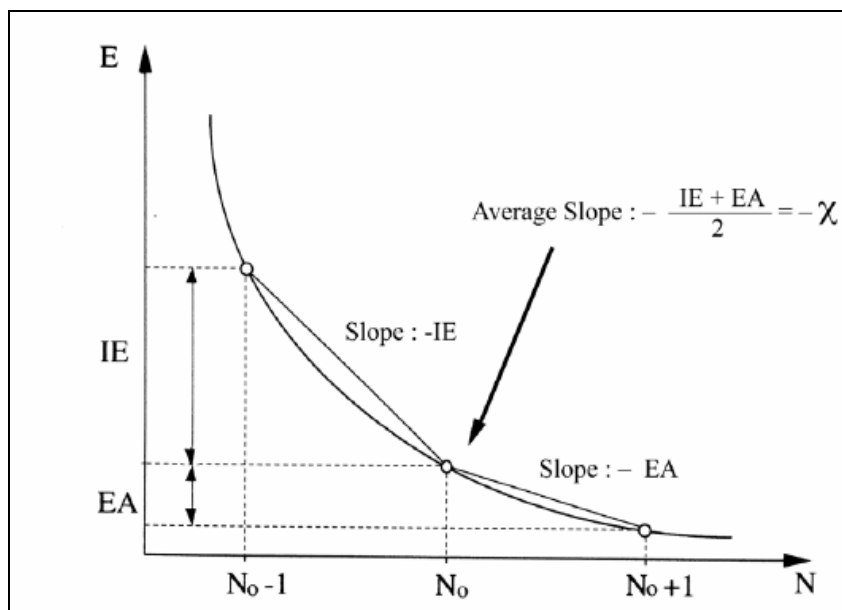
Expérimentalement, on ne peut connaître que les points sur la courbe correspondant à des valeurs entières de N (nombre d'électrons). Cependant, il est plus commode de considérer une courbe de lissage liant les points.

**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  $(M \rightarrow M^- + A)$

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



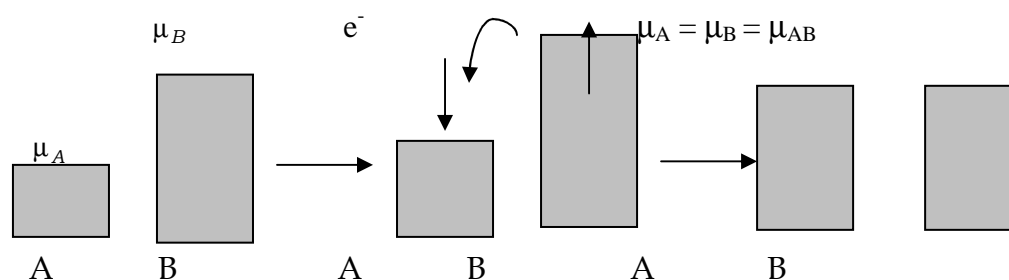
**Figure 9 :** Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N)

Parr [24] a montré que la pente de la courbe (figure 9) est égale au potentiel chimique électronique  $\mu$ .

$$\text{pente} = \mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right) \tag{52}$$

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

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 ( $\mu_A$ ) et décroître le potentiel de B ( $\mu_B$ ) jusqu'à ce qu'ils deviennent égaux au potentiel de la molécule AB ( $\mu_{AB}$ ) comme c'est illustré par la **figure 10**.



**Figure 10:** Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction

En analysant la **Figure 9**, 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 :

$$pente = \frac{P1 + P2}{2} = \frac{-I - A}{2} \tag{53}$$

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



A partir des équations (1) et (2), il vient :

$$\mu = -\chi \quad (54)$$

**b) Dureté (Hardness) absolue**

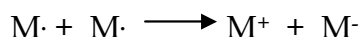
La deuxième propriété qu'on peut tirer à partir de la figure 1 est celle qui exprime la vitesse de changement de courbature de la pente. Cette propriété est définie comme la dureté (*Hardness*) chimique :

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (55)$$

En utilisant la méthode des différences finies, on obtient :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (56)$$

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 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 :

$$\Delta E_M = \frac{I - A}{2} \quad (57)$$

$\Delta E_M$  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  $\Delta E_M$  est faible, la molécule M est dite molle (*soft*).
- Si  $\Delta E_M$  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*) :

$$S = \frac{1}{2 \eta} \quad (58)$$

#### Remarque :

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

## IV. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

### IV.1. Concepts chimiques dérivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle. L'application du principe variationnel donne les équations appelées équations de Kohn-Sham qui sont similaires aux équations de Hartree-Fock.

En principe, il suffit de remplacer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par un potentiel d'échange et de corrélation qui correspond à la dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport à la densité.

Le point crucial en DFT est que l'énergie d'échange et de corrélation n'est pas connue de façon exacte. Néanmoins les formules approchées pour cette énergie donnent des résultats qui sont comparables ou meilleurs que ceux donnés par MP2 à

un moindre coût de ressource informatique. Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent.

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilie, ...etc.

La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho]$$

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

$$\int \rho(r) dr = N$$

En se basant sur la méthode de variations, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange conduisant à la condition variationnelle suivante.

$$\delta[E - \mu(\int \rho(r) - N)] = 0$$

Où  $\mu$  est le multiplicateur de Lagrange :

$$v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \tag{59}$$

$v(r)$  est le potentiel externe (i.e. du au noyaux) et  $F_{HK}$  est la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [25].

Selon Parr [26], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le **potentiel chimique** électronique  $\mu$

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (60)$$

Cette définition est exactement la même déduite par Pearson à partir de la **figure 9**.

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

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (61)$$

$\mu$ ,  $\rho(r)$  et  $v(r)$  étant le potentiel chimique, la densité électronique et le potentiel externe du système respectivement. Les quantités  $\mu$ ,  $\rho(r)$  peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations  $dN$  et  $\delta v(r)$  respectivement. La première dérivée partielle de  $\mu$  par rapport à  $N$  (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (*hardness*) globale  $\eta$  du système [27].

$$2\eta = \left[ \frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad (62)$$

$S$  étant la mollesse (*softness*) globale du système.

Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de  $N$ , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir  $\eta$  et  $S$ . Dans le cadre de cette approximation,  $\eta$  et  $S$  peuvent être écrits comme suit [27]:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (62a)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (62b)$$

I et A sont le potentiel de la 1<sup>ère</sup> ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

**Remarque :**

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit [26,28]:

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (63)$$

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (64)$$

**\* Indice d'électrophilie globale :**

L'indice d'électrophilie  $\omega$  est lié au potentiel chimique  $\mu$  par la relation suivante [29] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (65)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

On note que cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour classer une série de réactifs présents dans les réactions Diels–Alder et les cycloadditions 1,3-dipolar [30]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène-

diènophile) ou (dipôle - dipolarophile ) et la faisabilité de cycloaddition [31] a été obtenue.

#### \* Indice de nucléophilie globale

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [32] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [33]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al. [34].ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir,  $N = -IP$ . 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) empirique (relatif) est défini comme suit [34] :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (66)$$

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

## IV.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  $\mu$ , l'électronégativité  $\chi$ , la dureté globale  $\eta$  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 [35,36].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [37-39] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules.

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 mollesses locales.

### a) Indices 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 [40] :

$$f_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (67)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [41]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (68)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (69)$$

$q_k(N)$  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.

Il a été montré [42], pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

### b) Molleses locales

La mollesse locale  $s_k$  est définie par [43] :

$$s_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[ \frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (70)$$

Les molleses 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 :

$$s_k^- = S [q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \quad (71)$$

$$s_k^+ = S [q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (72)$$

### c) Electrophilie locale



Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale,  $\omega_k$  [44]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale  $\omega$  et l'indice de Fukui électrophilique  $f_k^+$ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (73)$$

$$\text{Avec } \sum \omega_k = \omega$$

#### d) Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale,  $N_k$  [45]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale  $N$  et l'indice de Fukui nucléophilique  $f_k^-$ .

$$N_k = N f_k^- \quad (74)$$

$$\text{Avec } N = \sum N_k \quad (75)$$

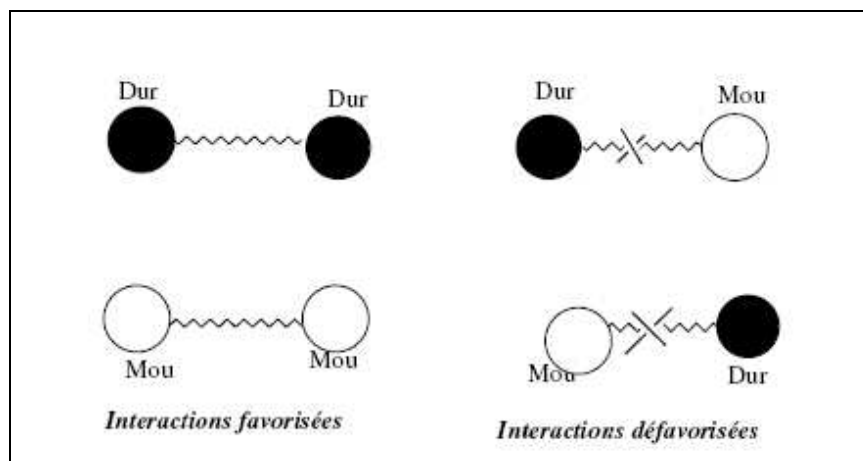
### IV.3. Règle de Gazquez et Mendez :

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

Selon les règles de Gazquez et Mendez [46] :

*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 11**)



**Figure 11 :** 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 [47, 48] Cette quantité est défini comme :

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i - s_k)^2 + (s_j - s_l)^2 \quad (76)$$

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 softnesses 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  $\Delta_{ij}^{kl}$  sera la préférée.

#### IV.4. Principe de la dureté maximale MHP (Maximum Hardness Principle)

Pearson a formulé son principe de la dureté maximale (MHP) [49, 50] 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 [51] ont fourni une justification théorique du principe MHP. Chattaraj et al. [52] 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.

#### IV.5. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices $\omega_k$ et $N_k$

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [45], 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  $\omega_k$ ) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k$ ) de la molécule nucléophile.

### V. Analyses de population:

Il existe plusieurs méthodes d'analyse de populations qui diffèrent par la manière de partitionner les électrons entre les différents sites d'une molécule. L'analyse de population la plus utilisée dans les calculs de la chimie quantique est celle de Mulliken.

#### *a) Analyse de population de Mulliken (MPA)*

Dans le cadre de l'analyse de population de Mulliken [53], la charge atomique nette  $q_K$  de l'atome K ayant le numéro atomique  $Z_K$  est définie par:

$$q_K = Z_K - N_K \quad (77)$$

$N_K$ : la population globale (nombre d'électrons) de l'atome K

$$N_K = \sum_{r \in K} N_r \quad (78)$$

$N_r$ : la charge globale sur l'orbitale atomique  $\chi_r$  appartenant à l'atome K.

$$N_r = n_r + \frac{1}{2} \sum n_{r-s} \quad (79)$$

avec :  $n_r$  : population nette de l'orbitale atomique de base  $\chi_r$

$$n_r = \sum_i n_{r,i} \quad (80)$$

$n_{r-s}$  : population de recouvrement entre les orbitales atomique  $\chi_r$  et  $\chi_s$

$$n_{r-s} = \sum_i n_{r-s,i} \quad (81)$$

$n_{r,s}$  : contribution de l'orbitale moléculaire  $\Phi_i$  dans la population nette de l'orbitale atomique  $\chi_r$

$$n_{r,i} = n_i C_{r,i}^2 \quad (82)$$

$n_{r-s,i}$  : contribution de l'orbitale moléculaire  $\Phi_i$  dans la population de recouvrement entre les orbitales atomiques  $\chi_r$  et  $\chi_s$

$$n_{r-s,i} = n_i (2 C_{r,i} C_{s,i} S_{rs}) \quad (83)$$

**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 défauts:

- Dans l'équation (20), le facteur  $\frac{1}{2}$  signifie que la population de recouvrement est partagée d'une manière **équitable !** entre les deux orbitales atomiques  $\chi_r$  et  $\chi_s$  centrées sur des atomes différentes bien que les atomes puissent avoir des électronégativités différentes.

- Un petit changement dans la taille de la base peut produire à un grand changement dans les charges nettes calculées !

Pour pallier à ces inconvénients, on peut faire appel soit à

- l'analyse de population naturelle (NPA)
- soit aux charges dérivant du potentiel électrostatique.

**b) Analyse de population naturelle (NPA)**

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. [54] Elle consiste à introduire des orbitales atomiques naturelles qui diagonalisent la matrice de densité par bloc atomiques et sur lesquelles on projette la densité électronique. Les orbitales naturelles sont des orbitales localisées à un centre permettant de décrire l'atome dans son environnement moléculaire, puisqu'elles prennent en compte les deux effets physiques suivants :

- Leur étendue spatiale est optimisée pour tenir compte de la charge atomique effective dans l'environnement moléculaire.
- Elles prennent en compte le confinement stérique (de Pauli) de l'environnement moléculaire: lorsque les orbitales des atomes voisins commencent à s'interpénétrer, les fréquences oscillatoires augmentent et l'énergie cinétique croît tout en conservant l'orthogonalité interatomique.

**c) Analyse de population des charges dérivantes du potentiel électrostatique :**

Dans cette méthode d'analyse de population, les charges sont déduites du potentiel électrostatique qui caractérise l'énergie électrostatique entre la distribution de charges statiques  $\rho_r$  d'un système atomique ou moléculaire et une charge positive unitaire localisée au point  $r$ . Le potentiel électrostatique  $V(r)$  produit au point  $r$  par les électrons et les noyaux du système est donné par [55]:

$$V(r) = \sum_A Z_A / |R_A - r_A| - \int \rho(r') dr' / |r' - r| \quad (84)$$

Cette méthode consiste à calculer les charges à un point  $r$  donné à partir d'un lissage du potentiel électrostatique et suivant différents algorithmes, parmi ces types de charges on a

**MK**  $\Rightarrow$  suivant l' algorithme de *Merz-Singh-Kollman* [56].

**CHelp**  $\Rightarrow$  suivant l' algorithme de *Chirlian et Francl* [57].

**ChelpG**  $\Rightarrow$  suivant l' algorithme de *Breneman et Wiberg* [58].

**Références bibliographiques :**

- [1] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1975**.
- [2] R. Hoffmann et R. B. Woodward, . *J. Chem. Am. Soc*, **87**, 395-397 ; 2046 ; 2511 ; 4389 (1965) ; *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1969**, **8**, 781.
- [3] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, **95**, 4092.
- [4] N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 5624.
- [5] J.E.C. Lennard-Jones, . *Proceedings of the Physical Society*, **1931**, **43**, 461.
- [6] Hayes, M.Y., M.P. Deskevich, D.J. Nesbitt, K. Takahashi, R.T. Skodje. *J. Phy .Chem A*, **2006**. **110**, 436.
- [7] H.Eyring, *J. Chem. Phys*, **1935**, **3**, 107.
- [8] M.G.P.Evans, . *Trans. Faraday Soc.*, **1935**, **31**, 875.
- [9] M.G.P.Evans, *Trans. Faraday Soc.*, 1938, **34**, 11.
- [10] J. J. Hood, *Phil. Mag.*, **1878**, **6**, 371.
- [11] J. J. Hood, *Phil. Mag.* **1885**, **20**, 323.
- [12] S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.*, **1889**, **4**, 226, M. H.Back, K. J. Laidler "Selected Readings in Chemical Kinetics", , Eds. Pergamon: Oxford, **1967**.
- [13] J. H. van't Hoff, « Etudes de dynamique chimique », F. Muller and Company, Amsterdam, **1884**.
- [14] (a) F. Jensen; *Introduction to Computational Chemistry*, first Edition, Wiley, **1999**, (b) F. Jensen; *Introduction to Computational Chemistry*, Second Edition, Wiley, **2007**.
- [15] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, Fifth Edition, Prentice-Hall, **2000**.
- [16] K. Fukui, , *Acc. Chem. Res.* **1981**, **14**, 363.
- [17] C. Gonzalez et H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, **1990**, **94**, 5523.
- [18] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, **85**, 3533.

- [19] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- [20] R. G. Pearson, *Science*, **1966**, 151, 172.
- [21] R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827.
- [22] R. G. Pearson, *Hard and Soft Acids and Bases*. Dowden. Hutchinson et Ross: Stroudenburg, PA, **1973**.
- [23] R. G. Pearson, *Journal of Chemical Education*. **1987**, 64, 561.
- [24] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (**1989**).
- [25] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. *J. Chem. Phys.*, **1978**, 68, 3801.
- [26] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (**1989**).
- [27] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
- [28] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512.
- [29] R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 122, 1922.
- [30] P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras *Tetrahedron* **2003**, 59, 3117.
- [31] L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez **2002** *J. Phys. Chem. A* **106** 952.
- [32] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417.
- [33] (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.*, **2008**, 865, 68.
- [34] L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.*, **2009**, 895, 86.
- [35] R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827.
- [36] R. G. Pearson, «Hard and Soft Acids and Bases». Dowden. Hutchinson et Ross: Stroudenburg, PA, **1973**.
- [37] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 1793.
- [38] P. Geerlings, F. De Proft, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**, 3, 276.
- [39] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**, 3, 310.



- [40] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4049.
- [41] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5708.
- [42] P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 9143.
- [43] W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, *82*, 6723.
- [44] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4417 ; (b) P. Perez, L.R. Domingo, A.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3117 ; (c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*”, Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, **2007**; *19*, 139.
- [45] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 3576.
- [46]. 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.
- [47] A. K . Chandra, M. T. Nguyen, *J. Comput. Chem.*, **1998**, *19*, 195.
- [48] A. K Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**, *3*, 310.
- [49] R.G. Pearson, *J. Chem. Ed.* **1987**, *64*, 562.
- [50] Pearson, R.G.; Palke, W.E. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 3283.
- [51] Parr, R.G., Chattaraj, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1854.
- [52] P.K Chattaraj,; S. J Sengupta, *J. Phys. Chem.* **1999**, *103*, 6122.
- [53] R. S. Mulliken. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833.
- [54] A. E. Reed, P. v. R. Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1434.
- [55] P. Politzer, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potential*, (P. Politzer, D. G. Truhlar, eds), p. 7. Plenum, New York/London (**1981**).
- [56] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 894.
- [57] L. E. Chirlian and M. M. Francl, *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 894.
- [58] C. M. Breneman et K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 361.

## CHAPITRE III

# APPLICATIONS AUX RÉACTIONS DIELS-ALDER

*Introduction :*

Les réactions chimiques possèdent des caractéristiques sont nécessaires d'une importance capitale en en synthèse organique. En plus du rendement, la régio- et la stéréosélectivité sont des propriétés cruciales surtout lorsque le produit de réaction doit être un régio ou un stéréoisomère particulier comme par exemple dans l'industrie pharmaceutique. Il est donc fondamental de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivité et ainsi pouvoir les contrôler. De nombreuses réactions organiques, comme les réaction Diels-Alder et hétéro Diels-Alder sont souvent caractérisées par une régio- et/ou une stéréosélectivité bien prononcée. Pour bien comprendre le mécanisme d'une réaction chimique ainsi que les effets des différentes conditions expérimentales (solvant, catalyseur,...) et pour fournir d'efficaces interprétations et prédictions aux expérimentateurs, plusieurs approches théoriques ont été proposées et utilisées avec un grand succès :

- (i) Le calcul des barrières d'activation
- (ii) le principe de la dureté maximale
- (iii) Le modèle polaire de Domingo.
- (iv) Les règles de Gazquez –Mandez.
- (v) La règle de Houk (coefficients HOMO/LUMO)

Dans ce chapitre, on se propose d'étudier la régiosélectivité, la stéréosélectivité, l'effet de solvant et l'effet de catalyseur pour quelques réactions Diels-Alder pour lesquelles les données expérimentales sont disponibles.

Dans notre travail,

- nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP.
- Les modèles moléculaires ont été construits et visualisés à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView.
- Les optimisations des géométries d'équilibre ont été effectuées avec le programme GAUSSIAN 94W, GAUSSIAN 98W et GAUSSIAN 03W.

- Les indices de réactivité (indices de Fukui, molleses locales, électrophilie locale et nucléophilie locale) 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 (suivant l'algorithme de *Merz-Singh-Kollman*) et ChelpG (suivant l'algorithme de Breneman et Wiberg).
- La localisation des états de transition a été confirmée par l'existence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. Les géométries des états de transition ont été visualisées à l'aide des programmes GaussView. L'animation des vibrations correspondant aux fréquences imaginaires avec GaussView montre bien que ces vibrations correspondent au sens de formation des deux nouvelles liaisons.
- La suite de l'étude théorique a donc consisté à prendre en compte les effets de Solvant par des méthodes de continuum (PCM).

Cinq applications ont été effectuées dans le cadre de cette thèse :

**Application 1** : « Analyse théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder du 2-azabutadiène avec les aldéhydes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT. »

**Application 2** : « Illustration théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder du 1-aza-1,3-butadiène substitué avec le diméthylvinylamine. »

**Application 3** : « Elucidation des effets de substituants sur le chemin réactionnel de la cycloaddition des 1,3-diazabuta-1,3-diènes avec les cétènes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT. »

**Application 4** : « Étude théorique du Mécanisme, de la Régio- et de la Stéréosélectivité des réactions Diels-Alder des 5-aryl-2-pyrones avec les alcènes substitués. »

**Application 5** : « Étude théorique de l'effet cinétique de solvants sur la réaction Diels-Alder du N,N-diméthylaminobutadiène-3-triméthylsilyloxy avec le p-anisaldéhyde. »

## APPLICATION I

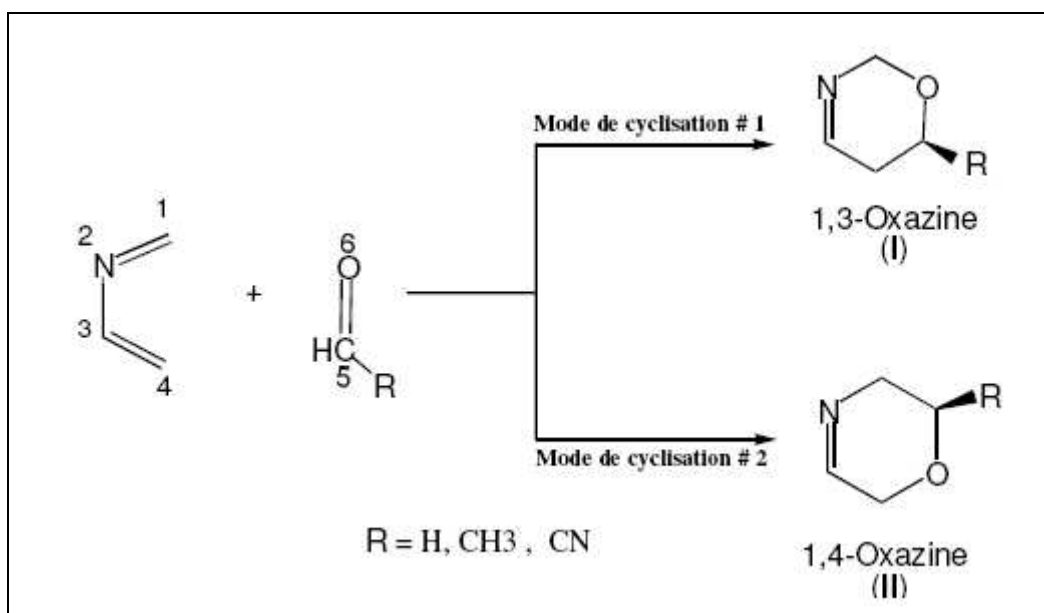
### *Analyse théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder du 2-azabutadiène avec les aldéhydes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT*

#### 1. Introduction :

L'importance de la réaction conventionnelle de Diels-Alder '*diène + dienophile*' pour la synthèse des cycles à six chaînons avec une excellente régio- et stéréosélectivité est bien reconnue en chimie organique et pour les systèmes biologiques [1]. Les réactions de cycloaddition entre les hétérodiènes et les hétérodiénophiles substitués ont aussi montré leur mérite pour la synthèse sélective d'une grande gamme d'hétérocycles [2]. Le nombre de plus en plus croissant d'hétérodiènes et d'hétérodiénophiles fait de la réaction d'hétéro Diels-Alder (HDA) un outil très attrayant en synthèse organique et pour la synthèse des substances naturelles [3].

Les 2-azabutadiènes sont avérés d'être d'excellents réactifs dans les réactions HDA lorsqu'ils réagissent avec différents diénophiles pauvres ou riches en électrons [4,5].

Dans cette partie, on se propose d'élucider et de rationaliser la régiosélectivité observée expérimentalement dans les réactions de Diels-Alder entre le 2-azabutadiène et les aldéhydes [6]. Cette réaction conduit à la formation de deux régioisomères (I) et (II) (**Figure 1**).



**Figure 1** : Réaction HDA entre le 2-azabutadiène et les aldéhydes .

On se propose également d'analyser l'effet de substituants (électro-donneurs ou électro-attracteurs) portés par le diénophile sur la cinétique de la réaction. Expérimentalement [7,8], il a été remarqué que la cyclisation entre le 2-azabutadiène avec les aldéhydes donne, **majoritairement**, le régioisomère (I) quelque soit le caractère électronique (donneur ou accepteur) du substituant porté par le diénophile. Afin de mettre en évidence le mode de cyclisation préférentiel et de confirmer ces résultats expérimentaux nous avons mené une étude théorique en se basant sur :

- (i) Le calcul des barrières d'activation
- (ii) le principe de la dureté maximale
- (iii) Le modèle polaire de Domingo.
- (iv) Les règles de Gazquez -Mandez.
- (v) La règle de Houk ( coefficients HOMO/LUMO)

## 2. Méthodologie des calculs

L'optimisation des géométries d'équilibre des réactifs, le calcul des charges nettes, des indices de Fukui et des molleses locales ont été effectués à l'aide de la méthode B3LYP [9] avec la base 6-31G (d) [10] en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) [11] et l'analyse de population MK [12] qui utilise les charges

dérivant du potentiel électrostatique et calculées avec l'algorithme de Merz-Singh-Kollman. Tous les calculs ont été effectués avec le programme G94W [13]. Les géométries des états de transitions ont été localisées au niveau HF/6-31G(d) //B3LYP/6-31G(d) (i.e. localisation du TS au niveau HF/6-31G(d) suivi du calcul *single point* au niveau B3LYP/6-31G(d)). La localisation des états de transition a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

### 3. Résultats et discussions :

#### 3.1. Prédiction de la réactivité relative des réactifs :

##### a) Calcul des gaps HOMO/LUMO

Afin de mettre en évidence le caractère donneur (nucléophile) ou accepteur (électrophile) des deux réactifs, nous avons calculé les gaps énergétiques HOMO/LUMO des réactifs (**Tableau 1.a.**),

**Tableau 1.a.** Différence entre les deux combinaisons possibles HOMO/LUMO pour l'hétérodiène et l'hétérodiénophiles (les valeurs en u.a).

Réaction #	R	$ E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile} $	$ E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene} $
1	H	0.498	0.557
2	CH <sub>3</sub>	0.504	0.538
3	CN	0.410	0.619

Les résultats montrent que les gaps  $|E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile}|$  sont plus faibles que les gaps  $|E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene}|$  et par conséquent le diène se comporte comme nucléophile alors que les 3 diénophiles se comportent comme électrophiles. On remarque également que la substitution de H par un groupement donneur CH<sub>3</sub> fait augmenter le gap HOMO/LUMO et par conséquent inhiber la réaction ; alors que la substitution de H par un groupement attracteur CN fait diminuer le gap HOMO/LUMO et par conséquent accélérer la réaction.

**b) Calcul des potentiels électroniques, des indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie:**

Les valeurs calculées des potentiels chimiques électroniques  $\mu$  et des indices d'électrophilie  $\omega$  et de nucléophilie  $N$  sont reportées dans le **tableau 1.b**.

**Tableau 1.b.** Potentiels chimiques électroniques  $\mu$  et indice d'électrophilies  $\omega$  et indice de nucléophilie  $N$  des réactifs.

Système	$\mu$ (u.a)	$\omega$ (eV)	$N$ (eV)
Diène 2-azabutadiène	-0.146	1.585	2.604
Diènophile 1 (R=H)	-0.164	1.606	2.332
2 (R=CH <sub>3</sub> )	-0.217	1.593	2.552
3 (R=CN)	-1.008	3.062	0.854

On constate que le 2-azabutadiène agit comme un nucléophile (donneur) alors que les 3 aldéhydes agissent comme électrophiles (accepteurs). En effet, le 2-azabutadiène possède l'indice d'électrophilie le plus faible ( $\omega = 1.585$  eV) et l'indice de nucléophilie le plus élevé ( $N = 2.604$  eV). De plus, le potentiel électronique du 2-azabutadiène ( $\mu = -0.146$  u.a) est plus élevé que ceux des 3 aldéhydes ce qui montre que le transfert d'électrons aura lieu du diène vers les diènophiles. On constate également que le caractère électrophile du diènophile est diminué par la présence de substituent électro-donneur (par exemple CH<sub>3</sub>) alors qu'il est augmenté par la présence de substituent électro-attracteur (par exemple CN). En conclusion, les trois approches précédentes montrent que le 2-azabutadiène agit comme un nucléophile et les aldéhydes agissent comme des électrophiles.

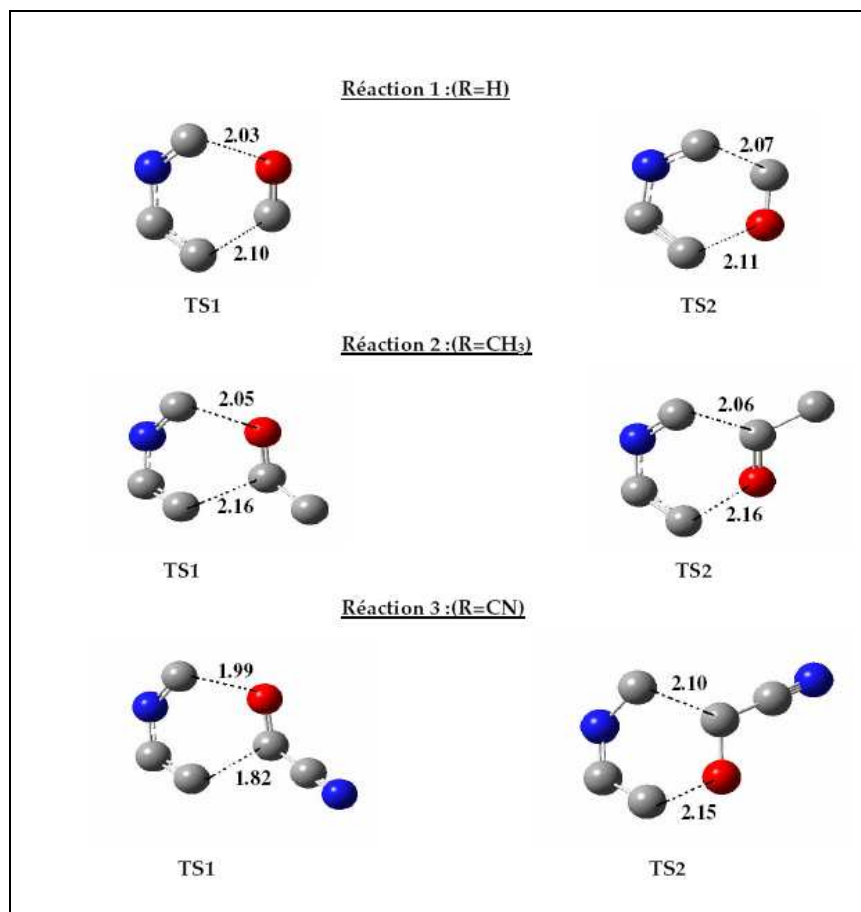
**3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale:**

Afin de prédire et de rationaliser la régiosélectivité observée expérimentalement de la Réaction hétéro Diels-Alder entre le 2-azabutadiène et les aldéhydes [6] nous avons utilisé 4 approches théoriques :



### 3.2.1. Calcul des barrières d'activation

Les états de transition TS1 et TS2 correspondants aux 2 modes de cyclisation I et II (voir Figure 1) sont représentées dans la **figure 2**.



**Figure2** : Etats de transition TS1 et TS2 pour les trois réactions HDA  
Les longueurs des 2 nouvelles liaisons sont données en Å

Les énergies des états de transitions ( $E_{TS}$ ), les énergies d'activation ( $E^\#$ ) et les duretés sont données dans le **tableau 2**.

**Tableau 2** : Energies  $E_{TS}$ , dureté de chaque état de transition  $\eta_{TS}$  et énergies d'activation  $E^\#$  calculées au niveau B3LYP/6-31G(d).

Réaction #	Mode de cyclisation #1			Mode de cyclisation #2		
	$E_{TS}$ ( u.a.)	$\eta_{TS}$ ( u. a.)	$E^\#$ (kcal/mol)	$E_{TS}$ ( u.a.)	$\eta_{TS}$ ( u.a.)	$E^\#$ (kcal/mol)
1 (R=H)	-286.5011	0.1787	15.4	-286.4911	0.1698	21.3
2(R=CH <sub>3</sub> )	-325.8219	0.1776	20.6	-325.8119	0.1649	26.8
3(R=CN)	-378.7368	0.1794	15.0	-378.7271	0.1631	21.5

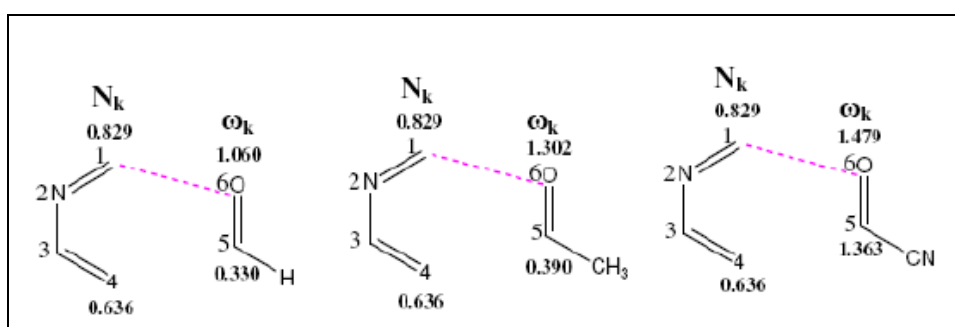
On remarque que les énergies d'activation correspondant aux états de transition TS1 sont plus faibles à celles correspondant aux états de transition TS2 ; ce qui montre que le régioisomère I est plus favorisé cinétiquement que le régioisomère II. On remarque également que la présence d'un groupement électro-attracteur (CN) sur l'hétérodiénophile fait diminuer la barrière d'activation de 0.4 kcal/mol alors que la présence d'un groupement électro-donneur (CH<sub>3</sub>) fait augmenter la barrière d'activation de 5.2kcal/mol. Cependant, la nature du groupement porté par le diénophile n'a aucune influence sur la régiosélectivité qui est en faveur du mode de cyclisation I.

### 3.2.2 Utilisation du principe de la dureté maximale :

Le principe MHP stipule que « *La dureté maximale correspond à la stabilité maximale* ». Les valeurs des duretés globales  $\eta_I$  et  $\eta_{II}$  correspondant aux 2 états de transition TS1 et TS2 sont données dans le **tableau 2**. Les résultats montrent que les duretés globales des TS1 sont toujours plus élevées que celles des TS2 ; ce qui implique que les états de transition TS1 sont plus durs que les états de transition TS2 et par conséquent le régioisomère I formé selon le 1<sup>er</sup> mode de cyclisation I (TS1) est plus stable que celui formé selon le 2<sup>ème</sup> mode de cyclisation II (TS2).

### 3.2.3 Utilisation du modèle polaire de Domingo :

Les indices de nucléophilie locale  $N_k$  pour les sites C1 et C4 du 2-azabutadiène (nucleophile) et les indices d'électrophilie locale  $\omega_k$  pour les sites C5 et O6 des diénophiles (electrophile) sont reportés dans la **figure 3**. Ces indices ont été calculés à l'aide de l'analyse de population électrostatique (MK) .

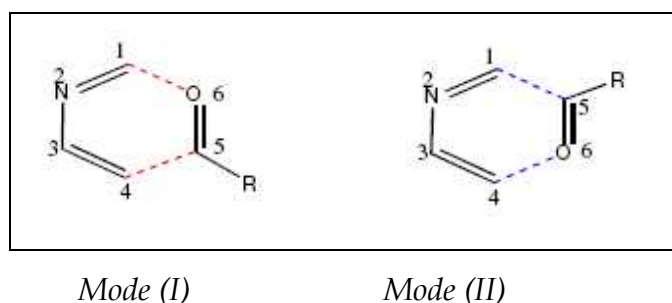


**Figure 3.** Illustration du modèle polaire de Domingo

On remarque que l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C1 du 2-azabutadiène et le O6 de l'aldéhyde. Ce qui implique que la formation du régioisomère I est plus favorisée que la formation du régioisomère II pour les trois réactions. On note que les populations de Mulliken et naturelle n'expliquent pas correctement la régiosélectivité expérimentale.

### 3.2.3 Utilisation de la règle de Gazquez -Mendez :

L'application de la règle de Gazquez-Mendez (voir chapitre II) se réduit au calcul des quantités  $s_I$  et  $s_{II}$  qui correspondent aux deux modes de cyclisations I et II (Figure 4)



**Figure 4:** Modes de cyclisation

$$s_I = (s_{C1}^- - s_{O6}^+)^2 + (s_{C4}^- - s_{C5}^+)^2 \quad (1)$$

$$s_{II} = (s_{C1}^- - s_{C5}^+)^2 + (s_{C4}^- - s_{O6}^+)^2 \quad (2)$$

Les valeurs de potentiels d'ionisation **I**, affinités électroniques **A** et mollesses globales **S** des réactifs sont données dans le **tableau 3a**.

**Tableau 3.a.** Potentiels d'ionisation *I*, affinités électronique *A* et les mollesses globales *S* pour les systèmes neutres.

Système	<b>I</b> (u.a)	<b>A</b> (u.a)	<b>S</b> (u.a <sup>-1</sup> )
Diène 2-azabutadiene	0.3277	0.0359	2.7510
Diénophiles 1 (R=H)	0.3921	0.0640	2.1926
2(R=CH <sub>3</sub> )	2.0958	0.0791	0.4598
3(R=CN)	0.4279	0.0072	2.3773

Les indices de Fukui et les mollesses locales pour les atomes C1 et C4 de l'hétérodiène (2-azabutadiène) et pour les atomes C5 et C6 des diénophiles calculées avec l'analyse de population NPA et MK, sont données dans **tableau 3.b**.

**Tableau 3.b.** Fonctions de Fukui et mollesses locales pour les atomes C1 et C4 de l'hétérodiène et les atomes C5 et C6 de l'hétérodiénophiles calculées avec les analyses de populations (NPA) et (MK).

Système	Atome k	NPA				MK			
		$f_k^+$	$f_k^-$	$s_k^+$	$s_k^-$	$f_k^+$	$f_k^-$	$s_k^+$	$s_k^-$
2-azabutadiène	C1	0.2950	0.0364	0.8117	0.1001	0.4990	0.3184	1.3728	0.8760
	C4	0.2527	0.1299	0.6952	0.3572	0.4034	0.2443	1.1097	0.6721
diénophile1 (R=H)	C5	0.5040	0.0852	1.1052	0.1868	0.2060	-0.0357	1.4474	-0.0782
	C6	0.2911	0.5505	0.6382	1.2071	0.6601	0.5374	0.4517	1.1783
Diénophile 2 (R=CH <sub>3</sub> )	C5	0.3927	0.1016	0.1806	0.0467	0.4529	0.1272	0.2083	0.0585
	C6	0.2622	0.5246	0.1206	0.2412	0.2122	0.4253	0.0974	0.1955
Diénophile 3 (R=CN)	C5	0.3138	0.0532	0.7460	0.1264	0.4452	0.0036	1.0584	0.0087
	C6	0.2498	0.5079	0.5938	1.2074	0.1871	0.4831	0.4449	1.1484

Les quantités  $s_I$  (correspond au régioisomère majoritaire I) et  $s_{II}$  (correspond au régioisomère minoritaire II) sont données dans le **tableau 3c**.

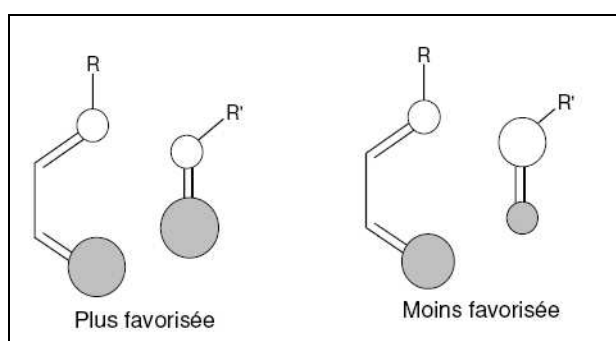
**Tableau 2.c.** Valeurs des quantités  $s_I$  et  $s_{II}$  calculées par les analyses NPA et MK.

Réaction #	NPA		MK	
	$s_I$	$s_{II}$	$s_I$	$s_{II}$
<b>1 (R=H)</b>	<b>0.849</b>	1.089	<b>2.364</b>	5.447
<b>2(R=CH<sub>3</sub>)</b>	<b>0.032</b>	0.062	<b>1.163</b>	1.506
<b>3(R=CN)</b>	<b>0.395</b>	0.473	<b>1.894</b>	3.794

On remarque que  $s_I < s_{II}$ ; par conséquent le mode de cyclisation I est plus favorisé pour les trois hétérodiénophiles (R=H, CH<sub>3</sub>, CN). En conclusion, les régiosélectivités expérimentales sont correctement justifiées par les règles de Gazquez-Mendez. Par conséquent, il s'avère que la régiosélectivité dans les réactions d'hétéro Diels-Alder est gouvernée par les mollesses (*softnesses*) locales des sites interagissant et non pas par les effets électroniques des substituants portés par les atomes terminaux.

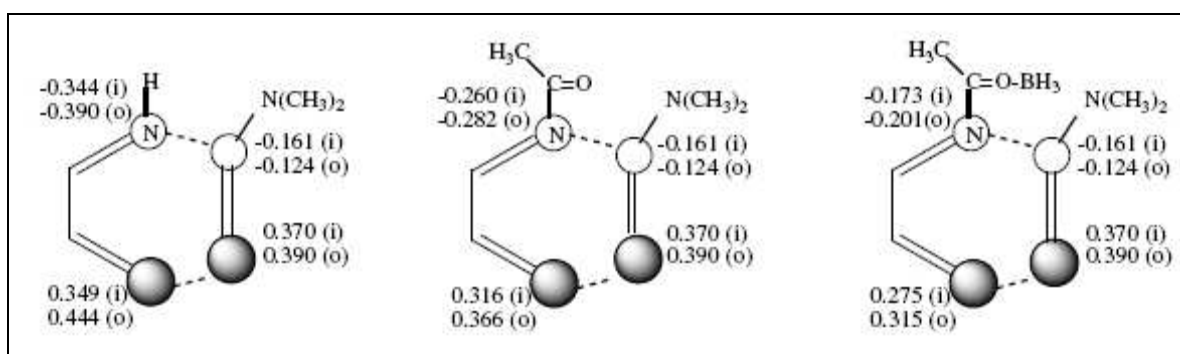
### 3.2.4 Utilisation de la règle de Houk :

La régiosélectivité peut être interprétée par l'examen des coefficients des orbitales frontières HOMO /LUMO de l'hétérodiène et l'hétérodiénophile. Dans ce cas, les valeurs et les signes des coefficients des orbitales frontières constituent un indice important pour favoriser un mode de cyclisation par rapport à un autre. L'utilisation de cette approche est bien régie par la règle de Houk . Selon les règles de Houk [21], les interactions de type « large-large » et « small-small » sont plus favorisées par rapport aux interactions « large-small » et « small-large » (**Figure 5**).



**Figure 5 :** Illustration de la règle de Houk.

La **figure 6** représente les valeurs des coefficients *outer* (en haut) et *inner* (en bas) de la HOMO du 2-azabutadiène (nucléophile) et la LUMO des diénophiles (électrophile).



**Figure.6:** Coefficients des orbitales frontières :HOMO(hétérodiène) et LUMO (hétérodiénophiles. (i) et (o) désigne respectivement les coefficients (inner) et (outer).

Cette figure montre bien que la règle de Houk (ou la règle des interactions « large-large » et «small-small» ) est bien respectée.

**Remarque :**

Il est bien connu que la fonction d'état  $\Psi$  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.

**Conclusion**

La régiosélectivité observée expérimentalement dans les réactions hétéro Diels-Alder entre le 2-azabutadiène et les aldéhydes a été rationalisé par 4 approches théoriques différentes (calcul des barrières d'activation, application du principe de la dureté maximale, application du modèle de Domingo et utilisation des règles de Gazquez-Mendez).

**Référence Bibliographique:**

- [1] O. Diels , K. Alder *Liebigs Ann. Chem.* **1928**. 98.
- [2] W. Oppolzer, in "*Comprehensive Organic Synthesis*". Trost, B. M., Fleming, I., Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**, 5, 315.
- [3] L. F. Tietze, G. Ketschau . Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg. **1997**,189, 1.
- [4] D. L. Boger.. S. M. Weinreb in "*Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*". H. H. Wasserman. Ed.. Academic Press: New York. **1987**. 255.
- [5] A. F. Pozharskii.. A. T Soldatenkov.. A. R Katritzki. "*Heterocycles in life and society: an introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science. technology. medicine and agriculture*": UK. Chichester. **1997**.
- [6] Alessandro Venturini.Jesu s Joglar. Santos Fustero. | and Javier Gonzalez *J. Org. Chem.***1997**. 62. 3919
- [7] J. Barluenga.. J. Joglar.. S.Fustero.. V.Gotor.. Kru ger. C.. Romao. M. *J. Chem. Ber.* **1985**.118. 3652.
- [8] (a) K. N .Houk. R. J. Loncharich, J. F.Blake, W.J. Jorgensen, *Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9172. (b) W. L. Jorgensen, D. Lim., J. F. Blake, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2936.
- [9] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648, b) C. Lee and W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [10] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, and J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, **1986**.
- [11] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1983**, 78, 406.
- [12] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, **1990**, 11, 43.
- [13] M. J. Frisch. et al. Gaussian 94 (Revision D.1). Gaussian. Inc.. Pittsburgh PA. **1995**.

Journal of Theoretical and Computational Chemistry  
Vol. 5, No. 2 (2006) 197–206  
© World Scientific Publishing Company



## AN ANALYSIS OF THE REGIOSELECTIVITY IN HETERO DIELS–ALDER REACTIONS USING DFT-BASED REACTIVITY INDEXES

H. CHEMOURI and S. M. MEKELLECHE\*

*Département de Chimie, Faculté des Sciences  
Université A. Belkaid, B. P. 119  
Tlemcen, 13000, Algeria  
\*sm\_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz*

Received 5 October 2005  
Accepted 17 January 2006

The regioselectivity of hetero Diels–Alder reactions (HDA) of 2-azabutadiene with aldehydes has been elucidated by means of Gazquez–Mendez rules, which are based on the calculation of local softnesses of the four terminal atoms involved in cyclization. The theoretical results obtained with the B3LYP/6-31G(d) method confirm the regioselectivities observed experimentally for all substituents (R=H, CH<sub>3</sub>, CN) present in the aldehyde reactant. The regioselectivities of these HDA reactions have been confirmed by the calculation of the activation barriers corresponding to the two cyclization modes, and also by the application of the Houk rule and the maximum hardness principle.

*Keywords:* Hetero Diels–Alder reactions; 2-azabutadiene; regioselectivity; local softness; B3LYP method.

### 1. Introduction

The extensive synthetic utility of the traditional “diene plus dienophile” Diels–Alder reaction for accessing functionalized cyclohexene skeletons, with excellent regio- and stereoselectivity, is well recognized within organic chemistry and biological systems.<sup>1–4</sup> The analogous cycloaddition reactions between heterosubstituted dienes and dienophiles have also demonstrated their worth for the regio- and stereoselective synthesis of a wide range of heterocycles.<sup>5,6</sup> The increasingly growing number of heterodienes and heterodienophiles is making the hetero Diels–Alder (HDA) reaction a very attractive tool in organic synthesis, especially in the areas of heterocycles and natural products synthesis.<sup>7</sup> The 2-azadienes proved to be of excellent reactive for HDA reactions, when they have been opposed to various dienophiles, whether poor or rich in electrons.<sup>8,9</sup>

\*Corresponding author.



Since the DA discovery in 1928, a tremendous amount of theoretical and experimental work has been devoted to the mechanism and the regioselectivity. A number of authors have proposed methods for predicting the regioselectivities with greater or lesser degrees of success. For instance, Houk<sup>10</sup> studied the influence of the nature of the Diels–Alder partners on reactivity through reactant properties. Fleming<sup>11</sup> demonstrated that the Frontier Molecular Orbital's (FMO) model seemed capable of explaining the observed regioselectivity and reactivity differences. Eisenstein *et al.*<sup>12</sup> compared the predictive capabilities of Huckel and CNDO/2 methods for the regioselectivity of Diels–Alder reactions of *p*-chloronitrosobenzene. Boger *et al.*<sup>13</sup> proposed that the regiochemical outcomes for 1- and 2-substituted butadienes might be surprisingly governed by steric effects, as he felt that “such effects must be relatively removed from the reaction centers”. Recently, descriptors based on the density functional theory (DFT), such as local softness and electrophilicity indexes, have also been used. Damoun *et al.*<sup>14</sup> and Mekelleche *et al.*<sup>15</sup> investigated the regioselectivity of Diels–Alder reactions using the HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) principle applied in a local sense. Other recent DFT studies devoted to the Diels–Alder reactions have shown that the classification of reagents within a unique scale of electrophilicity is a useful tool for predicting the reaction mechanism and regioselectivity of the cycloaddition process.<sup>16–19</sup> Cong *et al.*<sup>20</sup> studied the regioselectivity of Diels–Alder reaction by means of the ABEEM  $\sigma\pi$  model developed on the basis of the local HSAB principle and the maximum hardness principle. Hirao and Ohwada<sup>21</sup> investigated the regioselectivities of Diels–Alder reactions in terms of several parameters such as reactivity index and stabilization index, which are obtained on the basis of a newly developed multicenter version of the RHO (Reactive Hybrid Orbital) method.

The HDA cycloaddition of 2-azabutadiene and aldehydes can give two regioisomers I and II with different proportions<sup>22</sup> (Fig. 1). Our aim in this work is to

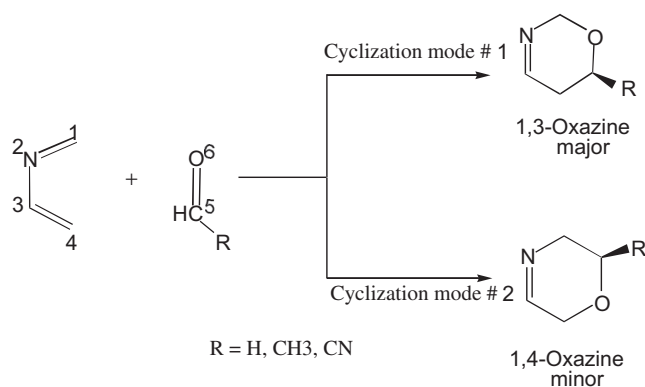


Fig. 1. Regioisomeric pathways for HDA reaction of 2-azabutadiene with aldehydes.

analyze the regioselectivity of these HDA reactions by means of several theoretical approaches, namely,

- (i) the use of Gazquez–Mendez rules<sup>23</sup> derived from the conceptual Density Functional Theory,<sup>24–26</sup>
- (ii) the calculation of barrier energies corresponding to the two cyclization modes,
- (iii) the application of the Maximum Hardness Principle,<sup>27</sup>
- (iv) the application of the Houk rule.<sup>10</sup>

## 2. Theoretical Background

### 2.1. Global quantities

In density functional theory (DFT), the ground state energy of an atom or a molecule, in terms of its electron density  $\rho(\mathbf{r})$ , is written as<sup>28–30</sup>

$$dE = F[\rho] + \int \rho(\vec{r})\delta v(\vec{r})d\vec{r} \quad (1)$$

where  $v(\mathbf{r})$  is the external potential that also includes the nuclear potential, and  $F[\rho]$  is the universal Hohenberg–Kohn functional, composed of electronic kinetic energy and electron–electron repulsion energy. The first partial derivative of  $\mu$ , with respect to  $N$ , is defined as the global hardness  $\eta$  of the system.<sup>31</sup>

$$2\eta = \left[ \frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(\mathbf{r})} = \left[ \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(\mathbf{r})} = \frac{1}{S}. \quad (2)$$

The global descriptor of hardness has been an indicator of overall stability of the system. It has been customary to use a finite difference approximation for  $\mu$  and  $\eta$ . Using the energies of  $N$ ,  $(N + 1)$  and  $(N - 1)$  electron systems, we obtain the operational definition of  $\mu$  and  $\eta$  as<sup>28</sup>

$$\mu = (I + A)/2 \quad (3)$$

$$\eta = (I - A)/2 \quad (4)$$

where  $I$  and  $A$  are the first vertical ionization energy and electron affinity of the chemical species respectively. Owing to the fact that energy varies discontinuously with  $N$ , one generally computes  $\eta$  and  $S$  by making finite differences. Within this approximation,  $\eta$  and  $S$  can be written as:<sup>31</sup>

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (5)$$

$$S = \frac{1}{I - A}. \quad (6)$$

Recently, Parr *et al.*<sup>32</sup> have proposed the global electrophilicity index  $\omega$  of a molecule in terms of its chemical potential and chemical hardness as

$$\omega = \mu^2/2\eta. \quad (7)$$

## 2.2. Local quantities

The Fukui function  $f(r)$  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  $v(r)$ <sup>33</sup>

$$f(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N. \quad (8)$$

It has been shown that a high value of the Fukui function  $f(r)$  means a high reactivity of the site  $r$ .<sup>34</sup>

The local softness  $s(r)$  is defined by

$$s(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[ \frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = Sf(r). \quad (9)$$

Using left and right derivatives, with respect to the number of electrons, electrophilic and nucleophilic Fukui functions and local softness can be defined.<sup>35</sup> To describe site selectivity or reactivity of an atom in a molecule, it is necessary to condense the values of  $f(r)$  and  $s(r)$  around each atomic site into a single value that characterizes the atom in a molecule. This can be achieved by electronic population analysis. Thus, for an atom  $k$  in a molecule, depending on the type of electron transfer, we have three different types of condensed Fukui function of the atom  $k$ ,

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

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

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

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 condensed local softnesses  $s_k^\pm$  and  $s_k^0$  can be easily calculated from the condensed Fukui functions  $f_k^\pm$  and the global softness  $S$

$$s_k^- = S[\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] = Sf_k^- \quad \text{for electrophilic attack} \quad (11a)$$

$$s_k^+ = S[\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] = Sf_k^+ \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (11b)$$

$$s_k^0 = (1/2)S[\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)] = Sf_k^0 \quad \text{for radical attack.} \quad (11c)$$

## 2.3. Regioselectivity criteria for four center reactions

In order to explain the regiochemistry of the four center reactions, Gazquez and Mendez proposed a local version of HSAB principle, which generally states that “the interaction between any two chemical species will occur through the centers with nearly equal condensed Fukui function”.<sup>36–38</sup> This can determine the behavior of different reactive sites, with respect to the hard and soft reagents. Chandra and Nguyen have correlated the idea of the local HSAB concept and regioselectivity in defining a quantity, e.g. “delta” ( $\Delta_{ij}^{kl}$ ), suggesting a measure of predominance of

one reaction over the other, on the basis of local softness  $s$ .<sup>39,40</sup> This quantity is defined as

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i - s_k)^2 + (s_j - s_l)^2 \quad (12)$$

where  $i$  and  $j$  are the atoms of a molecule  $A$  involved in the formation of a cycloadduct with atoms  $k$  and  $l$  of a molecule  $B$ , and  $s_i$ 's are the appropriate type of atomic softnesses (if  $s_i$  and  $s_j$  are electrophilic, then  $s_k$  and  $s_l$  are obviously nucleophilic). The idea is based on the simultaneous fulfillment of the local HSAB concept at both termini. This is because in the case of a multicenter addition reaction, it is not the similarities of softness at one center that are important.  $\Delta_{ij}^{kl}$  can be considered as a measure of how extensive the HSAB principle is satisfied. The reaction associated with a lower  $\Delta_{ij}^{kl}$  value will be the preferred one.

### 3. Computational Details

The quantum chemical calculations reported in this work were performed using the GAUSSIAN 94 suite of programs<sup>41</sup> employing theoretical methods based on the DFT such as Becke3LYP,<sup>42,43</sup> together with the standard 6-31G (d) basis set.<sup>44</sup> The optimizations at this level of theory were performed using the Berny analytical gradient optimization method.<sup>45,46</sup> The electronic populations as well as the Fukui indices and local softnesses are computed using the natural population analysis (NPA),<sup>47</sup> and the charges derived from the electrostatic potential and calculated according to Merz–Kollman algorithm (MK).<sup>48</sup> The cationic and anionic systems required in the calculation of  $f_k^\pm$  and  $s_k^\pm$  quantities were kept at the same geometry of the neutral system. The transition states (TSs) for the HDA reactions treated in this work have been localized at the B3LYP/6-31G (d) level. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that the TSs had one and only one imaginary frequency.

## 4. Results and Discussions

### 4.1. Prediction of the NED/IED character

The NED (Normal Electron Demand) or IED (Inverse Electron Demand) is predicted by the calculation of the HOMO/LUMO gaps of the reactants [Table 1(a)] and by the calculation of electronic chemical potentials and electrophilicity indices [Table 1(b)]. It turns out from these results that the 2-azabutadiene acts as a nucleophile (electro-donor) and the aldehydes act as electrophiles (electro-acceptors). Hence, the HDA reactions treated in this work have a NED character. We note that the NED character is increased by the presence of electron-withdrawing substituents (for instance, CN) in the dienophile.

Table 1(a). Energy difference between the two possible HOMO/LUMO combinations of the Heterodiene and heterodienophiles (values in a.u.).

Reaction #	R	$ E_{\text{LUMO}}^{\text{Dienophile}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Diene}} $	$ E_{\text{LUMO}}^{\text{Diene}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Dienophile}} $
1	H	0.498	0.557
2	CH <sub>3</sub>	0.504	0.538
3	CN	0.410	0.619

Table 1(b). Electronic chemical potentials  $\mu$  and electrophilicity indices  $\omega$ .

System	$\mu$ (a.u.)	$\omega$ (ev)
Diene		
2-azabutadiene	-0.146	1.585
Dienophile		
Formaldehyde	-0.164	1.606
Acetaldehyde	-0.217	1.593
Formylcyanide	-1.008	3.062

#### 4.2. Prediction of the regioselectivity

In order to rationalize the regioselectivity observed experimentally in HDA reactions, we used several theoretical approaches:

##### 4.2.1. Utilization of Gazquez–Mendez rules

The application of Gazquez–Mendez rules<sup>23</sup> which stipulate that “*the interaction between two chemical species A and B is favored when it occurs through those atoms whose softnesses are approximately equal*” is reduced to the calculation of the quantities  $s_{\text{I}}$  and  $s_{\text{II}}$ , corresponding to the two cyclization modes (Fig. 1):

$$s_{\text{I}} = (s_{\text{C1}}^- - s_{\text{O6}}^+)^2 + (s_{\text{C4}}^- - s_{\text{C5}}^+)^2 \quad (13)$$

$$s_{\text{II}} = (s_{\text{C1}}^- - s_{\text{C5}}^+)^2 + (s_{\text{C4}}^- - s_{\text{O6}}^+)^2. \quad (14)$$

The values of ionization potentials, electronic affinities and global softnesses of the reactants are given in Table 2(a). The condensed Fukui functions  $f_k^\pm$  and local softnesses  $s_k^\pm$  for C1 and C4 atoms of the heterodiene (2-azabutadiene) and for C5 and O6 atoms of dienophiles, calculated with NPA and MK population analyses, are given in Table 2(b).

The quantities  $s_{\text{I}}$  (corresponding to the major regioisomer I) and  $s_{\text{II}}$  (corresponding to the minor regioisomer II) are given in Table 2(c). The small values of  $s_{\text{I}}$  compared to  $s_{\text{II}}$  show that the cyclization mode, corresponding to the formation of regioisomer I, is favored for the three heterodienophiles (R = H, CH<sub>3</sub>, CN).

Table 2(a). Ionization potentials I, electron affinities A and global softnesses S for neutral systems.

System	I (a.u.)	A (a.u.)	S (a.u. <sup>-1</sup> .)
Diene			
2-azabutadiene	0.3277	0.0359	2.7510
Dienophile			
Formaldehyde	0.3921	0.0640	2.1926
Acetaldehyde	2.0958	0.0791	0.4598
Formylcyanide	0.4279	0.0072	2.3773

Table 2(b). Condensed Fukui functions and condensed local softnesses for the C1 and C4 atoms of heterodiene system and for the C5 and C6 atoms of the heterodienophiles systems calculated with (NPA) and (MK) population analyses.

System	Atom k	NPA				MK			
		f <sub>k</sub> <sup>+</sup>	f <sub>k</sub> <sup>-</sup>	s <sub>k</sub> <sup>+</sup>	s <sub>k</sub> <sup>-</sup>	f <sub>k</sub> <sup>+</sup>	f <sub>k</sub> <sup>-</sup>	s <sub>k</sub> <sup>+</sup>	s <sub>k</sub> <sup>-</sup>
2-azabutadiène	C1	0.2950	0.0364	0.8117	0.1001	0.4990	0.3184	1.3728	-0.8760
	C4	0.2527	0.1299	0.6952	0.3572	0.4034	0.2443	1.1097	0.6721
Formaldehyde	C5	0.5040	0.0852	1.1052	0.1868	0.6601	-0.0357	1.4474	-0.0782
	C6	0.2911	0.5505	0.6382	1.2071	0.2060	0.5374	0.4517	1.1783
Acetaldehyde	C5	0.3927	0.1016	0.1806	0.0467	0.4529	0.1272	0.2083	0.0585
	C6	0.2622	0.5246	0.1206	0.2412	0.2122	0.4253	0.0974	0.1955
Formylcyanide	C5	0.3138	0.0532	0.7460	0.1264	0.4452	0.0036	1.0584	0.0087
	C6	0.2498	0.5079	0.5938	1.2074	0.1871	0.4831	0.4449	1.1484

Table 2(c). Values of the s<sub>I</sub> and s<sub>II</sub> quantities (in a.u.) calculated with NPA and MK population analyzes.

Reaction #	NPA		MK	
	s <sub>I</sub>	s <sub>II</sub>	s <sub>I</sub>	s <sub>II</sub>
1	0.849	1.089	2.364	5.447
2	0.032	0.062	1.163	1.506
3	0.395	0.473	1.894	3.794

#### 4.2.2. Calculation of activation barriers

The transition states were localized for the two modes of cyclization yielding to either cycloadduct I or cycloadduct II. The corresponding activation energies, given in Table 3, show that the formation of 1,3-Oxazine (cycloadduct I) is kinetically favored over the formation of 1,4-Oxazine (cycloadduct II) for the three reactions.

Table 3. Energies  $E_{TS}$ , global hardnesses  $\eta_{TS}$  of transition states, and activation energies  $E^\ddagger$  for the two cyclization modes.

Reaction #	Cyclization mode # 1			Cyclization mode # 2		
	$E_{TS}$ (a.u.)	$\eta_{TS}$ (a.u.)	$E^\ddagger$ (kcal/mol)	$E_{TS}$ (a.u.)	$\eta_{TS}$ (a.u.)	$E^\ddagger$ (kcal/mol)
1	-286.5011	0.1787	15.0	-286.4911	0.1698	21.3
2	-325.8219	0.1776	20.6	-325.8119	0.1649	26.8
3	-378.7368	0.1794	15.4	-378.7271	0.1631	21.5

#### 4.2.3. Application of the maximum hardness principle

In order to confirm the results obtained by the previous approaches, we have applied the MHP (maximum hardness principle) of Pearson<sup>27</sup> which can be stated as “*there seems to be a rule of nature that molecules arrange themselves so as to be as hard as possible*”. For this, we calculated the hardnesses  $\eta_I$  and  $\eta_{II}$  Eq. (4), corresponding to the transition states  $TS_I$  and  $TS_{II}$  respectively. The great values of  $\eta_I$ , compared with  $\eta_{II}$  (Table 3), indicate that the transition states  $TS_I$  are harder and consequently more stable in comparison with transition states  $TS_{II}$ . This result also confirms that regioisomers I are predominant in the three HDA reactions.

#### 4.2.4. Application of the Houk rule

According to the Houk rule, the large-large and small-small type interactions are favored, compared with the large-small and small-large type ones.<sup>10</sup> The coefficients of the frontier orbitals for outer and inner shells of the HOMO (heterodiene) and the LUMO (heterodienophile) are given in Fig. 2. The values of these coefficients show that the cyclization yielding to the formation of the regioisomer I is the most favored. Consequently, the Houk rule is verified for the three HDA reactions under investigation.

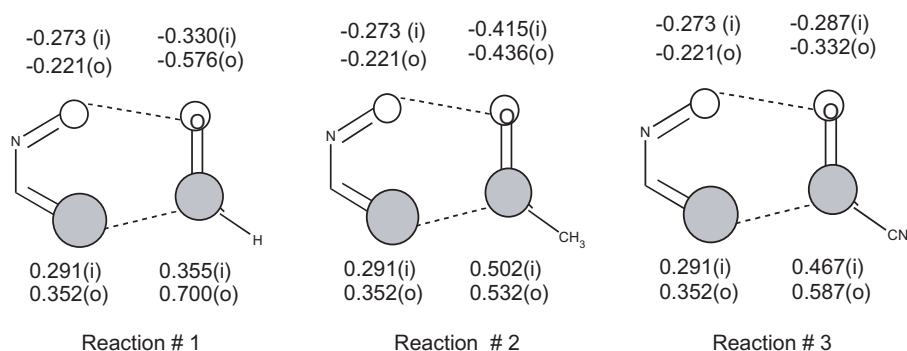


Fig. 2. Coefficients of frontier orbitals: HOMO (heterodiene) and LUMO (heterodienophile). (i) and (o) denote the inner and outer parts of the basis set.

## 5. Conclusion

The regioselectivity experimentally observed in hetero Diels–Alder reactions is correctly predicted and rationalized by several theoretical approaches such as Gazquez–Mendez rules, activation energies, maximum hardness principle and Houk rule. Finally, this study shows that the regioselectivity of HDA reactions is governed by the local softnesses of the four interacting atoms and not by the electronic effects of the substituents present in the dienophile. The same conclusions were found in the case of Homo Diels–Alder reactions.<sup>14,15</sup>

## References

1. Suzuki Y, Murata T, Takao K, Tadano K, *J Synth Org Chem Jpn* **60**:679, 2002.
2. Fringuelli F, Piermatti O, Pizzo F, Vaccaro L, *Eur J Org Chem* **3**:439, 2001.
3. Otto S, Engberts JBFN, *Pure Appl Chem* **72**:1365, 2000.
4. Stocking EM, Williams RM, *Angew Chem Int Ed Engl* **42**:3078, 2003.
5. Tietze LF, Ketschau G, *Topics Curr Chem* **189**:1, 1997.
6. Waldmann H, *Synthesi* 535, 1994; K A *Angew Chem Int Ed Eng* **39**:3558, 2000.
7. Boger DL, Weinreb SN, *Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, 1987.
8. Trost B, Paquette M (eds.) in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Pergamon, Oxford, pp. 451, 1991.
9. Jayakumar SEA, *Tetrahedron* **58**:379–471, 2002.
10. Houk KN, *J Am Chem Soc* **95**:4092, 1973.
11. Fleming I, *Frontiers Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976.
12. Eisenstein O, Lefour JM, Anh NT, *Tetrahedron* **33**:523, 1977.
13. Boger DL, Patel M, Takusagawa F, *J Org Chem* **50**:1911, 1985.
14. Damoun S, van de Woude G, Mendez F, Geerlings P, *J Phys Chem A* **101**:886, 1997.
15. Mekelleche SM, Benhabib R, *J Mol Struct (Theochem)* **709**:31, 2004.
16. Domingo LR, Aurell MJ, Perez P, Contreras R, *Tetrahedron* **58**:4417, 2002.
17. Domingo LR, Asensio A, Arroyo P, *J Phys Org Chem* **15**:660, 2002.
18. Domingo LR, Aurell MJ, *J Org Chem* **959**:2002.
19. Domingo LR, Andrés J, *J Org Chem* **68**:8662, 2003.
20. Cong Y, Yang ZZ, Wang CS, Liu XC, Bao XH, *Chem Phys Lett* **357**:59, 2002.
21. Hirao H, Ohwada T, *J Phys Chem A* **109**:816, 2005.
22. Barluenga J, Joglar J, Fustero S, Gotor V, Krüger C, Romao M, *J Chem Ber* **118**:3652, 1985.
23. Gazquez JL, Mendez F, *J Phys Chem* **98**:4591, 1994.
24. Parr RG, Yang WT, *Annu Rev Phys Chem* **46**:701, 1995.
25. Chermette H, *J Comput Chem* **20**:129, 1999.
26. Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W, *Chem Rev* **103**:1793, 2003.
27. Pearson RG, *J Chem Ed* **64**:562, 1987.
28. Parr RG, Yang W, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
29. Hohenberg P, Kohn W, *Phys Rev B* **136**:864, 1964.
30. Kohn W, Sham L, *Phys Rev A* **140**:1133, 1965.
31. Pearson RG, *J Am Chem Soc* **105**:7512, 1983.
32. Parr RG, Szentpaly LV, Liu S, *J Am Chem Soc* **121**:1922, 1999.
33. Parr RG, Yang W, *J Am Chem Soc* **106**:4049, 1984.
34. Chattaraj PK, Nath S, Sannigrahi AB, *J Phys Chem* **98**:9143, 1994.



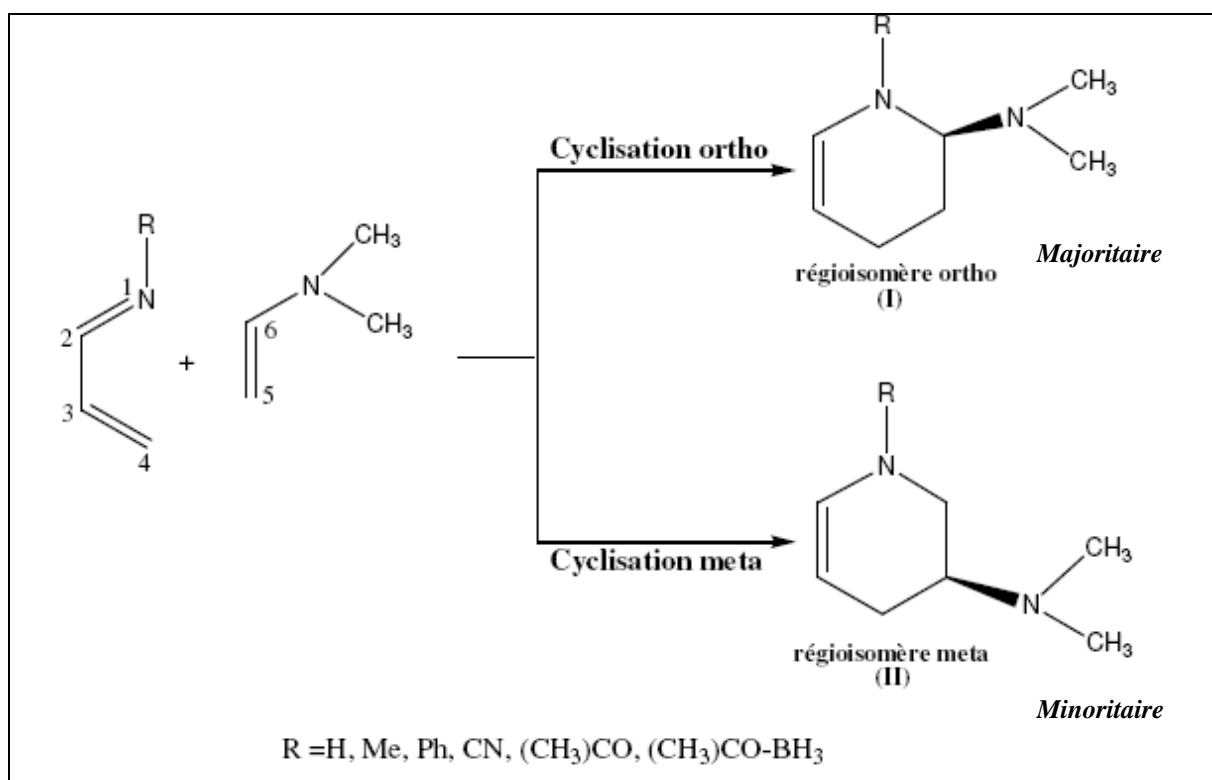
35. Yang W, Mortier WJ, *J Am Chem Soc* **108**:5708, 1986.
36. Gazquez JL, Mendez F, *J Phys Chem* **98**:4591, 1994.
37. Gazquez JL, Mendez FJ, *J Am Chem Soc* **116**:9298, 1994.
38. Gazquez JL, Martinez A, Mendez F, *J Phys Chem* **97**:4059, 1993.
39. Chandra AK, Nguyen MT, *J Comput Chem* **19**:195, 1998.
40. Chandra AK, Nguyen MT, *Int J Mol Sci* **3**:310, 2002.
41. Gaussian 94 (Revision, Frisch DMJ, Trucks GW, Schlegel HB, Gill PMW, Johnson BG, Robb MA, Cheeseman JR, Keith TA, Petersson GA, Montgomery JA, Raghavachari K, Al-Laham MA, Zakrzewski VG, Ortiz JV, Foresman JB, Peng CY, Ayala PY, Wong MW, Andres JL, Replogle ES, Gomperts R, Martin RL, Fox DJ, Binkley JS, Defrees DJ, Baker J, Stewart JP, Head-Gordon M, Gonzalez C, Pople JA, Gaussian, Inc, Pittsburgh PA, 1995.
42. Becke AD, *J Chem Phys* **98**:5648, 1993.
43. Lee C, Yang W, Parr RG, *Phys Rev B* **37**:785, 1988.
44. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PvR, Pople JA, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
45. Schlegel HB, *J Comput Chem* **3**:214, 1982.
46. Schlegel HB, (Geometry optimization on potential energy surface) in *Modern Electronic Structure Theory*, Yarkony DR (ed.), World Scientific, Singapore, 1994.
47. Reed AE, Weinhold F, *J Chem Phys* **78**:4066, 1983.
48. Besler BH, Merz KM, Jr, Kollman PA, *J Comput Chem* **11**:43, 1990.

## APPLICATION II

*Illustration théorique de la régiosélectivité de la réaction hétéro Diels- Alder du 1-aza-1,3-butadiène substitué avec le diméthylvinylamine***1. Introduction :**

La réaction Hétéro Diels-Alder (HDA) est un outil très efficace en synthèse organique, particulièrement en chimie des hétérocycliques et dans la synthèse des produits naturels [1]. Depuis la découverte de la réaction de Diels-Alder (DA) en 1928, un grand nombre de travaux théoriques et expérimentaux a été consacré au mécanisme de la régiosélectivité de cette réaction [2]. Vue la grande diversité d'hétérodiènes et hétérodiénophiles, différents types de réactions HDA sont possibles. En particulier, les diènes azotés comportant principalement les 1-aza et 2-azabutadiènes [3,4] sont largement utilisés dans les réactions HDA et participent comme des réactifs  $4\pi$  [1,3]. La réaction HDA du 1-aza-1,3-butadiène est une méthode efficace pour la synthèse des hétérocycles azotés qui constituent des intermédiaires pour la préparation des hétérocycles complexes [5]. Généralement, cette réaction a été observée comme une cycloaddition de type [2+4] et non pas [4+2]. En effet, Fowler [6,7] et Boger [8,9] ont montré que cette réaction admet un transfert électronique du diénophile vers le diène et possède une polarité importante.

Expérimentalement, il a été trouvé que la cycloaddition des dérivés du 1-aza-1,3-butadiène et le diméthylvinylamine donne **préférentiellement** le régioisomère ortho (I) [8-10] (Figure 1).



**Figure 1 :** Régiosélectivité ortho de la réaction HDA du 1-aza-1,3-butadiène substitué avec la diméthylvinylamine.

Dans cette étude, l'analyse de la régiosélectivité des réactions HDA de 1-aza-1,3-butadiènes ( $R=H, Me, Ph, CN, (CH_3)CO, (CH_3)CO-BH_3$ ) avec la diméthylvinylamine (**Figure 1**) est effectuée en utilisant plusieurs approches théoriques, à savoir,

- les calculs des barrières d'activation
- le principe de la dureté maximale
- l'application du modèle polaire de Domingo
- les règles de Gazquez-Mendez.

## 2. Méthodologies des calculs :

Les géométries des molécules neutres ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) [11] en utilisant le programme G94W [12]. Les géométries des molécules neutres sont maintenues constantes pour les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour le calcul des potentiels d'ionisation, des affinités

électroniques, des molleses globales, des duretés globales, des fonctions de Fukui condensées  $f_k^\pm$ , et des molleses locales  $s_k^\pm$ . Les charges nettes et les populations électroniques atomiques ont été calculées en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA) [13], l'analyse de population qui utilise des charges dérivant du potentiel électrostatique ChelpG [14] et l'analyse de population naturelle (NPA) [15]. Les états de transitions, correspondants aux deux modes de cyclisation, ont été localisés au niveau HF/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

### 3. Résultats et discussions :

#### 3.1. Réactivités relatives des réactifs :

##### a) Calcul des gaps HOMO/LUMO

Afin de mettre en évidence le caractère [2+4] ou [4+2] de cette réaction, nous avons calculé les gaps énergétiques HOMO/LUMO des réactifs (Tableau 1.a.).

**Tableau 1a:** Différence d'énergies entre les combinaisons possibles HOMO/LUMO des hétérodiènes et l'hétérodiénophile (les valeurs en eV).

Réaction #	R	$ E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile} $	$ E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene} $
1	CH <sub>3</sub>	8.17	3.80
2	H	8.50	3.60
3	Ph	7.62	3.28
4	(CH <sub>3</sub> )CO	8.33	2.49
5	CN	8.99	1.98
6	(CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub>	8.74	1.72

Les résultats montrent que les gaps  $|E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene}|$  sont plus faibles que les gaps  $|E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile}|$  et par conséquent les diènes se comportent comme des électrophiles alors que le diénophile se comporte comme nucléophile. On remarque également que la substitution de l'hydrogène (de l'azote du diène) par un groupement électro-attracteur fort tel que le cyanure (CN) ou l'acyl ((CH<sub>3</sub>)CO) fait diminuer le gap

HOMO/LUMO et par conséquent facilite la réaction. D'autre part, la coordination du groupement acyl avec un catalyseur (acide de Lewis  $BH_3$ ) favorise considérablement le caractère [2+4] de ces réactions HDA et par conséquent accélère la réaction.

**b) Calcul des potentiels électroniques, des indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie:**

Les valeurs calculées des potentiels chimiques électroniques  $\mu$  et des indices d'électrophilie  $\omega$  et de nucléophilie  $N$  sont reportées dans le **tableau 1.b**.

**Tableau 1.b.:** Potentiel chimique électronique  $\mu$ , électrophilites  $\omega$  et nucléophilites  $N$  des hétérodiènes et de l'hétérodiénophile.

Système	$\mu$ (u. a.)	$\omega$ (eV)	$N$ (eV)
<b>Diène</b>			
1 (R=CH <sub>3</sub> )	-0.1414	1.312	2.614
2 (R=H)	-0.1607	1.467	2.540
3 (R=Ph)	-0.1403	1.615	2.812
4 (R= (CH <sub>3</sub> )CO)	-0.1701	2.433	2.721
5 (R=CN)	-0.1890	2.891	2.300
6 (R= (CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	-0.1926	3.300	2.299
<b>Diénophile</b>			
diméthylvinylamine	-0.0612	0.254	4.653

Il est bien clair de ces valeurs données dans le **tableau 1. b**. que tous les dérivés de 1-aza-1,3-butadiène agissent comme électrophiles (accepteurs d'électrons) dans ces réactions alors que le diméthylvinylamine agit comme un nucléophile (donneur d'électrons). En effet, le diméthylvinylamine possède l'indice d'électrophilie le plus faible ( $\omega= 0.254$  eV) et l'indice de nucléophilie le plus élevé ( $N=4.653$  eV). De plus, le potentiel électronique du diméthylvinylamine ( $\mu =-0.0612$  u.a) est plus élevé que ceux des diènes ce qui montre que le transfert d'électrons aura lieu du diméthylvinylamine vers les diènes. On constate également que le caractère électrophile des diènes est diminué par la présence des substituants électro-

donneurs (par exemple Ph ou CH<sub>3</sub>) alors qu'il est augmenté par la présence des substituants électro-attracteurs (par exemple CN ou (CH<sub>3</sub>)CO). D'autre part, le calcul des différences d'électrophilie (tableau 2.d) montre une polarité importante de ces réactions et la coordination du groupement d'acyl avec un catalyseur (acide de Lewis BH<sub>3</sub>) augmente considérablement ce caractère polaire des réactions HDA.

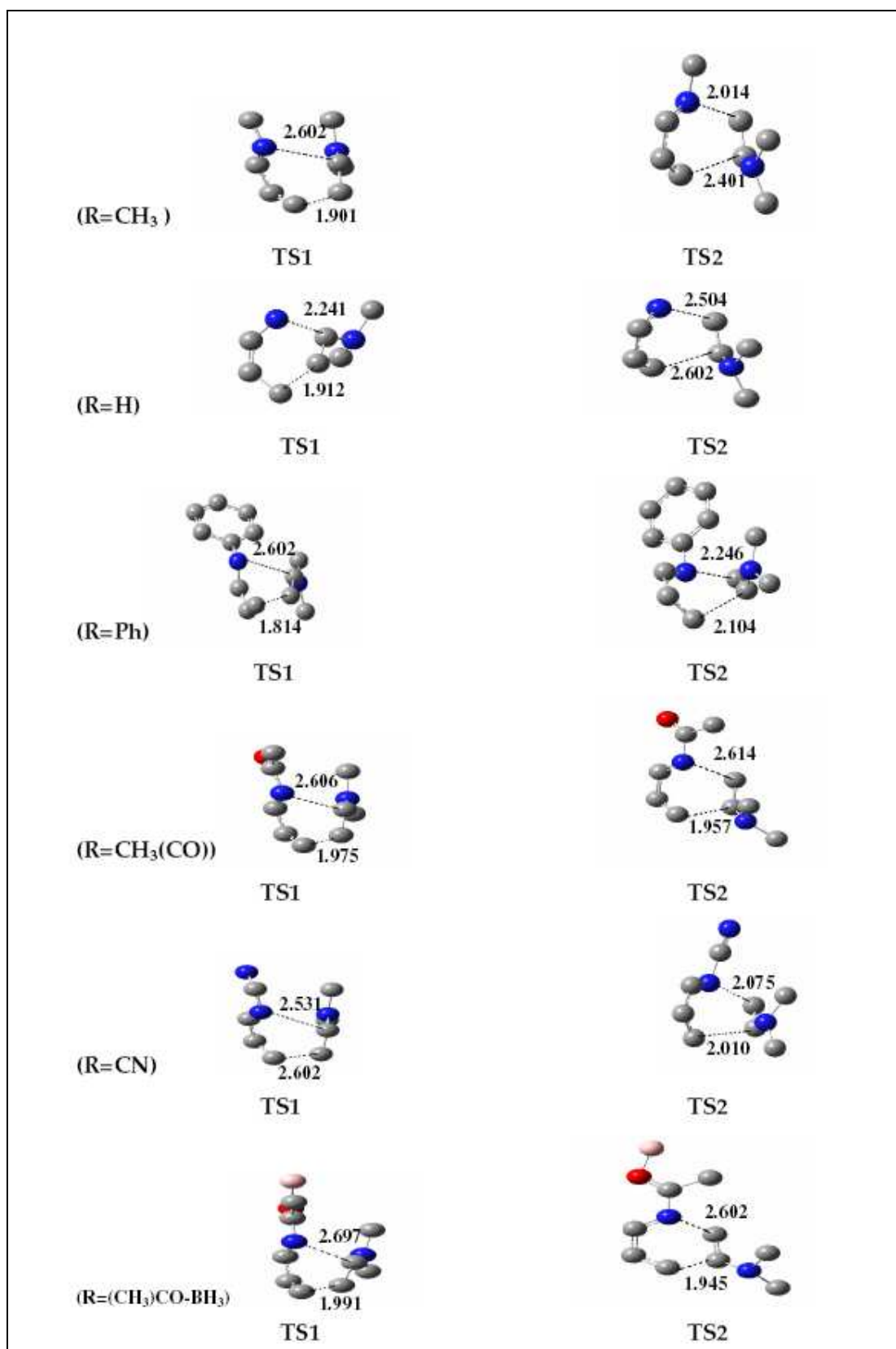
En conclusion les trois approches (gap HOMO/LUMO, valeurs des potentiels chimiques électroniques, valeurs des indices d'électrophilie et de nucléophilie) justifient le caractère nucléophile du diméthylvinylamine et le caractère électrophile des diènes (réactions [2+4]) de ces réactions HDA polaires entre le 1-aza 1,3 butadiène substitué et le diméthylvinylamine.

### ***3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale:***

Afin de prédire et de rationaliser la régiosélectivité observée expérimentalement de la réaction [2+4] entre le 1-aza 1,3 butadiène substitué et le diméthylvinylamine [8,10] nous avons utilisé 4 approches théoriques :

#### **3.2.1. Calcul des barrières d'activation**

Les états de transition TS1 (régioisomère ortho) et TS2 (régioisomère meta) correspondants aux 2 modes de cyclisation ortho sont représentées dans la **figure 2**.



**Figure. 2.** : Etats de transition TS1 et TS2 pour les six réactions HDA  
 Les longueurs des 2 nouvelles liaisons sont données en Å

Les énergies des états de transitions ( $E_{TS}$ ), les énergies d'activation ( $E_a$ ), les duretés ( $\eta$ ) et la polarité ( $\Delta\omega$ ) sont données dans le **tableau 2**.

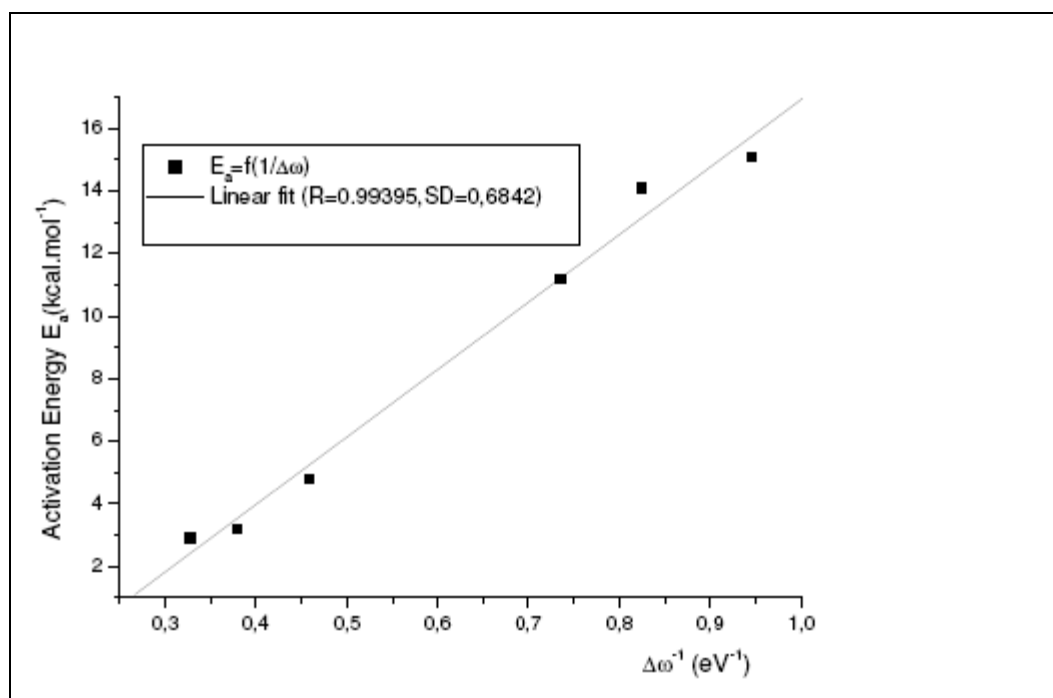
**Tableau 2d:** Energies des états de transition ( $E_{TS}$ ), duretés des états de transition ( $\eta$ ), les énergies d'activation ( $E_a$ ) et la polarité de la réaction ( $\Delta\omega$ ).

Réaction #	Cyclisation (ortho)			Cyclisation (meta)			$\Delta\omega$
	$E_{TS}$	$\eta$	$E_a$	$E_{TS}$	$\eta$	$E_a$	
1 (R=CH <sub>3</sub> )	-423.8762	0.1828	15.1	-423.8580	0.1568	26.6	1.058
2 (R=H)	-384.5668	0.8048	14.1	-384.5468	0.1479	26.7	1.213
3 (R=Ph)	-615.6283	0.1759	11.2	-615.6009	0.1352	28.4	1.361
4 (R=(CH <sub>3</sub> )CO)	-537.2280	1.3481	4.8	-537.1945	0.1298	25.8	2.179
5 (R=CN)	-476.8229	0.1261	3.2	-476.7947	0.0403	20.9	2.637
6 (R=(CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	-563.8845	1.4691	2.9	-563.8283	0.0080	38.3	3.046

On remarque que les valeurs des énergies d'activation correspondant à la cyclisation (ortho) sont toujours inférieures à celles correspondant à la cyclisation (meta). Ce qui montre que régioisomère ortho (I) est plus favorisée cinétiquement que le régioisomère meta (II). On remarque aussi que les énergies d'activation diminuent lorsqu'on introduit un groupement électro-attracteur (de 10.9 kcal/mol pour CN et de 9.3 kcal/mol pour (CH<sub>3</sub>)CO). La diminution est d'autant plus importante (de 11.2 kcal/mol) lorsque l'acyl est coordonné avec l'acide de Lewis BH<sub>3</sub>.

L'indice d'électrophilie ( $\omega$ ) est également utilisé pour classer les réactifs impliqués dans les cycloadditions Diels-Alder dans une échelle. La différence d'électrophilie ( $\Delta\omega$ ) des réactifs, peut être considérée comme une mesure du caractère polaire du processus réactionnel. Les valeurs de  $\Delta\omega$  pour les six réactions HDA sont données dans le **tableau 2d** (dernière colonne). Dans la **figure 3**, nous avons donné la variation linéaire des barrières d'activation correspondant au cycloadduit majoritaire ortho en fonction de l'inverse des valeurs de ( $\Delta\omega$ ).





**Figure 4** : Corrélation entre les barrières d'activation correspondants aux régioisomères majoritaires ortho et l'inverse des valeurs de ( $\Delta\omega$ ).

Une bonne corrélation linéaire ( $y=a+bx$ ) est obtenue:

$$E_a = -4.65732 + 21.58776 \Delta\omega^{-1} \quad (\text{avec } R= 0.99395, SD=0.6842, N=6)$$

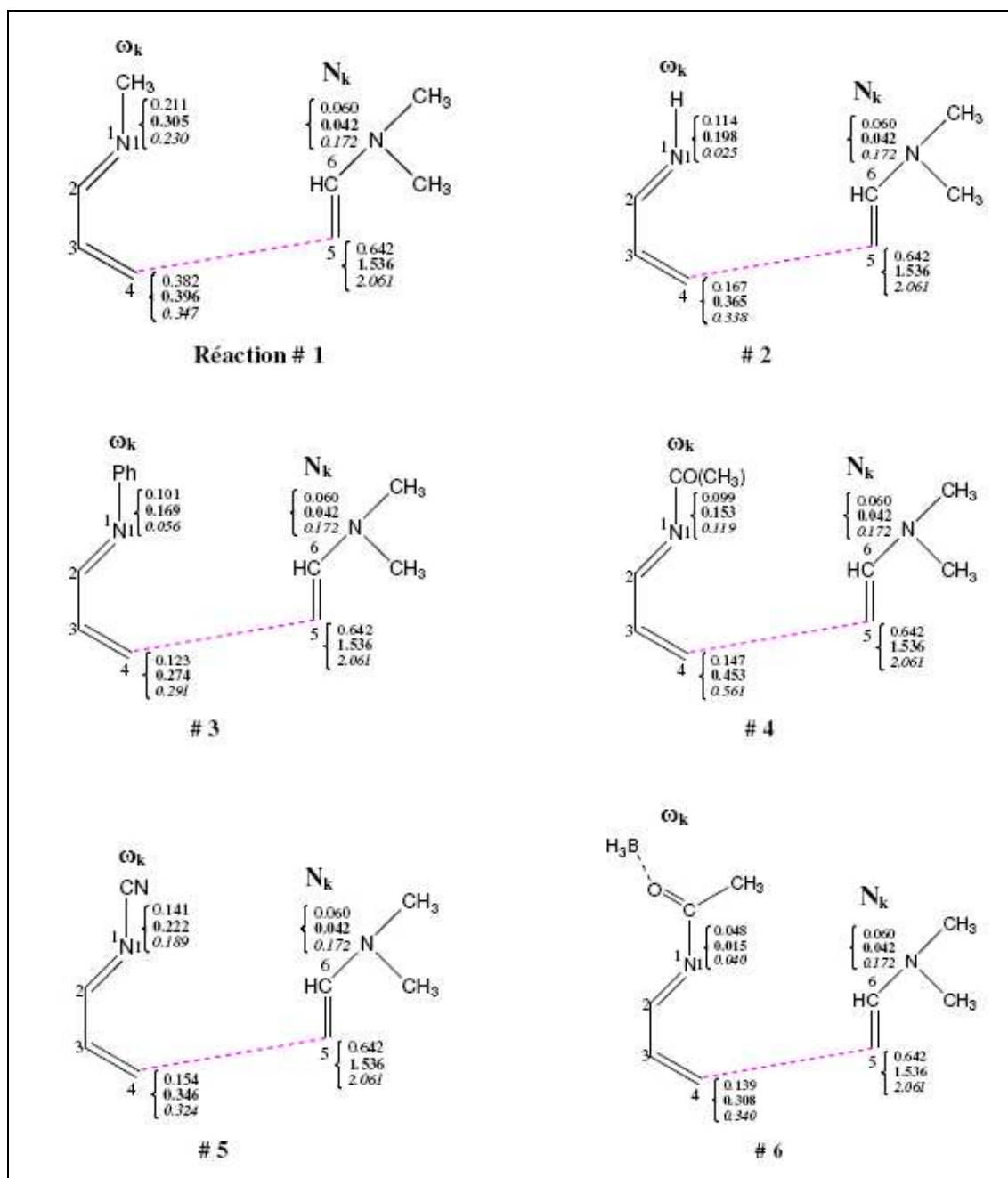
Par conséquent, nous pouvons conclure que les réactions HDA deviennent plus faciles d'avoir lieu quand elles sont caractérisées par une haute valeur de ( $\Delta\omega$ ). En d'autres termes, une barrière d'activation faible correspond à une haute polarité du processus et vice versa.

### 3.2.2 Utilisation du principe de la dureté maximale :

Les valeur des duretés globales ( $\eta$ ) données dans le **tableau 2** montrent que les duretés globales des états de transitions TS1 (cyclisation ortho) sont toujours plus élevées que celles des états de transitions TS2 (cyclisation meta) ; ce qui montre que les états de transition ortho sont plus durs (et par conséquent plus stables) que les états de transition meta. Ce résultat est prévisible par le principe MHP qui stipule que « *La dureté maximale correspond à la stabilité maximale* ».

## 3.2.3 Utilisation du modèle polaire de Domingo :

Les indices de nucléophilie locale  $N_k$  pour les sites C5 et C6 de diméthylvinylamine et les indices d'électrophilie locale  $\omega_k$  pour les sites N1 et C4 des diènes sont données dans la **figure 4**.



**Figure 4.** Illustration du modèle de Domingo. Les valeurs des indices sont reportées comme suit : population MPA (normale), population NPA (*gras*) population CHELP G(*italique*).

Les 3 analyses de populations prédisent que l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C4 du 1-aza-1,3-butadiène et le C5 du diméthylvinylamine. Ce qui justifie que le régioisomère ortho est plus favorisé par rapport au régioisomère meta pour les six réactions.

### 3.2.4 Utilisation de la règle de Gazquez –Mendez :

L'application de la règle de Gazquez-Mendez se réduit au calcul des quantités  $s_{ortho}$  et  $s_{meta}$  qui correspondent aux deux modes de cyclisations **ortho** et **meta** (Figure 1)

$$s_{ortho} = (s_{N1}^+ - s_{C6}^-)^2 + (s_{C4}^+ - s_{C5}^-)^2 \quad (1)$$

$$s_{meta} = (s_{N1}^+ - s_{C5}^-)^2 + (s_{C4}^+ - s_{C6}^-)^2 \quad (2)$$

*La formation du régioisomère ortho est plus favorisée si  $s_{ortho} < s_{meta}$*

les valeurs de potentiel d'ionisation **I**, affinité électronique **A**, mollesses (softness) globales **S** et les duretés (hardness) globale **η** pour les réactifs concernés sont données dans le **tableau 3. a.** :

**Tableau 3. a. :** Potentiel d'ionisation *I*, affinité électronique *A* et mollesses (softness) globales *S* des espèces réactives.

Systeme	I (a.u.)	A (a.u.)	S (a.u. <sup>-1</sup> )
Diène			
1 (R= CH3)	0.3355	-0.0389	2.6709
2 (R= H)	0.3641	-0.0436	2.4533
3 (R= Ph)	0.2861	-0.0032	3.4555
4 (R= (CH <sub>3</sub> )CO)	0.3324	0.0085	3.0841
5 (R= CN)	0.3587	0.0222	2.9721
6 (R= (CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	0.3442	0.0400	3.2873
Diènophile			
diméthylvinylamine	0.2622	-0.1399	2.4875

En utilisant les analyses de population MPA, NPA et ChelpG, nous avons calculé les charges nettes des atomes terminaux des systèmes neutres, anioniques et cationiques pour les 6 réactions HDA. Les charges nettes et les grosses populations électroniques correspondantes, nous a permis de calculer les indices de Fukui  $f_k^\pm$  et les mollesses locales  $s_k^\pm$  pour les diènes et le diènophile. Les résultats sont récapitulés dans le **tableau 3. b.**

**Tableau 3. b.:** Fonctions condensées de Fukui  $f_k^\pm$  et les mollesses locales  $s_k^\pm$  pour les atome (N1, C4) des hétérodiènes et (C5, C6) de l'hétérodiènophile.

système		MPA		NPA		ChelpG	
diène		$f_k^+$	$s_k^+$	$f_k^+$	$s_k^+$	$f_k^+$	$s_k^+$
1 (R= CH3)	N1	0.078	0.209	0.188	0.502	0.017	0.044
	C4	0.114	0.303	0.249	0.665	0.230	0.614
2 (R=H)	N1	0.144	0.353	0.208	0.511	0.156	0.381
	C4	0.124	0.304	0.270	0.663	0.237	0.582
3 (R=Ph)	N1	0.069	0.238	0.115	0.397	0.038	0.131
	C4	0.084	0.290	0.187	0.648	0.198	0.685
4 (R= (CH <sub>3</sub> )CO)	N1	0.068	0.209	0.104	0.320	0.047	0.145
	C4	0.100	0.309	0.221	0.683	0.205	0.632
5 (R= CN)	N1	0.096	0.286	0.151	0.448	0.129	0.383
	C4	0.105	0.313	0.236	0.701	0.221	0.657
6 (R= (CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	N1	0.033	0.109	0.010	0.033	0.031	0.102
	C4	0.095	0.311	0.210	0.689	0.232	0.764
Diènophile		$f_k^-$	$s_k^-$	$f_k^-$	$s_k^-$	$f_k^-$	$s_k^-$
Diméthylvinylamine	C5	0.138	0.343	0.330	0.820	0.443	1.102
	C6	0.013	0.032	0.009	0.023	0.037	0.092

Les quantités  $s_{ortho}$  et  $s_{meta}$ , définies par les équations (1) et (2) sont récapitulés dans le **tableau 3. c.**

**Tableau 3. C. :** Valeurs des quantités  $s_{ortho}$  et  $s_{meta}$ .

Reaction #	MPA		NPA		ChelpG	
	$s_{ortho}$	$s_{meta}$	$s_{ortho}$	$s_{meta}$	$s_{ortho}$	$s_{meta}$
1 (R=CH <sub>3</sub> )	0.044	0.075	0.290	0.435	0.466	0.540
2 (R=H)	0.058	0.076	0.289	0.433	0.495	0.534
3 (R=Ph)	0.043	0.069	0.142	0.419	0.009	0.567
4 (R=(CH <sub>3</sub> )CO)	0.043	0.078	0.145	0.454	0.163	0.545
5 (R=CN)	0.067	0.080	0.184	0.473	0.153	0.554
6 (R=(CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	0.021	0.079	0.025	0.460	0.066	0.566

L'analyse des résultats donnés dans le **tableau 3. c.** montre que les valeurs de  $s_{ortho}$  sont faibles que celles de  $s_{meta}$  pour les 3 analyses de populations. Par conséquent le régioisomère ortho est plus favorisé par rapport au régioisomère meta ; ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux [19, 20].

En conclusion, les règles de Gazquez-Mendez basées sur le calcul des mollesses locales des sites interagissants élucident clairement la régiosélectivité observée expérimentalement. On peut conclure également que la régiosélectivité dans les réactions HDA est gouvernée par les mollesses (*softnesses*) locales des sites interagissants.

### Conclusion

La régiosélectivité ortho/meta des réactions HDA entre le 1-aza-1,3-butadiène substitué et le diméthylvinylamine a été étudiée avec quatre approches théoriques (barrières d'activation, principe de la dureté maximale, modèle polaire de Domingo et les règles de Gazquez-Mendez). Toutes ces approches justifient et rationalisent la préférence ortho observée expérimentalement.

**Références bibliographiques:**

- [1] D.L. Boger., S.N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, (1987).
- [2] a) K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092, b) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley, (1976), c) T. Lipinska, *Tetrahedron* **2005**, 61, 8148, d) S. Damoun, G. Van de Woude, F. Mendez, P. Geerlings, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 886, e) S. M. Mekelleche, R. Benhabib, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, 709, 31, f) L. R. Domingo, J. Andres, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8662.
- [3] J. Barluenga, J. Joglar, F. J. Gonzalez, S. Fustero, *Syn. Lett.* **1990**, 129.
- [4] J. Barluenga, M. Tomas, *Adv. Heterocycl.. Chem.*, **1993**, 57, 1.
- [5] Y.C. Hwang, F.W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7696.
- [6] Y. C. Hwang, . F.W. Fowler, *J. Org. Chem* **1985**, 50, 2719.
- [7] Y. S.Cheng, . A. T. J.. F.W. Lupo, *J. Am. Chem.Soc.* **1983**, 105, 7696.
- [8] D.L. Boger, W.L.Corbett, T.T.Curran, a. M.Kasper. *J. Am. Soc.* **1991** . 113. 1713.
- [9] D.L. Boger, W.L.Corbett., J.M. Wiggins, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2999.
- [10] L.R Domingo. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 3765.
- [11] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648, b) C. Lee and W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.
- [12] M. J. Frisch. et al. Gaussian 94 (Revision D.1). Gaussian. Inc.. Pittsburgh PA. **1995**.
- [13] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.
- [14] C.M. Breneman, K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 361.
- [15] A.E. Reed, F. Weinhold , *J. Chem. Phys.* **1983**. 78, 4066.

Journal of Theoretical and Computational Chemistry  
Vol. 5, No. 4 (2006) 1–12  
© World Scientific Publishing Company



## REGIOSELECTIVITY OF HETERO DIELS–ALDER REACTIONS BETWEEN 1-AZA-1,3-BUTADIENE DERIVATIVES AND DIMETHYLVINYLAMINE. A THEORETICAL INVESTIGATION

HAFIDA CHEMOURI, WAFAA BENCHOUK 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 3 April 2006  
Accepted 14 August 2006

The regioselectivity of hetero Diels–Alder reactions between 1-aza-1,3-butadiene derivatives and dimethylvinylamine is elucidated by means of several theoretical approaches, namely, the Gazquez–Mendez rule based on the calculation of local softnesses, barrier activation calculations, maximum hardness principle, and the Houk rule based on the FMO theory. The calculations were performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory, and the obtained results are in agreement with available experimental results. Moreover, the present analysis shows that these inverse electron demand polar cycloadditions present a linear relationship between the activation barriers of the favored ortho regioisomers and the inverse of electrophilicity differences of the reagents.

*Keywords:* Hetero Diels–Alder reaction; 1-aza-1,3-butadiene; regioselectivity; density functional theory; Gazquez–Mendez rule.

### 1. Introduction

The hetero Diels–Alder (HDA) reaction is a very attractive tool in organic synthesis, especially in the areas of heterocycles and natural products synthesis.<sup>1</sup> The HDA reaction is well recognized as an efficient method for accessing functionalized cyclohexene skeletons with excellent regio- and stereo-selectivities.<sup>2</sup> Since the discovery of the Diels–Alder reaction in 1928, a tremendous amount of theoretical and experimental work has been devoted to the mechanism and the regioselectivity of this reaction. A number of authors have proposed methods for predicting regioselectivities with greater or lesser degrees of success. For instance, Houk<sup>3</sup> studied the influence of the nature of the Diels–Alder partners on reactivity through reactant properties. Fleming<sup>4</sup> demonstrated that the Frontier Molecular Orbital's (FMO) model seemed capable of explaining the observed regioselectivity and reactivity differences. Lipinska<sup>5</sup> reinvestigated experimentally and theoretically the regioselectivity of the

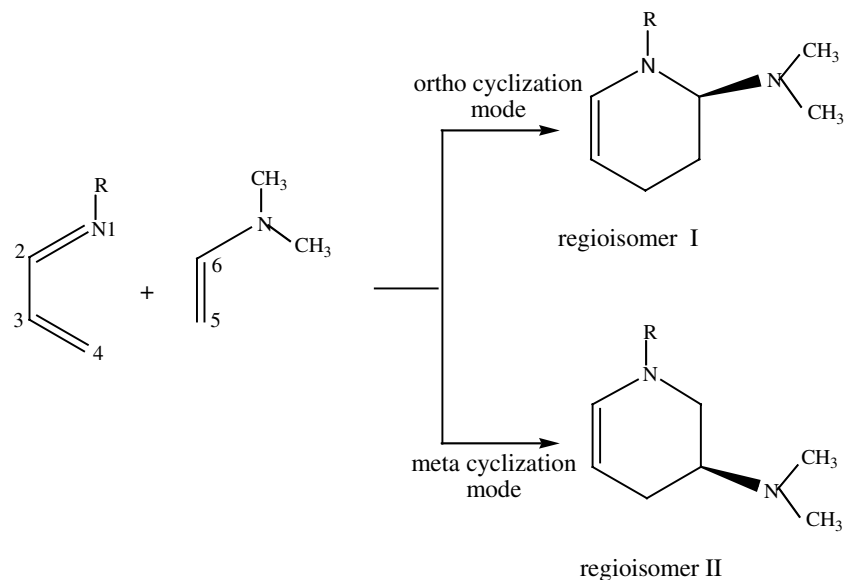
\*Corresponding author.

2 H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche

Diels–Alder reaction between 5-acetyl-3-methylthio-1,2,4-triazine and cyclic enamines and showed that the regioselectivity that has been developed practically is in agreement with the theoretical consideration of the FMO interactions including secondary orbital interaction in the transition state (TS). Recently, descriptors based on the density functional theory (DFT), such as local softness and electrophilicity indexes, have also been used. For instance, Damoun *et al.*<sup>6</sup> and Mekelleche and Benhabib<sup>7</sup> investigated the regioselectivity of Diels–Alder reactions using the Hard and Soft Acids and Bases (HSAB) principle applied in a local sense. Other recent DFT studies, due essentially to Domingo *et al.*<sup>8</sup> have shown that the classification of reagents within a unique scale of electrophilicity is a useful tool for predicting the reaction mechanism and the regioselectivity of Diels–Alder reactions. Cong *et al.*<sup>9</sup> studied the regioselectivity of Diels–Alder reaction by means of the ABEEM  $\sigma\pi$  model developed on the basis of the local HSAB principle and the maximum hardness principle. Hirao and Ohwada<sup>10</sup> investigated the regioselectivity of Diels–Alder reactions in terms of several parameters obtained on the basis of a newly developed multicenter version of the Reactive Hybrid Orbital method. Noorizadeh and Maihami<sup>11</sup> studied the regioselectivity for a series of Diels–Alder reactions using hardness, polarizability, and electrophilicity of the corresponding products as global reactivity indexes and showed that there is a tendency in atoms to arrange themselves so that the obtained molecule reaches the minimum electrophilicity.

Due to the great diversity of heterodienes and heterodienophiles, many different types of HDA reactions are possible. However, the most widely used heterodienes are probably the nitrogen-containing dienes, mainly 1-aza and 2-azabutadienes.<sup>12,13</sup> These types of systems have been shown to participate as  $4\pi$  components in Diels–Alder cycloadditions with a variety of dienophiles.<sup>1,12</sup> The HDA reaction of 1-aza-1,3-butadiene and dimethylvinylamine is an efficient method for the synthesis of nitrogen heterocycles that constitute good intermediates for the preparation of complicated heterocycles.<sup>14</sup> Generally, this reaction is observed as a  $[2 + 4]$  cycloaddition and not  $[4 + 2]$ . Indeed, Fowler and others<sup>15,16</sup> and Boger *et al.*<sup>17,18</sup> showed that this reaction has an Inverse Electron Demand (IED) character. We note that the IED character of this reaction is more important when the hydrogen in the heterodiene is replaced by strong electron-withdrawing groups.<sup>15–18</sup> Experimentally, it has been found that the cycloaddition of 1-aza-1,3-butadiene derivatives ( $R = H, (CH_3)CO, (CH_3)CO-BH_3$ ) with dimethylvinylamine gives preferentially the ortho regioisomers<sup>17</sup> (Scheme 1). Using activation energy calculations and local reactivity indexes, namely, electrophilic and nucleophilic Fukui functions, Domingo<sup>19</sup> studied the Lewis acid catalyst and solvent effects on the mechanism and the selectivities of this reaction. In our previous work,<sup>20</sup> we have elucidated the regioselectivity of some Normal Electron Demand (NED) HDA reactions between 2-aza-1,3-butadiene derivatives and aldehydes. In the present work, we intend to analyze the regioselectivity of the IED HDA reactions of 1-aza-1,3-butadiene derivatives ( $R = H, Me, Ph, CN, (CH_3)CO, (CH_3)CO-BH_3$ ) with dimethylvinylamine (Scheme 1) by means of several theoretical approaches,





Scheme 1. Regioisomeric pathways for the HDA reaction of 1-aza-1,3-butadienes with dimethylvinylamine.

namely, the Gazquez–Mendez rule<sup>21</sup> derived from the conceptual DFT,<sup>22</sup> barrier activation calculations, application of the maximum hardness principle<sup>23</sup> and the FMO model.<sup>3</sup> The establishment of quantitative correlation between DFT-based descriptors and activation energies is also carried out.

## 2. Theoretical Background

### 2.1. Global quantities

In DFT, the ground state energy of an atom or a molecule in terms of its electron density  $\rho(r)$  is written as<sup>24,25</sup>

$$dE = F[\rho] + \int \rho(\vec{r})\delta v(\vec{r})d\vec{r}, \quad (1)$$

where  $v(r)$  is the external potential that includes the nuclear potential also, and  $F[\rho]$  is the universal Hohenberg–Kohn functional composed of the electronic kinetic energy and the electron–electron repulsion energy. The first partial derivative of  $\mu$  with respect to  $N$  is defined as the global hardness  $\eta$  of the system.<sup>26</sup>

$$2\eta = \left[ \frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S}. \quad (2)$$

4 *H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche*

The global descriptor of hardness has been used as an indicator of overall stability of the system. It has been customary to use a finite difference approximation for  $\mu$  and  $\eta$ . Using the energies of  $N$ ,  $(N + 1)$ , and  $(N - 1)$  electron systems, we get the operational definition of  $\mu$  and  $\eta$  as<sup>24</sup>

$$\mu = (I + A)/2, \quad (3)$$

$$\eta = (I - A)/2, \quad (4)$$

where  $I$  and  $A$  are the first vertical ionization energy and electron affinity of the chemical species, respectively.

Owing to the fact that energy varies discontinuously with  $N$ , one generally computes  $\eta$  and  $S$  by making finite differences. Within this approximation,  $\eta$  and  $S$  can be written as follows<sup>26</sup>:

$$\eta = \frac{I - A}{2}, \quad (5)$$

$$S = \frac{1}{I - A}. \quad (6)$$

Recently, Parr *et al.*<sup>27</sup> have proposed the global electrophilicity index  $\omega$  of a molecule in terms of its chemical potential and chemical hardness:

$$\omega = \mu^2/2\eta. \quad (7)$$

## 2.2. Local quantities

The Fukui function  $f(r)$  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  $v(r)$ <sup>28</sup>:

$$f(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N. \quad (8)$$

It has been shown that a high value of the Fukui function means a high reactivity of the site  $r$ .<sup>29</sup>

The local softness  $s(r)$  is defined as

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

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, the electrophilic and nucleophilic Fukui function and local softness can be defined.<sup>30</sup> To describe the site selectivity or reactivity of an atom in a molecule, it is necessary to condense the values of  $f(r)$  and  $s(r)$  around each atomic site into a single value that characterizes the atom in a molecule. This can be achieved by electronic population analysis. Thus, for an atom  $k$  in a molecule, depending upon the type of electron transfer, we have three different types of condensed Fukui function of the atom  $k$ ,

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

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

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

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 condensed local softnesses  $s_k^\pm$  and  $s_k^0$  can be easily calculated from the condensed Fukui functions  $f_k^\pm$  and the global softness  $S$ :

$$s_k^- = S[\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] = S f_k^- \quad \text{for electrophilic attack,} \quad (11a)$$

$$s_k^+ = S[\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] = S f_k^+ \quad \text{for nucleophilic attack,} \quad (11b)$$

$$s_k^0 = S[\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)]/2 = S f_k^0 \quad \text{for radical attack.} \quad (11c)$$

### 2.3. Regioselectivity criteria for a four center reaction

In order to explain the regioselectivity of a four center reaction, Gazquez and Mendez proposed a local version of the HSAB principle, which generally states that “the interaction between any two chemical species will occur through the centers with nearly equal condensed Fukui function”.<sup>31,32</sup> This can determine the behavior of different reactive sites with respect to the hard and soft reagents. Chandra and Nguyen have correlated the idea of the local HSAB concept and regioselectivity defining a quantity, “delta” ( $\Delta_{ij}^{kl}$ ), that suggests a measure of predominance of one reaction over the other on the basis of local softness  $s$ .<sup>33,34</sup> This quantity is defined as

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i - s_k)^2 + (s_j - s_l)^2, \quad (12)$$

where  $i$  and  $j$  are the atoms of a molecule A involved in the formation of a cycloadduct with atoms  $k$  and  $l$  of a molecule B, and  $s_i, s_j$  are the appropriate type of atomic softnesses (if  $s_i$  and  $s_j$  are electrophilic, then  $s_k$  and  $s_l$  are obviously nucleophilic). The idea is based on the simultaneous fulfillment of the local HSAB concept at both termini. This is because, in the case of a multicenter addition reaction, the similarities of softness at one center are not important.  $\Delta_{ij}^{kl}$  can be considered a measure of how extensively the HSAB principle is satisfied. The reaction associated with a lower  $\Delta_{ij}^{kl}$  value will be the preferred one.

### 3. Computational Details

The DFT calculations reported in this work have been carried out using the B3LYP<sup>35</sup> exchange-correlation functional method, together with the standard 6-31G(d) basis set.<sup>36</sup> The optimizations at this level of theory were performed using the Berny analytical gradient optimization method.<sup>37</sup> The electronic populations as well local softnesses were computed using Mulliken Population Analyses (MPA),<sup>38</sup> and natural population analysis (NPA),<sup>39</sup> and the charges derived from the electrostatic potential are calculated according to Breneman and Wiberg algorithm

6 *H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche*

(ChelpG option).<sup>40</sup> The cationic and anionic systems, needed in the calculation of softnesses, were kept at the same geometry of the neutral system. The TSs for these cycloaddition reactions have been localized at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that the TSs had one and only one imaginary frequency. All calculations were performed using the Gaussian 94W suite of programs.<sup>41</sup>

## 4. Results and Discussion

### 4.1. Prediction of the IED character

The IED variant of the Diels–Alder reactions has been attracting strongly increasing interest during the past two decades. Several excellent reviews demonstrate the value of this reaction type, particularly in the field of heterocyclic chemistry.<sup>13</sup> In order to predict the IED character of the HDA reactions under investigation, we have computed the HOMO/LUMO gaps [Table 1(a)] as well as the DFT-based global indexes,<sup>21</sup> namely, the electronic chemical potentials and electrophilicity indexes [Table 1(b)]. It is clear from these tabulated values that all 1-aza-1,3-butadiene derivatives act as electrophiles (electron acceptors), whereas dimethylvinylamine acts as a nucleophile (electron donor). Consequently, all HDA reactions treated in this work have an IED character. The IED character is more important when the hydrogen (of the nitrogen in the diene) is substituted by a strong electron-withdrawing group such as cyano (CN) or acyl ((CH<sub>3</sub>)CO). Moreover, the coordination of the acyl group with a Lewis acid catalyst (BH<sub>3</sub>) favors considerably the IED character of the HDA reactions.

### 4.2. Prediction of the regioselectivity

In order to predict the regioselectivity of HDA reactions between 1-aza-1,3-butadiene derivatives and dimethylvinylamine, we have used four theoretical approaches:

Table 1(a). Energy difference between the two possible HOMO/LUMO combinations of the reactants (values in eV).

Reaction #	R	$ E_{\text{HOMO}}^{\text{Diene}} - E_{\text{LUMO}}^{\text{Dienophile} }$ (NED character)	$ E_{\text{LUMO}}^{\text{Diene}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Dienophile} }$ (IED character)
1	CH <sub>3</sub>	8.17	3.80
2	H	8.50	3.60
3	Ph	7.62	3.28
4	(CH <sub>3</sub> )CO	8.33	2.49
5	CN	8.99	1.98
6	(CH <sub>3</sub> )CO–BH <sub>3</sub>	8.74	1.72

Table 1(b). Electronic chemical potentials  $\mu$  and electrophilicity indexes  $\omega$  of the reagents.

System	$\mu$ (a.u.)	$\omega$ (eV)
Diene		
1 (R = CH <sub>3</sub> )	-0.1414	1.312
2 (R = H)	-0.1607	1.467
3 (R = Ph)	-0.1403	1.615
4 (R = (CH <sub>3</sub> )CO)	-0.1701	2.433
5 (R = CN)	-0.1890	2.891
6 (R = (CH <sub>3</sub> )CO–BH <sub>3</sub> )	-0.1926	3.300
Dienophile		
Dimethylvinylamine	-0.0612	0.254

#### 4.2.1. *Gazquez–Mendez rule*

Taking into account that the reaction has an IED character, the application of the Gazquez–Mendez rule,<sup>21</sup> which stipulate that “the interaction between two chemical species A and B is favored when it occurs through those atoms whose softnesses are approximately equal”, is reduced to the calculation of the quantities  $s_{\text{ortho}}$  and  $s_{\text{meta}}$  corresponding to the two cyclization modes (see Scheme 1 for atom numbering):

$$s_{\text{ortho}} = (s_{C6}^- - s_{N1}^+)^2 + (s_{C5}^- - s_{C4}^+)^2 \quad \text{for the ortho cyclization mode,} \quad (13)$$

$$s_{\text{meta}} = (s_{C5}^- - s_{N1}^+)^2 + (s_{C6}^- - s_{C4}^+)^2 \quad \text{for the meta cyclization mode.} \quad (14)$$

The values of ionization potentials, electronic affinities, and global softnesses of the reactants are given in Table 2(a). Local electrophilic indices ( $f_k^+$  and  $s_k^+$ ) for atoms N1 and C4 of the heterodienes and local nucleophilic indices ( $f_k^-$  and  $s_k^-$ ) for atoms C5 and O6 of the dienophile, calculated using NPA, MPA, and ChelpG population analyses, are given in [Tables 2(b) and 2(c)], respectively. The quantities  $s_{\text{ortho}}$  (corresponding to the ortho regioisomer I) and  $s_{\text{meta}}$  (corresponding to the meta regioisomer II) are given in Table 2(d). The small values of  $s_{\text{ortho}}$ , compared to  $s_{\text{meta}}$  values, show that the cyclization mode I corresponding to the formation of the ortho regioisomers is favored for all heterodienes (R = H, CH<sub>3</sub>, Ph, CN, (CH<sub>3</sub>)CO, (CH<sub>3</sub>)CO–BH<sub>3</sub>). Hence, it turns out from these results that the regioselectivity of HDA reactions is governed by the local softnesses of the four interacting atoms and not by the electronic effects of the substituents present in the dienophile. The same findings were reported in other works.<sup>6,7,20</sup>

#### 4.2.2. *Activation barrier calculations*

The TSs were localized for the ortho and meta cyclization channels. The calculated activation energies given in Table 3, show that the formation of the ortho regioisomer is kinetically favored for all HDA reactions treated in this work. Furthermore, the results given in Table 3 show that activation energy is substantially decreased when the hydrogen atom is replaced by the acyl or the CN group in the heterodiene.

8 *H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche*Table 2(a). Ionization potentials  $I$ , electron affinities  $A$ , and global softnesses  $S$  for neutral systems.

System	$I$ (a.u.)	$A$ (a.u.)	$S$ (a.u. <sup>-1</sup> )
Diene			
1 (R = CH <sub>3</sub> )	0.3355	-0.0389	2.6709
2 (R = H)	0.3641	-0.0436	2.4533
3 (R = Ph)	0.2861	-0.0032	3.4555
4 (R = (CH <sub>3</sub> )CO)	0.3324	0.0085	3.0841
5 (R = CN)	0.3587	0.0222	2.9721
6 (R = (CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	0.3442	0.0400	3.2873
Dienophile			
Dimethylvinylamine	0.2622	-0.1399	2.4875

Table 2(b). Electrophilic Fukui indices and local softnesses, for atoms N1 and C4 of heterodynes, calculated using MPA, NPA, and ChelpG population analyses at the B3LYP/6-31G(d) level of theory.

Diene		MPA		NPA		ChelpG	
		$f_k^+$	$s_k^+$	$f_k^+$	$s_k^+$	$f_k^+$	$s_k^+$
1 (R = CH <sub>3</sub> )	N1	0.078	0.209	0.188	0.502	0.017	0.044
	C4	0.114	0.303	0.249	0.665	0.230	0.614
2 (R = H)	N1	0.144	0.353	0.208	0.511	0.156	0.381
	C4	0.124	0.304	0.270	0.663	0.237	0.582
3 (R = Ph)	N1	0.069	0.238	0.115	0.397	0.038	0.131
	C4	0.084	0.290	0.187	0.648	0.198	0.685
4 (R = (CH <sub>3</sub> )CO)	N1	0.068	0.209	0.104	0.320	-0.047	-0.145
	C4	0.100	0.309	0.221	0.683	0.205	0.632
5 (R = CN)	N1	0.096	0.286	0.151	0.448	0.129	0.383
	C4	0.105	0.313	0.236	0.701	0.221	0.657
6 (R = (CH <sub>3</sub> )CO-BH <sub>3</sub> )	N1	-0.033	-0.109	-0.010	-0.033	0.031	0.102
	C4	0.095	0.311	0.210	0.689	0.232	0.764

Table 2(c). Nucleophilic Fukui indices and local softnesses, for atoms C5 and C6 of the dienophile, calculated using MPA, NPA, and ChelpG population analyses at the B3LYP/6-31G(d) level of theory.

Dienophile		MPA		NPA		ChelpG	
		$f_k^-$	$s_k^-$	$f_k^-$	$s_k^-$	$f_k^-$	$s_k^-$
Dimethylvinylamine	C5	0.138	0.343	0.330	0.820	0.443	1.102
	C6	0.013	0.032	0.009	0.023	0.037	0.092

This decrease is more remarkable when the acyl group is coordinated by the Lewis acid catalyst BH<sub>3</sub>. In contrast, the activation barrier is slightly increased when the hydrogen atom is substituted by a methyl group.

The electrophilicity index  $\omega$  that we used previously to explain the IED character of HDA reactions has also been used by Domingo's group to classify a series of

Table 2(d). Values of the  $s_{\text{ortho}}$  and  $s_{\text{meta}}$  quantities (in a.u.).

Reaction #	MPA		NPA		ChelpG	
	$s_{\text{ortho}}$	$s_{\text{meta}}$	$s_{\text{ortho}}$	$s_{\text{meta}}$	$s_{\text{ortho}}$	$s_{\text{meta}}$
1 (R = CH <sub>3</sub> )	0.044	0.075	0.290	0.435	0.466	0.540
2 (R = H)	0.058	0.076	0.289	0.433	0.495	0.534
3 (R = Ph)	0.043	0.069	0.142	0.419	0.009	0.567
4 (R = (CH <sub>3</sub> )CO)	0.043	0.078	0.145	0.454	0.163	0.545
5 (R = CN)	0.067	0.080	0.184	0.473	0.153	0.554
6 (R = (CH <sub>3</sub> )CO–BH <sub>3</sub> )	0.021	0.079	0.025	0.460	0.066	0.566

Table 3. TS energies  $E_{\text{TS}}$  (in a.u.) and global hardnesses  $\eta_{\text{TS}}$  (in a.u.), activation energies  $E_a$  (in kcal/mol), and values of  $\Delta\omega$  (in eV).

Reaction #	ortho cyclization mode			meta cyclization mode			$\Delta\omega$
	$E_{\text{TS}}$	$\eta$	$E_a$	$E_{\text{TS}}$	$\eta$	$E_a$	
1 (R = CH <sub>3</sub> )	-423.8762	0.1828	15.1	-423.8580	0.1568	26.6	1.058
2 (R = H)	-384.5668	0.8048	14.1	-384.5468	0.1479	26.7	1.213
3 (R = Ph)	-615.6283	0.1759	11.2	-615.6009	0.1352	28.4	1.361
4 (R = (CH <sub>3</sub> )CO)	-537.2280	1.3481	4.8	-537.1945	0.1298	25.8	2.179
5 (R = CN)	-476.8229	0.1261	3.2	-476.7947	0.0403	20.9	2.637
6 (R = (CH <sub>3</sub> )CO–BH <sub>3</sub> )	-563.8845	1.4691	2.9	-563.8283	0.0080	38.3	3.046

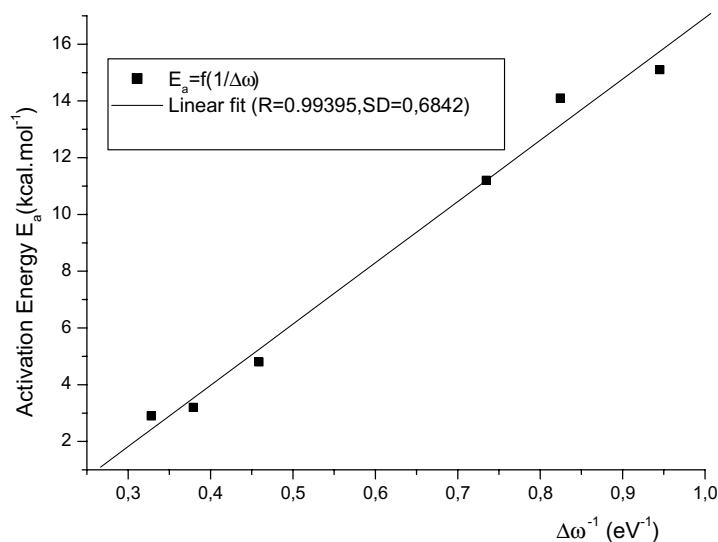


Fig. 1. Correlation between activation energies of the favored ortho regioisomers and the inverse of electrophilicity differences of the reagents.

reagents currently present in the Diels–Alder and related cycloaddition.<sup>42,43</sup> The difference in electrophilicity of the reagents,  $\Delta\omega$ , can be considered as a measure of the polar character of the process. The values of  $\Delta\omega$  for the six HDA reactions are given in Table 3 (last column). In Fig. 1, we plot the activation barriers

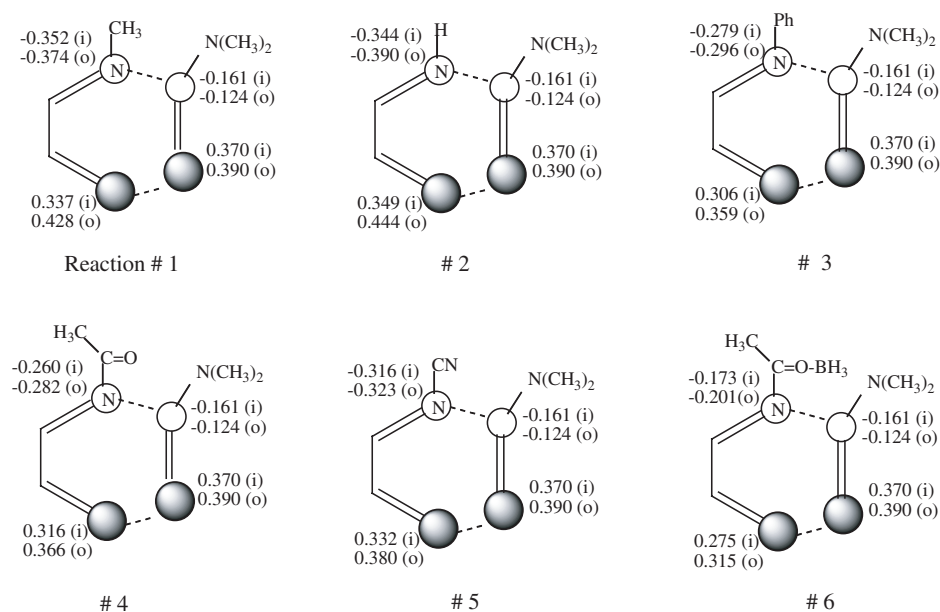
10 *H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche*

Fig. 2. Coefficients of frontier orbitals: HOMO (heterodienophile) and LUMO (heterodiene). (i) and (o) denote the inner and outer parts of the split-valence basis set.

corresponding to the ortho major cycloadduct versus the inverse of  $\Delta\omega$  values. A good linear correlation is obtained:

$$E_a = -4.65732 + 21.58776 \Delta\omega^{-1} \quad (\text{with } R = 0.99395, SD = 0.6842, N = 6).$$

Consequently, we can conclude that the occurrence of HDA reactions becomes easier when they are characterized by a high value of  $\Delta\omega$ . In other words, low activation barrier corresponds to high polarity of the process and vice versa.

#### 4.2.3. Application of the maximum hardness principle

In order to confirm the results obtained by the previous approaches, we have applied the maximum hardness principle of Pearson,<sup>23</sup> which can be stated as follows: “there seems to be a rule of nature that molecules arrange themselves so as to be as hard as possible”. For this purpose, we calculated the hardness for the ortho and meta localized TSs. The great values of  $\eta_{\text{ortho}}$  compared to  $\eta_{\text{meta}}$  (Table 3) show that the TSs for the ortho channels are harder and consequently more stable in comparison with TSs for the meta channels. This result also confirms that the ortho regioisomers are favored for all HDA reactions under investigation.



#### 4.2.4. Application of the Houk rule

According to the Houk rule, “the large–large and small–small type interactions are favored compared to the large–small and small–large type ones”.<sup>3</sup> The coefficients of the frontier orbitals for the outer (o) and the inner (i) shells of the HOMO (of dimethylvinylamine) and the LUMO (of 1-aza-1,3-butadienes) are given in Fig. 2. The values of these coefficients show that the cyclization leading to the formation of the ortho regioisomer is more favored. Consequently, the Houk rule is verified for all HDA reactions under investigation.

### 5. Conclusion

The regioselectivity for the HDA reaction between 1-aza-1,3-butadiene derivatives (R = CH<sub>3</sub>, H, Ph, (CH<sub>3</sub>)CO, CN, (CH<sub>3</sub>)CO–BH<sub>3</sub>) and dimethylvinylamine has been investigated using the DFT method at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The application of the Gazquez–Mendez rule, Houk rule, maximum hardness principle, and activation energy calculations permits us to rationalize and to predict the regioselectivity of these IED cycloadditions. We found that all theoretical approaches, used in this work, predict the ortho regioisomer as the major cycloadduct. Furthermore, we have found a good linear relationship between activation energies of favored ortho channels and the inverse of electrophilicity differences of the reagents. Finally, it turns out from the analysis presented in this work that the regioselectivity of HDA reactions is not governed by the electronic effects (electron withdrawing or electron donating character) of the substituents present in the heterodiene, but it seems that the regioselectivity can be conveniently explained in terms of local softnesses of the interacting atoms.

### References

1. Boger DL, Weinreb SN, *Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, 1987.
2. Suzuki Y, Murata T, Takao K, Tadano K, *J Synth Org Chem Jpn* **60**:679, 2002.
3. Houk KN, *J Am Chem Soc* **95**:4092, 1973.
4. Fleming I, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, 1976.
5. Lipinska T, *Tetrahedron* **61**:8148, 2005.
6. Damoun S, Van de Woude G, Mendez F, Geerlings P, *J Phys Chem A* **101**:886, 1997.
7. Mekelleche SM, Benhabib R, *J Mol Struct (Theochem)* **31**:709, 2004.
8. (a) Domingo LR, Aurell MJ, Perez P, Contreras R, *Tetrahedron* **58**:4417, 2002; (b) Domingo LR, Asensio A, Arroyo P, *J Phys Org Chem* **15**:660, 2002; (c) Domingo LR, Andres J, *J Org Chem* **68**:8662, 2003.
9. Cong Y, Yang ZZ, Wang CS, Liu XC, Bao XH, *Chem Phys Lett* **59**:357, 2002.
10. Hirao H, Ohwada T, *J Phys Chem A* **109**:816, 2005.
11. Noorizadeh S, Mailhami H, *J Mol Struct (Theochem)* **763**:133, 2006.
12. Barluenga J, Joglar J, Gonzalez FJ, Fustero S, *Synth Lett* 129, 1990.
13. Barluenga J, Tomas M, *Adv Heterocycl Chem* **57**:1, 1993.
14. Hwang YC, Fowler FW, *J Am Chem Soc* **105**:7696, 1983.
15. Hwang YC, Fowler FW, *J Org Chem* **50**:2719, 1985.

- 12 H. Chemouri, W. Benchouk & S. M. Mekelleche
16. Cheng YS, Lupo AT, Fowler FW, *J Am Chem Soc* **105**:7696, 1983.
17. Boger DL, Corbett WL, Curran TT, Kasper AM, *J Am Chem Soc* **113**:1713, 1991.
18. Boger DL, Corbett WL, Wiggins JM, *J Org Chem* **55**:2999, 1990.
19. Domingo LR, *Tetrahedron* **58**:3765, 2002.
20. Chemouri H, Mekelleche SM, *J Theor Comput Chem* **5**:197, 2006.
21. Gazquez JL, Mendez F, *J Phys Chem* **98**:4591, 1994.
22. (a) Parr RG, Yang WT, *Annu Rev Phys Chem* **46**:701, 1995; (b) Chermette H, *J Comput Chem* **20**:129, 1999; (c) Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W, *Chem Rev* **103**:1793, 2003.
23. Pearson RG, *J Chem Ed* **64**:562, 1987.
24. Parr RG, Yang W, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
25. (a) Hohenberg P, Kohn W, *Phys Rev B* **136**:864, 1964; (b) Kohn W, Sham L, *Phys Rev A* **140**:1133, 1965.
26. Pearson RG, *J Am Chem Soc* **105**:7512, 1983.
27. Parr RG, Szentpaly LV, Liu S, *J Am Chem Soc* **121**:1922, 1999.
28. Parr RG, Yang W, *J Am Chem Soc* **106**:4049, 1984.
29. Chattaraj PK, Nath S, Sannigrahi AB, *J Phys Chem* **98**:9143, 1994.
30. Yang W, Mortier WJ, *J Am Chem Soc* **108**:5708, 1986.
31. (a) Gazquez JL Mendez F, *J Phys Chem* **98**:4591, 1994; (b) Gazquez JL, Mendez FJ, *J Am Chem Soc* **116**:9298, 1994.
32. Gazquez JL, Martinez A, Mendez F, *J Phys Chem* **97**:4059, 1993.
33. Chandra AK, Nguyen MT, *J Comput Chem* **19**:195, 1998.
34. Chandra AK, Nguyen MT, *Int J Mol Sci* **3**:310, 2002.
35. (a) Becke AD, *J Chem Phys* **98**:5648, 1993; (b) Lee C, Yang W, Parr RG, *Phys Rev B* **37**:785, 1988.
36. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PVR, Pople JA, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
37. (a) Schlegel HB, *J Comput Chem* **3**:214, 1982; (b) Schlegel HB, in Yarkony DR (ed.), *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, Singapore, 1994.
38. Mulliken RS, *J Chem Phys* **23**:1833, 1955.
39. Reed AE, Weinhold F, *J Chem Phys* **78**:4066, 1983.
40. Breneman CM, Wiberg KB, *J Comput Chem* **11**:361, 1990.
41. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel H, Gill PMW, Johnson BG, Robb MA, Cheeseman JR, Keith TA, Petersson GA, Montgomery JA, Raghavachari K, Al-Laham MA, Zakrzewski VG, Ortiz JV, Foresman JB, Peng CY, Ayala PY, Wong MW, Andres JL, Replogle ES, Gomperts R, Martin RL, Fox DJ, Binkley JS, Defrees DJ, Baker J, Stewart JP, Head-Gordon M, Gonzalez C, Pople JA, Gaussian 94, Revision D, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1995.
42. Domingo LR, Aurell MJ, Perez P, Contreras R, *Tetrahedron* **58**:4417, 2002.
43. Domingo LR, Aurell MJ, Perez P, Contreras R, *Tetrahedron* **59**:3117, 2003.

### APPLICATION III

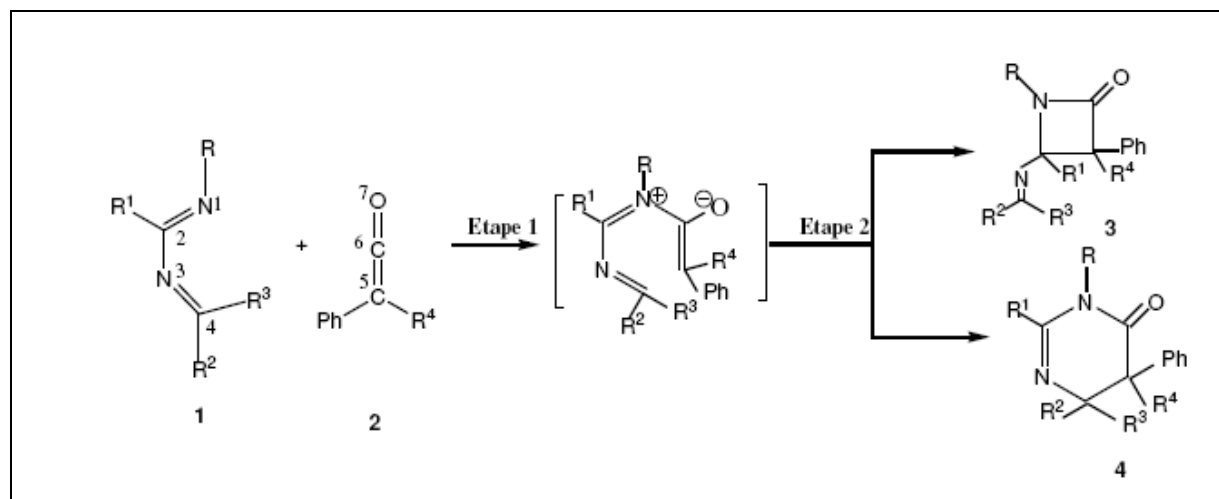
#### *Elucidation des effets de substituants sur le chemin réactionnel de la cycloaddition des 1,3-diazabuta-1,3-diènes avec les cétènes en utilisant des indices de réactivité dérivant de la DFT*

#### **1. Introduction :**

Les réactions de cycloaddition représentent une des méthodes les plus vigoureuses en chimie organique pour la synthèse des structures cycliques et hétérocycliques d'intérêt pharmacologique et pour la synthèse des produits naturels [1]. Les cycles à 4 et à 6 chaînons sont typiquement construits par les cycloadditions nommées [2+2] et [4+2] respectivement [2,3]. Récemment, les cétènes ont acquis un grand intérêt à cause de leur tendance de participer sélectivement aux réactions de cycloaddition [2+2] avec les alcènes [4], les imines [5], et les azadiènes [6].

La réaction de cycloaddition du 1,3-diazabuta-1,3-diène substitué avec les cétènes est classée parmi les réactions de cycloaddition de type [4+2] ou [2+2] [7-9]. On note que les cycloadditions des cétènes peuvent avoir lieu selon un mécanisme concerté très asynchrone ou stepwise (en 2 étapes). L'étude de ces réactions sur le plan expérimental et théorique est très remarquable dans la littérature [10,11].

Dans cette application, on s'intéresse à mettre en évidence l'influence des substituants portés par le diène et/ou le diénophile sur la régiosélectivité observée expérimentalement [12-13] (Figure 1, Tableau 1).



**Figure 1 :** Réaction de cycloaddition du 1,3-diazabuta-1,3-diène substitué et les cétènes.

**Tableau 1 :** Résultats expérimentaux [12,13] relatifs aux réactions de cycloaddition de 1,3-diazabuta-1,3- diène substitué et les cétènes.

Réaction #	substituants				Cétènes	Produit formé
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
1	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	3
2	p-Tolyl	Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H	4
3	p-Tolyl	Sme	Nme <sub>2</sub>	H	H	4
4	o-Tolyl	Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H	4
5	p-Tolyl	Ph	H	Ph	H	4
6	p-Tolyl	Ph	H	Ph	Ph	4
7	Benzyl	Ph	H	Ph	H	3
8	Benzyl	Ph	H	Ph	Ph	3

Expérimentalement [12,13], il a été remarqué que les réactions des dérivés de 1,3-diazabuta-1,3-diène **1** avec les cétènes **2** peuvent conduire à la formation des azétidinones **3** et des pyrimidinones **4**, respectivement (**Figure 1**).

Afin de mettre en évidence les produits majoritaires de ces réactions et de justifier les résultats expérimentaux présentés dans le **tableau 1**, nous avons mené une étude théorique des effets de substituants en se basant sur le modèle polaire de Domingo [14].

## 2. Méthodologies des calculs :

Les géométries des molécules neutres ont été optimisées au niveau de calcul DFT/B3LYP/6-31G(d) [15] en utilisant le programme Gaussian 98W [16]. Les géométries des molécules neutres sont maintenues constantes pour les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour le calcul des indices de Fukui  $f_k^\pm$  des sites interagissants. Les charges nettes et les populations électroniques atomiques ont été calculées en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA) [17], l'analyse de population naturelle (NPA) [18] et l'analyse de population MK [19] utilisant des charges dérivant du potentiel électrostatique.

## 3. Résultats et discussions :

### 3. 1. Etude de la réactivité relative des réactifs :

#### a) Calcul des gaps HOMO/LUMO

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile des réactifs (diazadiènes et cétènes), nous avons calculé les gaps énergétiques HOMO/LUMO :

**Tableau 2.a :** Gaps HOMO/LUMO des réactifs (les valeurs en eV).

Réaction #	$ E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile} $	$ E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene} $
1	7.657	6.593
2	10.601	7.415
3	10.746	7.598
4	10.296	7.414
5	8.080	6.745
6	8.289	6.999
7	8.666	6.997
8	8.876	7.251

Les résultats montrent que les gaps  $|E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene}|$  sont plus faibles que les gaps  $|E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile}|$  et par conséquent les cétènes se comportent comme des nucléophiles alors que les diazadiènes se comportent comme des électrophiles.

**b) Calcul des potentiels électroniques, des indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie:**

Les valeurs calculées des potentiels chimiques électroniques  $\mu$  et des indices d'électrophilie  $\omega$  et de nucléophilie  $N$  sont reportées dans le **tableau 2.b**.

**Tableau 2.b.** Potentiels chimique électronique  $\mu$ , indice d'électrophilie  $\omega$  et nucléophilie  $N$  des systèmes réactifs.

Réaction #	$\mu$ (u.a.)		$\omega$ (eV)		N (eV)	
	diène	diènophile	diène	diènophile	diène	diènophile
1	-0.17725	-0.15769	1.917	1.125	4.629	3.999
2	-0.21544	-0.15688	1.669	1.181	0.661	2.947
3	-0.21474	-0.15689	1.607	1.181	0.328	2.947
4	-0.20984	-0.15688	1.632	1.181	0.929	2.947
5	-0.18141	-0.15689	1.714	1.181	2.817	2.947
6	-0.18141	-0.15770	1.714	1.125	3.617	3.999
7	-0.18755	-0.15689	1.639	1.181	2.821	2.947
8	-0.18755	-0.15770	1.639	1.125	2.821	3.999

Il s'avère de ces résultats que les 1,3-diazabuta-1,3-diènes N-Substitués agissent comme électrophiles alors que les cétènes agissent comme nucléophiles.

En effet, les hétérodiènes possèdent une électrophilie plus élevée en comparant avec les cétènes qui possèdent des nucléophilies plus élevées. De plus, les cétènes possèdent des potentiels chimiques électroniques plus élevés en comparant avec ceux des 1,3-diazabua-1,3-dienes. Par conséquent, le transfert électronique aura lieu des cétènes vers les 1,3-diazabuta-1,3-diènes pour toutes les réactions.

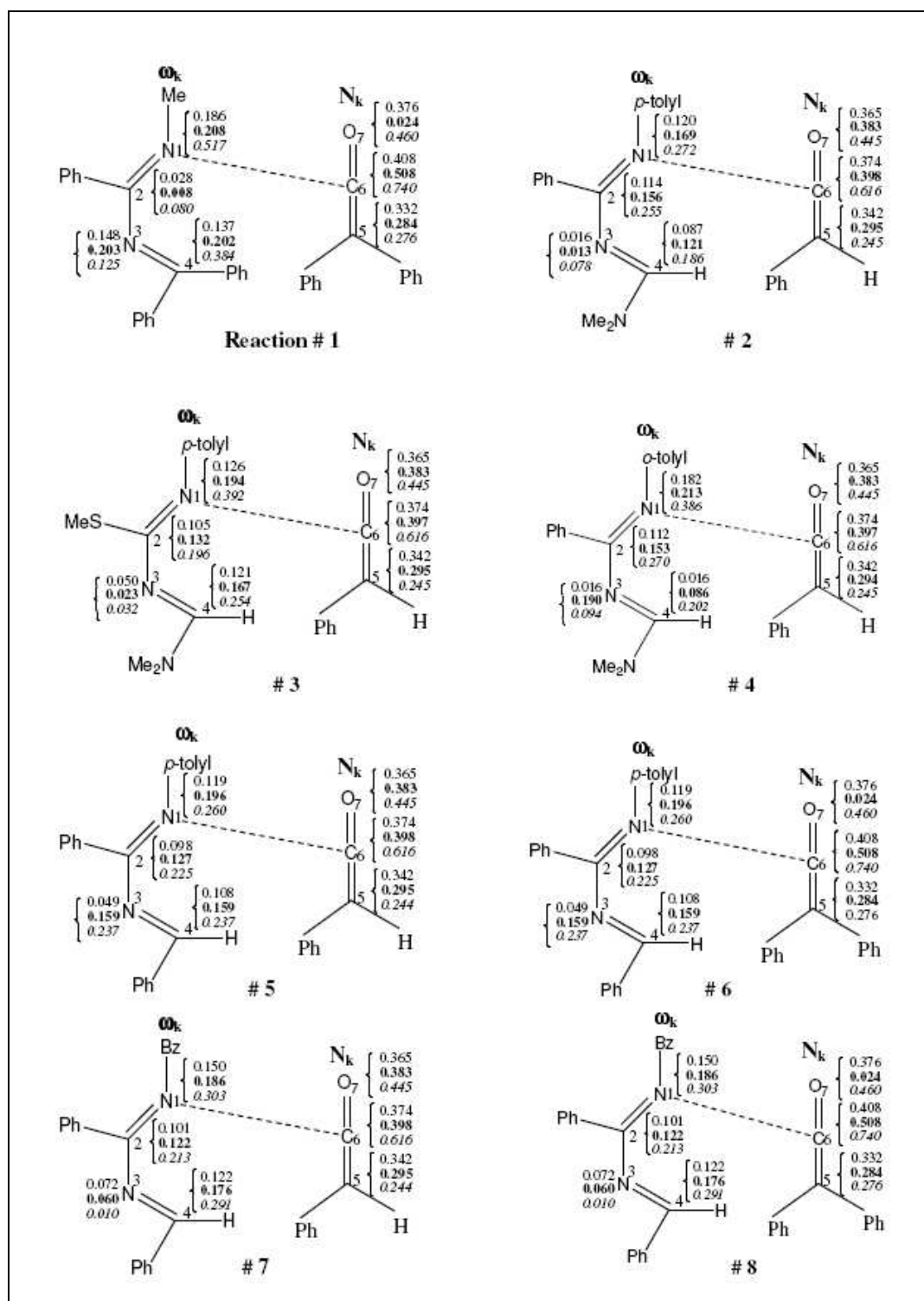
En conclusion les calculs du Gap HOMO/LUMO, des potentiels chimiques électroniques et des indices d'électrophilie et de nucléophilie montrent clairement le caractère nucléophile des cétènes et le caractère électrophile des dérivés de 1,3-diazabuta-1,3-diène.

**3.2. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale:**

Comme nous avons noté précédemment, il est bien reconnu que les cycloadditions [2+2] et [4+2] des cétènes s'effectuent à travers un mécanisme stepwise en passant par un intermédiaire zwitterionique [12]. Par conséquent, la formation du cycloadduit à 4 chaînons (azetidionones) ou à 6 chaînons (pyrimidinone) (**Figure 1**) peut être rationalisée par la prédiction de la formation des 2 nouvelles liaisons formées.

**3.2.1. Etape 1 : Formation de la première liaison  $\sigma$  :**

Récemment, Domingo et al [14] ont montré que dans une réaction de cycloaddition polaire entre deux réactifs, l'interaction à 2 centres la plus favorisée aura lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus haute valeur de l'indice d'électrophilie locale  $\omega_k$  de l'électrophile) et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus haute valeur d'indice de nucléophilie locale  $N_k$  du nucléophile). Dans la **figure 2**, sont données les valeurs des indices d'électrophilie locale  $\omega_k$  pour les 4 atomes N1, C2, N3, C4 du 1,3-diazabuta-1,3-diène (électrophile) et les valeurs des indices de nucléophilie  $N_k$  pour les 3 atomes C5, C6 et O7 du cétène (nucleophile).



**Figure 2.** Illustration de la formation de la première liaison  $\sigma$  par le modèle polaire de Domingo. Les valeurs des indices sont reportées comme suit : population de Mulliken (normale), population naturelle (**gras**) population électrostatique (*italique*)

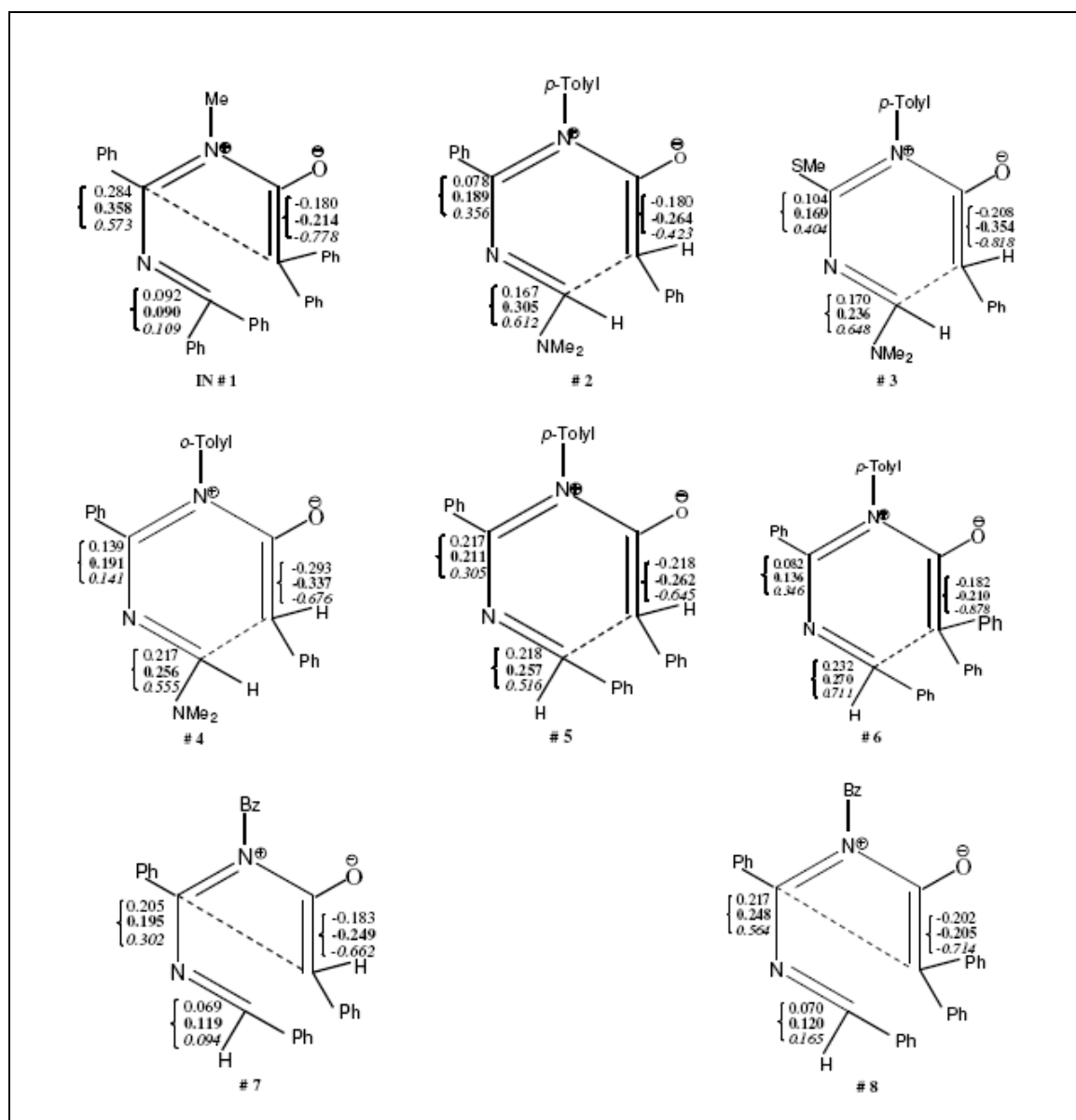
Les résultats obtenus montrent que l'interaction à 2 centres la plus favorisée, et qui mène à la formation de l'intermédiaire zwitterionique, a lieu entre l'atome d'azote



N1 du diène et l'atome de carbone C6 du cétène dans les huit réactions. Par conséquent, la formation de la première liaison  $\sigma$  prédite par le modèle polaire de Domingo est en bon accord avec les conclusions expérimentales.

### **3.2.1. Etape 2: Formation de la deuxième liaison $\sigma$ (fermeture de cycle)**

La deuxième étape dans les réactions de cycloaddition des 1,3 -diazadiènes avec les cétènes consiste à la fermeture du cycle correspondant à l'intermédiaire zwitterionique formé dans la première étape. Ce processus de cyclisation qui mène à la formation de la deuxième nouvelle liaison  $\sigma$  se fait par une interaction électrostatique (interaction de charges) entre le site le plus électrophile et le site le plus nucléophile. Les charges atomiques nettes pour les atomes C2, C4, et C5 de l'intermédiaire zwitterionique, calculées avec les trois analyses de population (MPA, NPA, MK), sont reportées dans la **figure 3**.



**Figure 3.** Illustration de la formation de la deuxième liaison  $\sigma$  (fermeture de cycle).  
Les valeurs des charges nettes sont reportées comme suit : Mulliken (normale),  
naturelle (*gras*), électrostatique (*italique*).

Puisque la charge négative de l'intermédiaire zwitterionique est toujours localisée sur l'atome de carbone C5 du fragment cétène, le processus de formation de la deuxième liaison  $\sigma$  peut avoir lieu par deux modes de cyclisation :

i- Interaction électrostatique entre l'atome de carbone C5 (charge négative) du cétène et l'atome de carbone C2 (charge positive) de 1,3-diazabuta-1,3-diène conduisant à la formation du cycloadduit [2+2] dans les réactions (1), (7), et (8).

ii- Dans les réactions (2), (3), (4), (5), et (6), l'interaction électrostatique la plus favorisée s'effectue entre l'atome de carbone C5 du cétène avec l'atome de carbone C4 du 1,3-diazabuta-1,3-diène. Cette interaction mène à la formation du cycloadduit [4+2].

En conclusion, les 2 modes de cyclisation possibles de l'intermédiaire zwitterionique justifient correctement les résultats expérimentaux donnés dans **tableau 1**.

### Conclusion

La présente application montre que les réactions de cycloaddition du 1,3-diazabuta-1,3-diènes avec les cétènes substitués sont rationalisées par l'interaction nucléophile-électrophile entre le système le plus riche en électrons (cétènes) et le système déficients en électrons (hétérodiènes). Pour toutes les réactions étudiées, nous avons montré que l'interaction la plus favorisée, qui mène à la formation de l'intermédiaire zwitterionique, a lieu entre l'atome de l'azote N1 de l'hétérodiène et l'atome de carbone C6 du cétène (étape 1). Par ailleurs, la formation des cycloadduits [2+2] ou [4+2] est justifiée dans l'étape 2 correspondant à la fermeture du cycle par l'interaction électrostatique la plus favorable. En conclusion, la présente étude montre que les indices de réactivité récemment proposés semblent être fiables pour prédire la régiosélectivité et les chemins réactionnels dans le cas des réactions de cycloaddition polaires compétitives.

**Références bibliographique de l'application III :**

[1] (a) W. Durckheimer, R.J. Blumback, K.H. Sheunemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 180, (b) W.T. Brady, Y. Gu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2834, (c) B. Alcaide, Y.M. Camtalego, J. Plumet, J.R. Lopez, M.A. Sierra, *Tetrahedron* **1991**, *32*, 803.

[2] (a) J.S. Ward, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 262; (b) D.I. Schuster, G. Lem, N.A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003.

[3] R.B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic press, New York, **1970**.

[4] (a) E. Valenti, M.A. Pericas, A. Mayana, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582, (b) X. Wang, K.N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *112*, 1754, (c) F. Bernadi, A. Bottoni, M.A. Robb, A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2106.

[5] (a) J.E. Lynch, S.M. Riseman, W.L. Laswell, D.M. Tschaen, R.P. Volante, G.B. Smith, I. Shinkay, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3792, (b) F.P. Cossio, J.M. Ugalde, X. Lopez, B. Lecea, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995, (c) R. Lopez, J.A. Sordo, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7036.

[6] (a) T.T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, **1995**, (b) T.T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 273, (c) J.A. Hyatt, P.W. Reynolds, *Org. React.* **1994**, *45*, 159, d) R. Huisgen, P. Otto, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3475.

[7] (a) T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley: New York, **1995**. (b) T. T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 273. (c) J. A Hyatt. P. W. Reynolds, *Org. React.* **1994**, *45*, 159. (c) R .Huisgen, P.Otto, , *Tetrahedron Lett.* **1968**, *43*, 4491. (d) R.Huisgen,. P. Otto, *Chem. Ber.* **1969**, *102*,3475. (d) The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds. In *The Chemistry of Functional Groups*. S. Ed Patai, Wiley: Chichester, U.K., **1980**, Parts 1

[8] (a) S. N. Mazumdar, I. Ibnusaud. M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5875. (b) S. N Mazumdar,.. M. P Mahajan, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1473. (c) S. N.Mazumdar. S. Mukherjee, A. K. Sharma. D.Sengupta. M. P. Mahajan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7579.(d) S.Mukherjee. S. N. Mazumdar. A. K. Sharma. M. P. Mahajan, *Heterocycles* **1998**, *47*,933. (e) P. D.Dey. A. K Sharma, P. V. Bharatam, M.P Mahajan,.*Tetrahedron* **1997**, *53*,13829. (f) S. N. Mazumdar. M. P. Mahajan,. *Synthesis* **1990**, 417. (g) M. P. Sharma, Mahajan, *Heterocycles* **1995**, *40*, 787. (h) P. D Dey,.. A. K. Sharma, A.K. Rai, S. N.Mahajan, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7459.

[9] (a) W.Durckheimer. J.Blumback. R. Lattrell,.. K. H. Sheunemann, *Angew. Chem.,Int. Ed.Engl.* **1985**, *24*, 180. (b) W. T.Brady, Y. Gu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2834-2838. (c) B.Alcaide, Y. M.Camtalego, J. Plumet , J. R.Lopez. M. A. Sierra, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 803.

[10] A.K. Sharma, S. Jayakumar, M.S. Hundal, M.P. Mahajan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *16*, 774.

[11] M.F.F. Walter, G. Kollenz, *J. Phy. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1.

[12] (a) P. Luthardt, M.H. Moller, U. Rodewald, E.U. Wurthwein, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1705; (b) E. Rossi, G. Abbiatti, E. Pini, *Tetrahedron* **1997**, *53*,14107.

[13] (a) A.M. Marwaha, A. Anand, R.S. Kumar, M.P. Mahajan, *ARKIVOC*, **2002**, 7, 106, (b) S.N. Mazumdar, I. Ibnusaud, M.P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5875, (c) S.N. Mazumdar, M.P. Mahajan, *Tetrahedron* **1991**, 47,1473,(d) S.N. Mazumdar, S. Mukherjee, A.K. Sharma, D. Sengupta, M.P. Mahajan, *Tetrahedron*. **1994**, 50, 7579.

[14] L. R. Domingo, E.Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem*, **2008**, 73, 4615.

[15] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648, (b) C. Lee , W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.

[16] M.J. Frisch et al , Gaussian 98 (Revision A.1),Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.

[17] Mulliken RS, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23,1833.

[18] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1983**, 78, 406.

[19] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, **1990**, 11, 43.

# Elucidation of the substituent effects on the reaction pathway of the cycloaddition of 1,3-diazabuta-1,3-dienes with ketenes using DFT-based reactivity indexes

H. Chemouri, S.M. Mekelleche \*

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

Received 17 January 2007; received in revised form 20 February 2007; accepted 20 February 2007

Available online 25 February 2007

## Abstract

The two possible [2+2] and [4+2] reaction pathways of a series of cycloaddition reactions of *N*-substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes with ketenes are elucidated theoretically by means of DFT-based reactivity indexes. In the first step of the stepwise mechanism, the  $\sigma$ -bond formation is rationalized by the determination of the most favorable electrophile–nucleophile interaction using Domingo's polar model [L.R. Domingo et al., *Tetrahedron* 58 (2002) 4417]. In the second step – which corresponds to a ring-closure – the formation of either a four- or a six-membered heterocycle is justified by the electrostatic interaction between the more positively and more negatively charged centers of the zwitterionic intermediate. The calculations are performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory and the obtained results are in total agreement with experimental findings.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** 1,3-Diazabuta-1,3-diene; [2+2] Cycloaddition; [4+2] Cycloaddition; DFT-based reactivity indexes; B3LYP calculations

## 1. Introduction

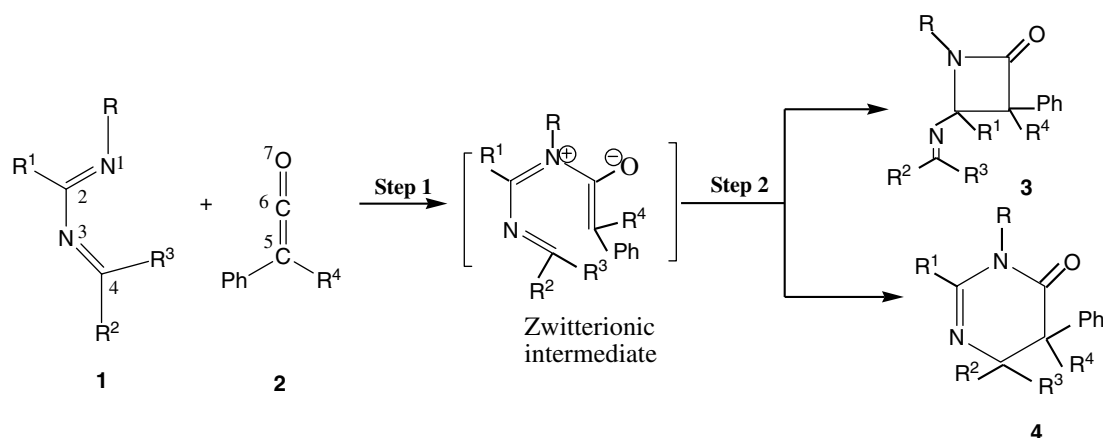
Cycloaddition reactions represent one of the most powerful methods in organic chemistry for the synthesis of cyclic and heterocyclic structures with pharmacological interest and for the preparation of natural products [1]. Four- and six-membered rings are typically constructed by the well-known [2+2] and [4+2] cycloadditions, respectively, and make them particularly useful in complex molecule synthesis [2,3]. Recently, ketenes have received an extensive consideration owing to their ability to selectively participate as facile  $2\pi$  components in the commonly encountered [2+2] cycloaddition reactions with alkenes [4], imines [5], and azadienes [6]. We note that the cycloadditions of ketenes to give [2+2] or [4+2] cycloadducts can take place along a highly asynchronous concerted or a step-

wise mechanism [7]. On the other hand, the substituents present in the diene and/or the dienophile play a determinant role in controlling the periselectivity observed in the cyclisation of the zwitterionic intermediates [7]. Sharma et al. [8] showed that the reactions of 4-dialkylamino substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes with butadienylketene undergo [4+2] cycloadditions. Walter and Kollenz [9] presented a semi-empirical (AM1) calculations on the 12 isomeric products and the corresponding transition states of ketene-1-azabutadiene [4+2] and [2+2] cycloaddition reactions and show that a [4+2] type of reaction of the ketene C=C double bond leading to a six-membered lactam compound is found to be highly favored both thermodynamically and kinetically.

Experimentally [7,10], it has been established that reactions of 1,3-diazabuta-1,3-diene derivatives **1** with ketenes **2** can yield to the formation of azetidiones **3** and pyrimidinones **4**, respectively (Scheme 1 and Table 1). It turns out from Table 1 that the obtaining of either a four-membered or a six-membered heterocycle depends obviously on the

\* Corresponding author.

E-mail address: sm\_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz (S.M. Mekelleche).



Scheme 1. Stepwise mechanism for the cycloaddition reactions of *N*-substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes **1** with ketenes **2** to give azetidinones **3** and pyrimidinones **4**.

Table 1  
The different products formed from the variously *N*-substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes and ketenes [7,10]

Reaction #	<i>N</i> -Substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes				Ketenes		Product formed
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		
1	Me	Ph	Ph	Ph	Ph		3
2	<i>p</i> -Tolyl	Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H		4
3	<i>p</i> -Tolyl	SMe	NMe <sub>2</sub>	H	H		4
4	<i>o</i> -Tolyl	Ph	NMe <sub>2</sub>	H	H		4
5	<i>p</i> -Tolyl	Ph	H	Ph	H		4
6	<i>p</i> -Tolyl	Ph	H	Ph	Ph		4
7	Benzyl	Ph	H	Ph	H		3
8	Benzyl	Ph	H	Ph	Ph		3

nature of substituents. Our aim in this work is to put in evidence the substituent effects on the reaction pathway of these cycloadditions by means of DFT-based reactivity indexes.

## 2. Theoretical background

The study of polar processes involving the interaction of electrophiles and nucleophiles may be significantly facilitated if reliable scales of electrophilicity and nucleophilicity are available. The utility of such global 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 and Kempf [11]. The development of theoretical scales of nucleophilicity and electrophilicity, 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 [12]. The validation of this scale has been done for a large number of organic molecules, including Diels–Alder reagents [13] as well as for molecules participating in 1,3-dipolar cycloaddi-

tions [14]. On the other hand, the use of local DFT-based reactivity indices such as local electrophilicity index,  $\omega_k$ , and nucleophilic Fukui indices,  $f_k^-$ , seems to be an efficient strategy for the prediction of the regioselectivity in Diels–Alder and 1,3-dipolar cycloadditions [15]. For a polar cycloaddition, the more favorable regioisomeric pathways can be associated with bond formation at the more electrophilic and nucleophilic sites of unsymmetrical dienophile and diene reagents, respectively. The local electrophilicity/nucleophilicity character of reagents, however, may also be of significant utility in predicting the regioselectivity patterns that can be expected for a given reaction and in quantitatively assessing the effect of electron-releasing and electron-withdrawing substituents in the electrophile/nucleophile interacting pair.

The global electrophilicity index,  $\omega$ , which measures the stabilization in energy when the system acquires an additional electronic charge,  $\Delta N$ , from the environment, is given by the simple expression of Eq. (1) [12] in terms of the electronic chemical potential,  $\mu$ , and the chemical hardness  $\eta$ .

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (1)$$

Both quantities may be expressed in terms of the one-electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO,  $\varepsilon_H$  and  $\varepsilon_L$ , respectively, [16] as

$$\mu \approx (\varepsilon_H + \varepsilon_L)/2 \quad (2)$$

$$\eta \approx (\varepsilon_L - \varepsilon_H) \quad (3)$$

The global electrophilicity index encompasses both the propensity of the electrophile to acquire an additional electronic charge (driven by  $\mu^2$ , the square of electronegativity) and the resistance of the system to exchange electronic charge with the environment described by  $\eta$ .

Beside the global electrophilicity index, it is possible to define its local (or regional) counterpart condensed to atoms [15a]. The local electrophilicity index,  $\omega_k$ , condensed to atom  $k$  is easily obtained by projecting the global quantity onto any atomic center  $k$  in the molecule by using the electrophilic Fukui indice (i.e. the Fukui function for the nucleophilic attack),  $f_k^+$ . This gives the following equation:

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (4)$$

For an atom  $k$  in a molecule, depending upon the type of electron transfer, we have three different types of condensed Fukui function of the atom  $k$  defined as follows [17],

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (5a)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for electrophilic attack} \quad (5b)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2}[\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for radical attack} \quad (5c)$$

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.

### 3. Computational details

The quantum chemical calculations reported in this work are performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory using GAUSSIAN 98W suite of programs [18]. The optimization of the equilibrium geometries of all reactants and possible intermediates were performed using the Berny analytical gradient optimization method [19]. The atomic electronic populations are computed using Mulliken, natural [20], and electrostatic [21] population analyses. The cationic and anionic systems, needed in the calculation of  $f_k^\pm$  and  $\omega_k$  quantities, were kept at the same geometry of the neutral system.

### 4. Results and discussion

#### 4.1. Prediction of the NED/IED character

The NED (Normal Electron Demand) or IED (Inverse Electron Demand) character of the cycloaddition reactions has been predicted by the calculation of HOMO/LUMO gaps (Table 2a), electronic chemical potentials and electrophilicity indexes (Table 2b) of the reactants. It turns out from these results that the  $N$ -substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes act as electrophiles whereas the ketenes act as nucleophiles. Indeed, the heterodienes possess a higher

Table 2a

Energy difference between the two possible HOMO/LUMO combinations for the dienes and ketenes (values in eV)

Reaction #	$E_{\text{LUMO}}^{\text{Dienophile}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Diene}}$ (NED character)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{Diene}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Dienophile}}$ (IED character)
1	7.657	6.593
2	10.601	7.415
3	10.746	7.598
4	10.296	7.414
5	8.080	6.745
6	8.289	6.999
7	8.666	6.997
8	8.876	7.251

Table 2b

Electronic chemical potentials ( $\mu$ , in a.u.) and electrophilicity indexes ( $\omega$ , in eV) for diene and ketene systems

Reaction #	$\mu$		$\omega$	
	Diene	Dienophile	Diene	Dienophile
1	-0.17725	-0.15769	1.92	1.13
2	-0.21544	-0.15688	1.67	1.18
3	-0.21474	-0.15689	1.61	1.18
4	-0.20984	-0.15688	1.63	1.18
5	-0.18141	-0.15689	1.71	1.18
6	-0.18141	-0.15770	1.71	1.13
7	-0.18755	-0.15689	1.64	1.18
8	-0.18755	-0.15770	1.64	1.13

electrophilicity power in comparison with ketenes. On the other hand, ketenes possess high electronic chemical potentials in comparison with 1,3-diazabuta-1,3-dienes. Consequently, along a polar reaction the electron transfer will take place from ketenes to 1,3-diazabuta-1,3-dienes in all cases. We also note that the gaps HOMO(dienophile)–LUMO(diene) are less in energy than the gaps HOMO(diene)–LUMO(dienophile) in all cases. Finally, we can conclude that the cycloaddition reactions under investigation are characterized by an IED character.

#### 4.2. Prediction of the reaction pathway

As we noted before, it is well-recognized that the [2+2] or [4+2] cycloadditions of ketenes proceed through a stepwise mechanism involving a zwitterionic intermediates [7]. Therefore, the formation of either a four-membered cycloadduct (azetidinone) or a six-membered cycloadduct (pyrimidinones) (Scheme 1) can be rationalized by the discussion of the  $\sigma$ -bond formation in the two steps:

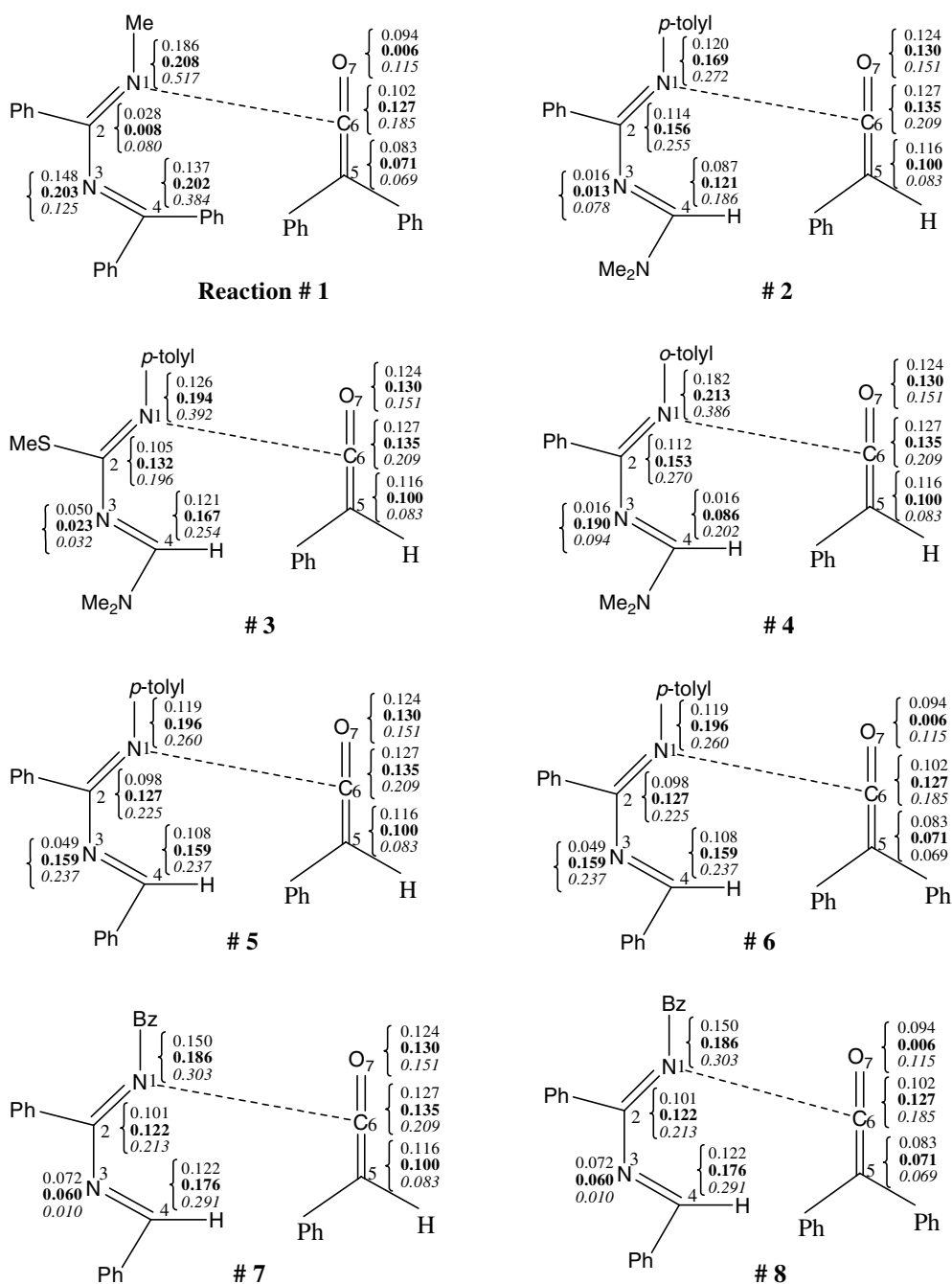
##### 4.2.1. Prediction of the $\sigma$ -bond formation in the first step

The local (regional) electrophilicity index introduced by Domingo et al. [15a] helps in identify the relevant electrophilic sites within a static reactivity picture. In the absence of a precise definition of local nucleophilicity we will assume that the most nucleophilic site at the nucleophile moiety will be the one presenting the highest value of the Fukui function for an electrophilic attack,  $f_k^-$ . The local



electrophilicity/nucleophilicity character of reagents, however, may also be of significant utility in predicting the regioselectivity patterns that can be expected for a given reaction and in quantitatively assessing the effects of electron-releasing and electron-withdrawing substituents in the electrophile/nucleophile interacting pair. Taking account that the reactions of substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes with substituted ketenes (Scheme 1) have an IED character, the  $\sigma$ -bond formation can be justified by the interaction between the more electrophilic site of the heterodiene and the more nucleophilic site of the ketene.

The values of local electrophilicity indexes,  $\omega_{k_s}$ , for the four atoms N1, C2, N3, C4 of the 1,3-azabuta-1,3-dienes and the nucleophilic Fukui indices,  $f_k^-$ , for the three atoms C5, C6 and O7 of ketenes are reported in Scheme 2. It turns out that the most favorable two-center interaction, leading to the formation of the zwitterionic intermediates, will take place between the N1 nitrogen atom of the diene and the C6 carbon atom of the ketene in the eight reactions. Consequently, the formation of the first new  $\sigma$ -bond, as predicted by Domingo's polar model, is in agreement with experimental findings for all reactions under investigation.



Scheme 2. Illustration of the  $\sigma$ -bond formation in the first step using Domingo's polar model. Values are reported as follows: Mulliken (normal), natural (**bold**), electrostatic (*italic*).

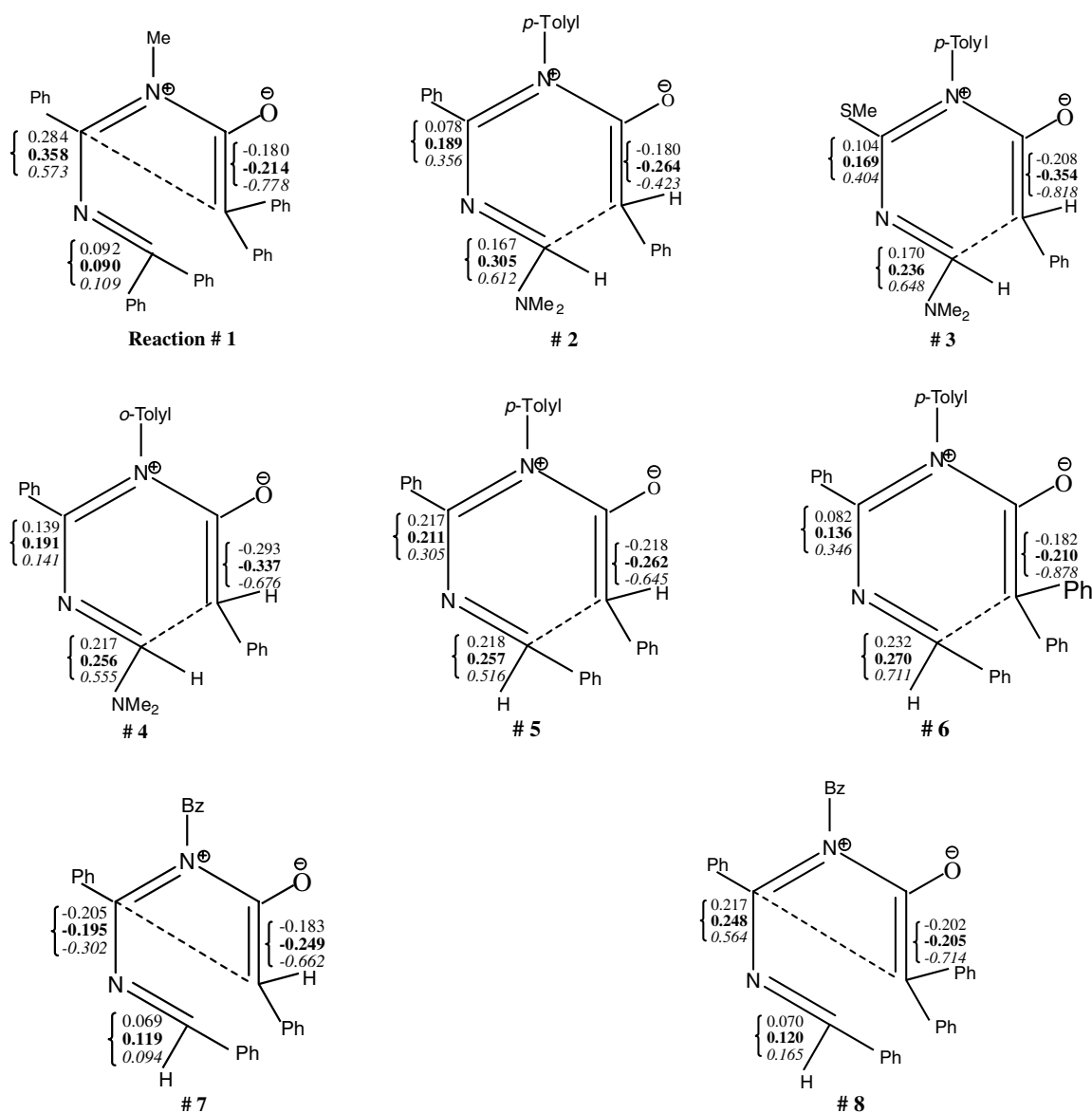
#### 4.2.2. Prediction of the $\sigma$ -bond formation in the second step (ring-closure)

The second step of the cycloaddition reactions of 1,3-diazadienes with ketenes consist to a ring-closure of the zwitterionic intermediates formed in the first step. This process of cyclisation will take place with the formation of the second new  $\sigma$ -bond by an electrostatic interaction between the more positively and more negatively charged centers of the zwitterionic intermediate. The atomic net charges for the atoms C2, C4, and C5 of the zwitterionic intermediates, calculated with three population analyses, are reported in Scheme 3. Since the negative charge of the zwitterionic intermediates is mainly localized at the C5 carbon atom of the ketene fragments, the subsequent bond formation can take place by two reaction channels corresponding to the ring-closure: the C5 carbon atom

(negative charge) of the ketene and the C2 carbon atom (positive charge) of 1,3-diazabuta-1,3-diene with formation of the formal [2+2] cycloadduct in the reactions (1), (7), and (8). In the reactions (2), (3), (4), (5), and (6), however, the most favorable electrostatic interaction will take place between the C5 carbon atom of the ketene with the C4 carbon atom of 1,3-diazabuta-1,3-diene leading to the formation of the formal [4+2] cycloadduct. Consequently, the two possible cyclization modes of the zwitterionic intermediates perfectly agree with experimental results given in Table 1.

#### 5. Conclusion

The present study shows that the cycloaddition reactions of *N*-substituted 1,3-diazabuta-1,3-dienes with



Scheme 3. Illustration of the  $\sigma$ -bond formation in the second step (ring-closure). Values are reported as follows: Mulliken (normal), natural (**bold**), electrostatic (*italic*).

substituted ketenes can be analyzed using a nucleophile/electrophile interaction model between the electron-rich  $\pi$ -system (ketenes) and the electron-deficient  $\pi$ -system (heterodiene). For all reactions, we have shown that the most favorable interaction, leading to the formation of the zwitterionic intermediate, takes place between the N1 atom of the heterodiene and the C6 atom of the ketene. However, the formation of the formal [2+2] or [4+2] cycloadducts is decided at the ring-closure step by the electrostatic interaction between the more positively and more negatively charged centers of the zwitterionic intermediate. In summary, the present study shows that DFT-based reactivity indexes appear to be reliable to predict regioselectivity and reaction pathways in the case of competitive cycloaddition reactions.

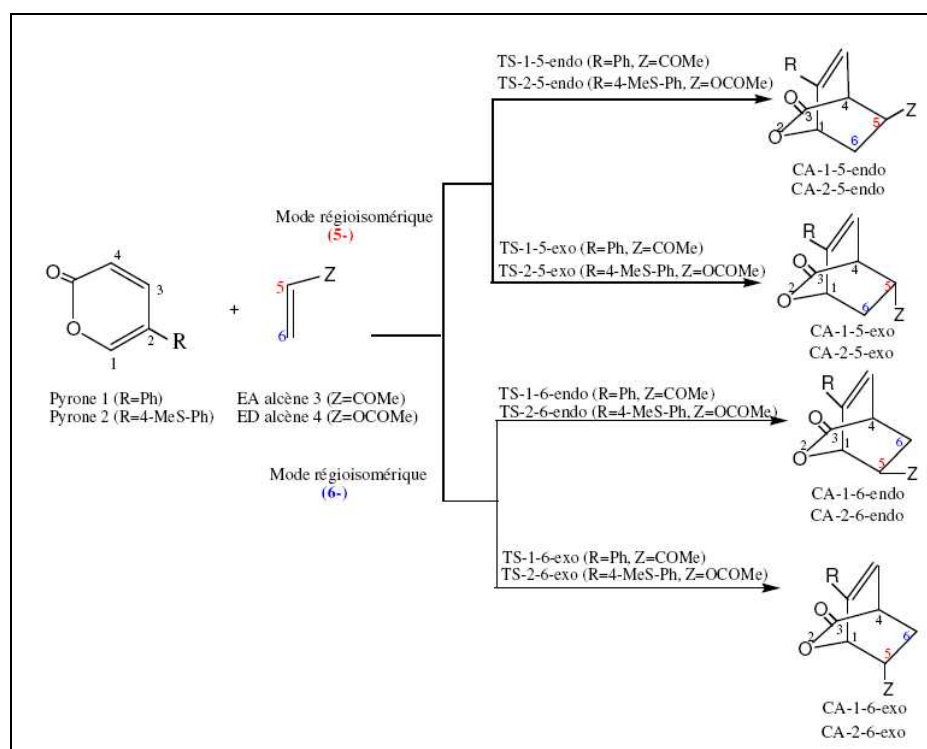
## References

- [1] (a) W. Durckheimer, R.J. Blumback, K.H. Sheunemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 180 (1985) 24;  
(b) W.T. Brady, Y. Gu, *J. Org. Chem.* 2834 (1989) 54;  
(c) B. Alcaide, Y.M. Camtalego, J. Plumet, J.R. Lopez, M.A. Sierra, *Tetrahedron* 32 (1991) 803.
- [2] (a) J.S. Ward, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 262;  
(b) D.I. Schuster, G. Lem, N.A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* 95 (1995) 2003.
- [3] R.B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic press, New York, 1970.
- [4] (a) E. Valenti, M.A. Pericas, A. Mayana, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3582;  
(b) X. Wang, K.N. Houk, *J. Org. Chem.* 112 (1990) 1754;  
(c) F. Bernadi, A. Bottoni, M.A. Robb, A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2106.
- [5] (a) J.E. Lynch, S.M. Riseman, W.L. Laswell, D.M. Tschäen, R.P. Volante, G.B. Smith, I. Shinkay, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3792;  
(b) F.P. Cossio, J.M. Ugalde, X. Lopez, B. Lecea, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 995;  
(c) R. Lopez, J.A. Sordo, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7036.
- [6] (a) T.T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, 1995;  
(b) T.T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 273;  
(c) J.A. Hyatt, P.W. Reynolds, *Org. React.* 45 (1994) 159;  
(d) R. Huisgen, P. Otto, *Chem. Ber.* 102 (1969) 3475.
- [7] (a) P. Luthardt, M.H. Moller, U. Rodewald, E.U. Wurthwein, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1705;  
(b) E. Rossi, G. Abbiatti, E. Pini, *Tetrahedron* 53 (1997) 14107.
- [8] A.K. Sharma, S. Jayakumar, M.S. Hundal, M.P. Mahajan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 6 (2002) 774.
- [9] M.F.F. Walter, G. Kollenz, *J. Phy. Org. Chem.* 7 (2004) 1.
- [10] (a) A.M. Marwaha, A. Anand, R.S. Kumar, M.P. Mahajan, *ARKIVOC* 7 (2002) 106;  
(b) S.N. Mazumdar, I. Ibnusaud, M.P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5875;  
(c) S.N. Mazumdar, M.P. Mahajan, *Tetrahedron* 47 (1991) 1473;  
(d) S.N. Mazumdar, S. Mukherjee, A.K. Sharma, D. Sengupta, M.P. Mahajan, *Tetrahedron* 50 (1994) 7579.
- [11] H. Mayr, B. Kempf, A.R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 66.
- [12] R.G. Parr, L. Von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.
- [13] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417.
- [14] P. Pérez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* 59 (2003) 3117.
- [15] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 6871;  
(b) M.J. Aurell, L.R. Domingo, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 60 (2004) 11503.
- [16] (a) R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512;  
(b) R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [17] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708.
- [18] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, *Gaussian 98 (Revision A.1)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [19] (a) H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3 (1982) 214;  
(b) H.B. Schlegel, *Geometry optimization on potential energy surface*, in: D.R. Yarkony (Ed.), *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, Singapore, 1994.
- [20] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 4066 (1983) 78.
- [21] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 43.

**APPLICATION IV*****Étude théorique du Mécanisme, de la Régio- et de la Stéréosélectivité des réactions Diels-Alder des 5-aryl-2-pyrones avec les alcènes substitués*****1. Introduction :**

Il est connu que la réaction de Diels-Alder (DA) est un outil efficace en synthèse organique et en particulier dans la synthèse des des hétérocycles hexagonaux et des produits naturels [1]. Les réactions de cycloaddition d'un diène substitué avec des diénophiles ont aussi montré leur intérêt pour la synthèse régio et stéréosélective d'une grande famille d'hétérocycles [2]. De nombreux travaux théoriques et expérimentaux consacrés à l'étude du mécanisme et des sélectivités de réactions DA peuvent être trouvés dans la littérature [3,4].

Les réactions DA des 2-pyrones sont largement étudiées et elles constituent une méthode de choix pour la synthèse des produits naturels [5]. Les 2-pyrones sont des réactifs puissants capables de réagir avec des diénophiles riches ou pauvres en électrons [6]. Les cycloadditions des 5-aryl-2-pyrones avec les diénophiles sont hautement régio- et stéréosélectives donnant le cycloadduit 5-endo comme produit majoritaire [7] (**Figure 1**).



**Figure 1.** Chemin réactionnel de la cycloaddition Diels- Alder du 5-aryl-2-pyrones.

Notre but dans cette application est de mener une étude théorique du mécanisme, de la régio- et de la Stéréosélectivité des deux réactions DA [7, 8] (voir **Figure1**):

**Réaction #1** réaction DA du pyrone **1** (R=Ph) avec l'alcène **3** (Z= COMe) déficient en électrons (ED).

**Réaction #2** réaction DA du pyrone **2** (R=4-(MeS)-Ph) avec l'alcène **4** (Z= OAc) riche en électrons (ER).

Les PESs correspondant aux différents modes de cyclisation possibles ont été élaborés. Huit états de transition dénotés, **TS-1-5-endo**, **TS-1-5-exo**, **TS-1-6-endo**, **TS-1-6-exo**, **TS-2-5-endo**, **TS-2-5-exo**, **TS-2-6-endo**, et **TS-2-6-exo** ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d) et ont été confirmés par le calcul des fréquences. Les énergies absolues des TS et les énergies d'activation ont été calculées pour tous les chemins réactionnels afin de mettre en évidence les contrôles cinétique et thermodynamique de ces réactions DA.

## 2. Méthodologie des calculs :

Les géométries d'équilibre des molécules neutres ont été optimisées avec la méthode B3LYP [9] en utilisant la base 6-31G(d) [10]. Les optimisations à ce niveau

de théorie ont été effectuées par l'algorithme de Berny [11]. La localisation des TSs a été suivie par des calculs IRC afin de connecter le TS aux deux minimums (reactifs et produit). Les populations électroniques utilisées pour le calcul des indices locaux de réactivité ont été calculées à l'aide de l'analyse de population naturelle (NPA) et tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 03W [12].

### 3. Résultats et discussion :

#### 3.1. Analyse basée sur les indices globaux de réactivité.

Les études récentes sur les réactions DA montrent que les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle constituent un outil efficace pour analyser et prédire le caractère polaire (ou non polaire) de telles réactions [13]. Les valeurs calculées des indices globaux de réactivité (le potentiel chimique électronique  $\mu$ , l'électrophilie globale  $\omega$ , et la nucléophilie  $N$ ) et les indices locaux de réactivité (électrophilie locale  $\omega_k$  et nucléophilie locale  $N_k$ ) sont reportées dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1.** Potentiel chimique électronique,  $\mu$ , indice d'électrophilie,  $\omega$  nucléophilie  $N$ , indice d'électrophilie locale  $\omega_k$  et indice de nucléophilie locale des pyrones 1-2 et alcènes 3-4 calculée par l'analyse de population naturelle (NPA). Les systèmes sont classés selon l'échelle d'électrophilie.

Système	$\mu$ (a.u)	$\omega$ (eV)	$N$ (eV)		$\omega_k$ (eV)	$N_k$ (eV)
Alcène (ER) 4	-0.12332	0.81	2.28	C5	0.13	<u>0.77</u>
				C6	0.21	0.34
Pyrone 1	-0.13967	1.53	2.96	C1	0.22	0.31
				C4	0.29	<u>0.32</u>
Alcène (ED) 3	-0.15240	1.65	2.38	C5	<u>0.44</u>	0.02
				C6	0.11	0.30
Pyrone 2	-0.13646	1.71	3.39	C1	0.23	0.25
				C4	<u>0.31</u>	0.23

Dans le cas de la réaction #1 entre le pyrone **1** (R=Ph) et l'alcène ED **3** (Z=COMe), le potentiel chimique électronique du pyrone **1** ( $\mu_1 = -0.139675$  u.a) est plus élevé que celui de l'alcène ( $\mu_3 = -0.152405$  u.a) ; ceci indique que le transfert d'électrons aura lieu du pyrone **1** vers l'alcène **3**. D'autre part, l'indice d'électrophilie globale du pyrone **1** ( $\omega_1 = 1.52$  eV) est inférieur à celui de l'alcène **3** ( $\omega_3 = 1.66$  eV) et par conséquent, le pyrone **1** se comporte comme un nucléophile, tandis que l'alcène **3** se comporte comme un électrophile. On note que les indices de nucléophilie globale montrent également que le pyrone **1** ( $N_1 = 2.96$  eV) est plus nucléophile que l'alcène **3** ( $N_3 = 2.38$  eV).

Dans le cas de la réaction #2 entre le pyrone **2** (R = 4-(MeS)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) et l'alcène ER **4** (Z=OCO<sub>2</sub>Me), le potentiel chimique électronique de pyrone **2** ( $\mu_2 = -0.123325$  u.a) est plus grand que celui de l'alcène **4** ( $\mu_4 = -0.13646$  u.a) ceci montre que le transfert électronique dans ce cas aura lieu de l'ER alcène **4** au pyrone **2**. En outre, l'indice d'électrophilie globale du pyrone **2** ( $\omega_2 = 1.71$  eV) qui est plus grand que celui de ER alcène **4** ( $\omega_4 = 0.81$  eV) indiquant que le pyrone **2** agit comme électrophile alors que l'alcène **4** agit comme nucléophile. Les valeurs des indices de nucléophilie globale (**Tableau 1**, colonne #5) montrent que le pyrone **2** est un système captodonnant (*captodative*) qui peut agir en même temps comme un bon électrophile ou comme un bon nucléophile dans les réactions DA. [13]

*Remarque* : Les faibles différences d'électrophilie entre les deux réactifs, 0.13 eV pour réaction #1 et 0.90 eV pour la réaction #2, indiquent un faible caractère polaire des réactions DA étudiées.

### 3.2. Prédiction de la régiosélectivité à l'aide du modèle polaire.

Les meilleurs descripteurs pour étudier la réactivité locale et la régiosélectivité d'une réaction de cycloaddition sont l'électrophilie locale [14] et la nucléophilie locale [13]. Dans une réaction de cycloaddition polaire entre deux réactifs substitués, l'interaction à deux centres la plus favorable aura lieu entre le centre le plus électrophile caractérisé par la plus haute valeur de l'indice d'électrophilie locale  $\omega_k$

dans l'électrophile, et le centre le plus nucléophile caractérisé par la plus haute valeur de l'indice de nucléophilie locale  $N_k$  dans le nucléophile.

Les indices locaux d'électrophilie,  $\omega_k$ , et de nucléophilie,  $N_k$ , des pyrones **1** et **2** et de les alcènes ED **3** et ER **4** présentés dans le **tableau 1** montrent que :

-Pour la réaction #1, et en tenant compte que le transfert électronique dans cette réaction a lieu du pyrone **1** vers l'alcène **3**, le site le plus électrophile correspond à l'atome de carbone C5 de l'alcène **3** ( $\omega_5 = 0.44$  eV) et le site le plus nucléophile correspond à l'atome de carbone C4 du pyrone **1** ( $N_4 = 0.32$  eV).

-Pour la réaction #2 dans laquelle le transfert électronique a lieu de l'alcène **4** vers le pyrone **2**, le site le plus électrophile correspond à l'atome de carbone C4 du pyrone **2** ( $\omega'_4 = 0.31$  eV) et le site le plus nucléophile correspond à l'atome de carbone C5 de l'alcène **4** ( $N'_5 = 0.77$  eV).

En conséquence

\*Dans la réaction #1, l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome de carbone C4 du pyrone **1** et l'atome de carbone C5 de l'alcène **3**.

\*Dans la réaction #2, l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome de carbone l'alcène **4** et l'atome de carbone C4 du pyrone **2**.

Ces résultats sont en accord avec la régiosélectivité expérimentale [7,8].

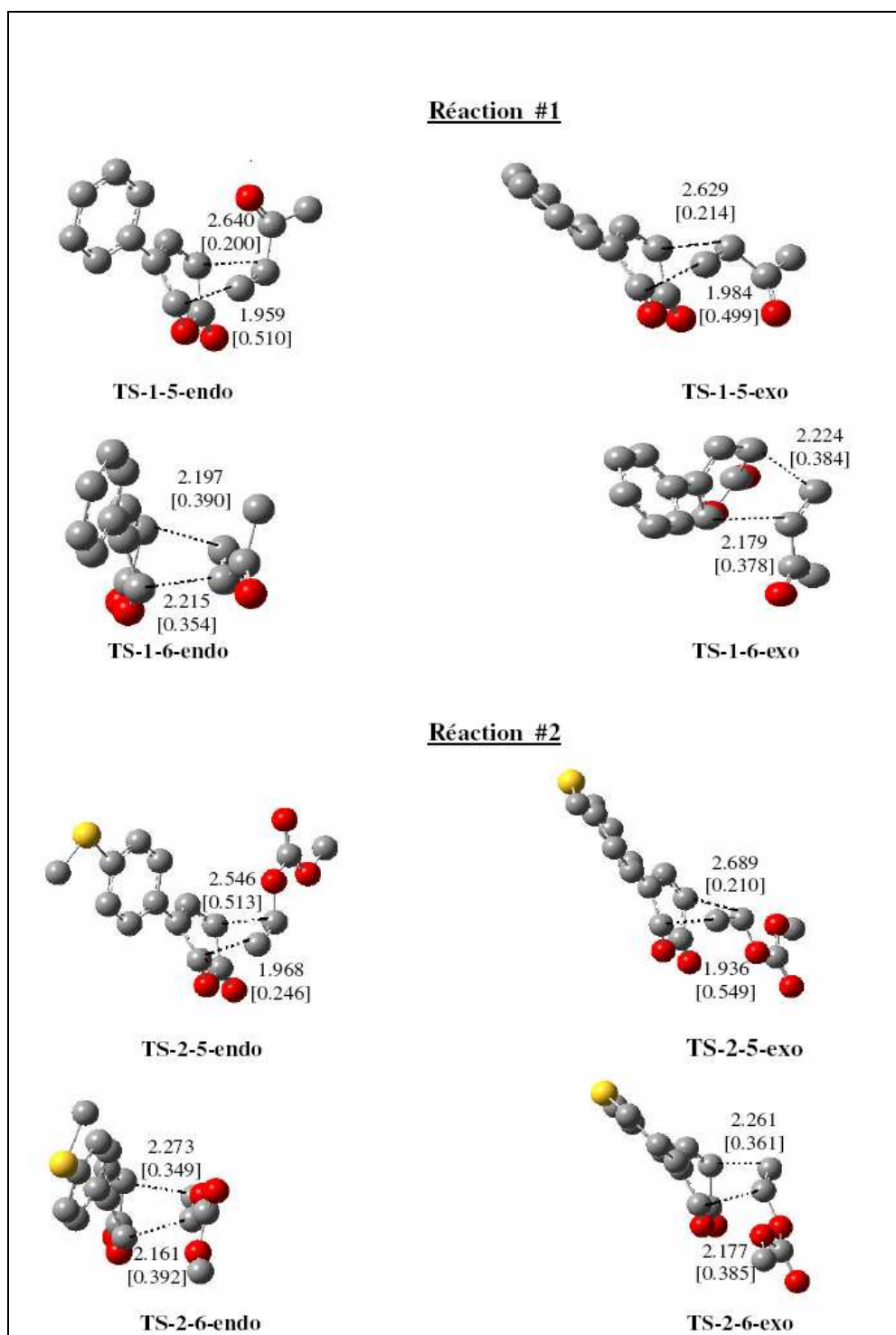
### **3.3. Etude mécanistique de la réaction de DA des 5-aryl-2-pyrones :**

#### **3.3.1. Analyse des PES et calculs IRC**

Chacune des réactions DA étudiées peut avoir lieu selon les 4 modes correspondant aux 2 approches endo et exo selon 2 chemins régioisomériques **5** et **6** (voir **figure 1**). On note que la régiosélectivité qui correspond au chemin réactionnel **5** conduit à la formation des 2 nouvelles liaisons sigma entre les atomes C4-C5 et C1-C6, alors que le chemin réactionnel **6** conduit à la formation des 2 nouvelles liaisons sigma entre les atomes C4-C6 et C1-C5.



Les géométries des 8 états de transitions, TS-1-5-endo, TS-1-5-exo, TS-1-6-endo, TS-1-6-exo, TS-2-5-endo, TS-2-5-exo, TS-2-6-endo, et TS-2-6-exo ainsi que les longueurs des 2 nouvelles liaisons formées sont représentées dans la figure 2.



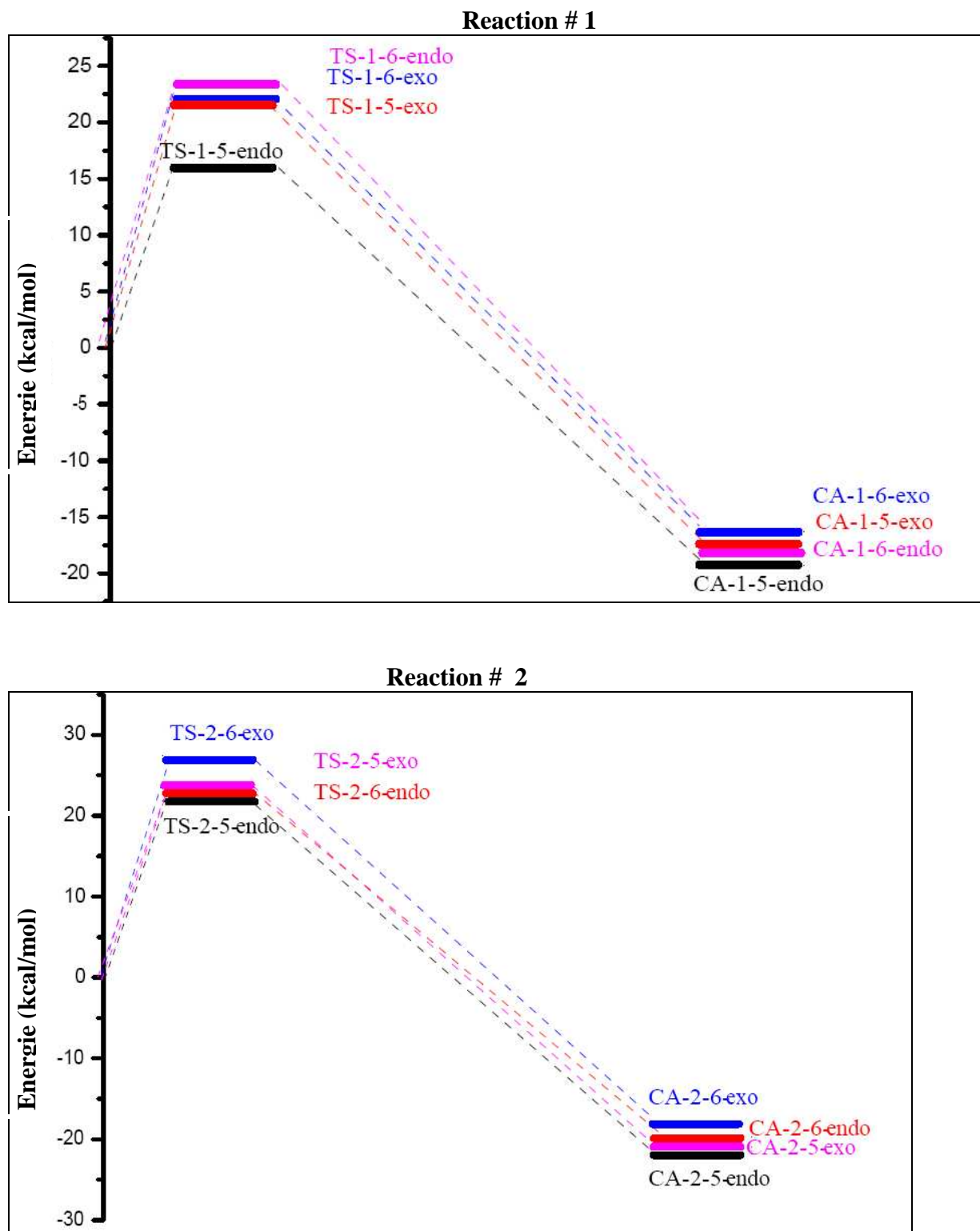
**Figure 2.** Etats de transition des deux réactions de cycloadditions de 5-aryl-2-pyrones. Les valeurs des longueurs de liaison sont données en angströms. Les ordres de liaison (indices de Wiberg) sont représentés entre crochets.

Les énergies absolues des réactifs, des états de transition et des cycloadduits ainsi que les énergies relatives (par rapport aux réactifs) sont résumées dans le **Tableau 2**.

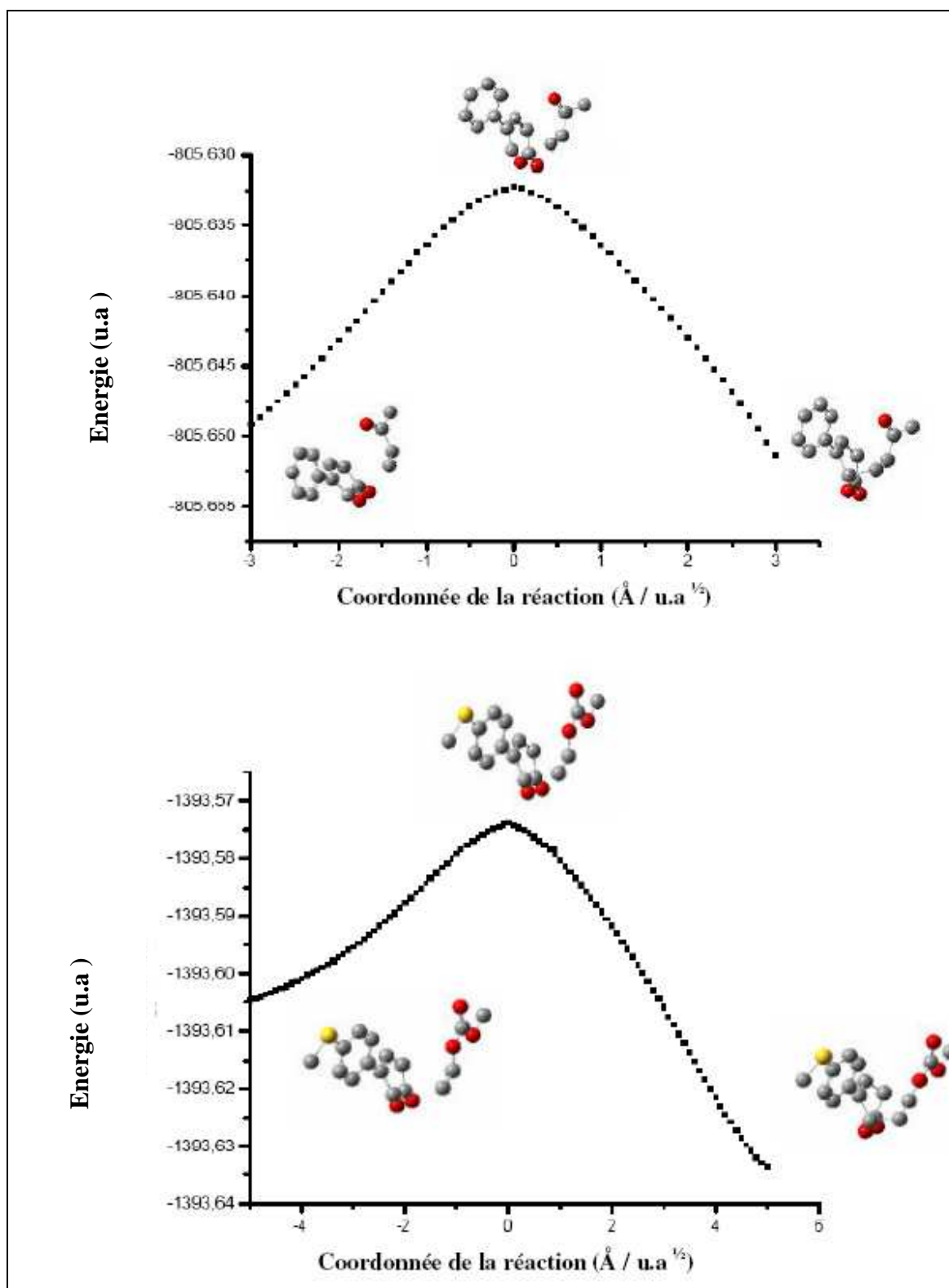
**Tableau 2 :** *Energie ( E ) , et énergies relatives (ΔE) des réactifs, des états de transition et des cycloadduits.*

Réaction #	Système	E (u.a)	ΔE (kcal/mol)
1	Pyrone <b>1</b>	-574.42335	
	Alcène ED <b>3</b>	-231.23482	
	TS-1-5-endo	-805.63229	16.2
	TS-1-5-exo	-805.62333	21.8
	TS-1-6-endo	-805.62090	23.4
	TS-1-6-exo	-805.62290	22.1
	CA-1-5-endo	-805.68892	-19.3
	CA-1-5-exo	-805.68714	-18.0
	CA-1-6-endo	-805.68682	-18.2
	CA-1-6-exo	-805.68408	-16.3
2	Pyrone <b>2</b>	-1011.92421	
	Alcène ER <b>4</b>	-381.68463	
	TS-2-5-endo	-1393.57391	21.9
	TS-2-5-exo	-1393.57121	23.6
	TS-2-6-endo	-1393.57118	23.6
	TS-2-6-exo	-1393.56524	27.4
	CA-2-5-endo	-1393.64365	-21.8
	CA-2-5-exo	-1393.64214	-20.9
	CA-2-6-endo	-1393.64301	-21.4
	CA-2-6-exo	-1393.64031	-19.7

Les schémas des PESs correspondants aux 4 chemins réactionnels pour chaque réaction DA sont représentés dans la **figure 3**.



Les courbes IRC correspondants aux chemins réactionnels les plus favorisées 5-endo pour les 2 réactions DA sont données dans la **figure 4**.



**Figure 4 :** Illustration des IRC B3LYP/6-31G(d) des chemins réactionnels majoritaire 5-endo pour les deux réaction

L'analyse des PES et des IRC montre que les deux réactions DA ont lieu selon un mécanisme concerté. On note que toutes les tentatives de localiser un intermédiaire réactionnel stable entre le TS et le cycloadduit n'ont pas aboutit. D'autre part, l'optimisation de la dernière structure du calcul IRC (direction produit) donne une structure identique à celle du produit (voir **Figure 4**). L'inexistence de l'intermédiaire exclut l'éventualité d'un mécanisme stepwise (en 2 étapes).

### 3.3.2. Analyse des énergies :

Les résultats donnés dans le **tableau 2** montrent que le chemin réactionnel le plus favorisé correspond à la formation des cycloadduits selon l'approche stéréosélective endo, **CA-1-5-endo** et **CA-2-5-endo**, formés à partir des états de transitions **TS-1-5-endo** et **TS-2-5-endo**, respectivement (**figure 1**). Ces TSs sont localisés à 16.2 (**TS-1-5-endo**) et à 17.7 kcal/mol (**TS-2-5-endo**) au-dessus des réactifs. Ces barrières d'activation sont inférieures à celles obtenues pour le chemin stéréosélectif exo: 21.8 (**TS-1-5-exo**) et 22.1 kcal/mol (**TS-2-5-exo**). Les différences des barrières d'énergie ( $\Delta\Delta E$ ) entre les deux chemins réactionnels endo et exo pour les réactions DA **1** et **2** sont :

- 4.1 kcal/mol entre **TS-1-5-endo** et **TS-1-5-exo** pour la réaction **1**.
- 1.6 kcal/mol entre **TS-2-5-endo** et **TS-2-5-exo** pour la réaction **2**.

Le **tableau 2** montre également que les TSs, **TS-1-5-endo** et **TS-2-5-endo**, qui correspondent à la formation des cycloadduits selon le chemin régioisomérique **5**, sont localisés au-dessous des TSs **TS-1-6-endo** et **TS-2-6-endo**, qui correspondent à la formation des cycloadduits selon le chemin régioisomérique **6**. En effet, **TS-1-5-endo** est localisé à 1.5 kcal/mol au-dessous de **TS-1-6-endo** et **TS-2-5-endo** est localisé à 1.7 kcal/mol au-dessous de **TS-2-6-endo**, ce qui indique que les modes régioisomériques **5** sont cinétiquement plus favorisés. Le **tableau 2** montre également que les modes régioisomériques **5** sont légèrement plus favorisés thermodynamiquement. En effet, **CA-1-5-endo** est localisé à 1.3 kcal/mol au-dessous

de **CA-1-6-endo** et **CA-2-5-endo** est localisé à 0.4 kcal/mol au-dessous de **CA-2-6-endo** (voir **Figure 3**).

### 3. 3. 3. Analyse des géométries :

Les géométries des TSs correspondants aux différents chemins réactionnels pour les réactions DA #1 et #2 sont données dans la **figure 2**.

La synchronicité de la cyclisation peut être mesurée par la différence entre les longueurs des deux nouvelles liaisons sigma formées, c.-à-d.  $\Delta d = \text{dist1} - \text{dist2}$ .

Pour le chemin régioisomérique **5**, les  $\Delta d$ s calculées pour les TSs montrent un caractère asynchrone plus élevé que celui du chemin régioisomérique **6** pour les deux réactions. Par exemple  $\Delta d$  pour **TS-1-5-endo**, **TS-2-5-endo** sont 0.68 Å et 0.58 Å respectivement, tandis que pour **TS-1-6-endo**, **TS-2-6-endo** sont 0.02 et 0.11 Å respectivement. En revanche, pour la réaction #1, les TSs endo sont légèrement plus asynchrones que les TSs exo. Par exemple les  $\Delta d$ s pour **TS-1-5-endo**, **TS-1-5-exo** sont 0.68 Å et 0.64 Å respectivement, tandis que pour la réaction #2, les TSs qui correspondent à l'approche exo sont plus asynchrones que celles correspondant à l'approche endo. Par exemple, les  $\Delta d$ s pour **TS-2-5-exo**, **TS-2-5-endo** sont 0.75 Å et 0.58 Å respectivement.

Le pourcentage de la formation d'une liaison le long d'un chemin réactionnel est exprimé par le concept d'ordre de liaison (BO) [15]. Les valeurs de BO données dans la **figure 2** pour les deux nouvelles liaisons formées indiquent que les chemins régioisomériques **5** sont plus asynchrones que les chemins régioisomériques **6**. Par exemple, pour la réaction #1, les BOs sont 0.20 (C4-C5) et 0.51 (C1-C6) pour **TS-1-5-endo** tandis que les BOs sont 0.39 (C4-C6) et 0.35 (C1-C5) pour **TS-2-5-endo**. Pour la réaction #2, les BOs sont 0.51 (C4-C5) et 0.25 (C1-C6) pour **TS-2-5-endo**, tandis que les BOs sont 0.35 (C4-C6) et 0.39 (C1-C5) pour **TS-2-6-endo**.

En revanche, les valeurs de BO calculées pour les deux nouvelles liaisons au TSs indiquent que l'approche endo pour la réaction #1 est légèrement plus asynchrone que l'approche exo; alors que, les approches exo sont légèrement plus asynchrones que les approches endo pour la réaction #2. En conclusion, les réactions DA étudiées suivent un mécanisme concerté très asynchrone.

**3.3.4. Analyse du transfert de charge TC sur les TSs :**

La faible polarité du mécanisme qui correspond aux différents chemins réactionnels peut être prédite par l'analyse du transfert de charge TC au TS. Les charges atomiques ont été partitionnées entre le diène et le diénophile et calculées en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA).

Pour la réaction #1, les charges transférées du pyrone **1** à l'alcène **3** sont 0.04e au **TS-1-5-endo**, 0.03e au **TS-1-5-exo**, 0.02e au **TS-1-6-endo** et 0.02e au **TS-1-6-exo**. Pour la réaction #2, les charges transférées de l'alcène **4** au pyrone **2** sont: 0.09e au **TS-2-5-endo**, 0.03e au **TS-2-5-exo**, 0.10e au **TS-2-6-endo** et 0.04e au **TS-2-6-exo**. Par conséquent, les TCs calculés indiquent que le transfert électronique a lieu du pyrone **1** vers l'alcène **3** pour la réaction #1 et inversement de l'alcène **4** vers le pyrone **2** pour la réaction #2. D'autre part, les valeurs de TCs montrent clairement le faible caractère polaire de ces réactions DA.

**Conclusion :**

Le mécanisme réactionnel et les régio(stéreo)sélectivités des réactions DA des 5-aryl-2-pyrones avec les alcènes substitués ont été étudiés en utilisant des méthodes DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). La direction du transfert électronique (du pyrone vers l'alcène ou inversement) a été prédit par le calcul des potentiels chimiques électroniques, des indices d'électrophilie et de nucléophilie globales. L'analyse du caractère polaire ou non polaire de ces cycloadditions a été accomplie par le calcul de différences d'électrophilites entre les réactifs et par le calcul de transferts de charges TC aux TSs. Quatre chemins réactionnels correspondant aux approches endo et exo des deux modes régioisomérique **5** et **6** ont été étudiés pour chaque réaction. L'analyse de la PES, les calculs IRC et les calculs des longueurs et des ordres de liaison indiquent que ces cycloadditions ont lieu à travers un mécanisme concerté très asynchrone. Nos calculs montrent également que les réactions de DA étudiées présentent une haute stéréosélectivité endo selon le chemin régioisomérique **5** conduisant à la formation de l'isomère **5-endo** comme cycloadduit favorisé cinétiquement et thermodynamiquement.

**Référence bibliographique:**

- [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) S. Contini, S. Leone, Menichetti, C. Viglianisi, P. Trimarco, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5507, b) D. H. Ess, G. V. Jones, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal*, **2006**, *348*, 2337.
- [4] a) F. Teixeira, J. E. R. Borges, A. M. M. Natália, D. S. Cordeiro, *Chem. Phys. Lett*, **2009**, *477*, 60, b) C. Barba, D. Carmona, J. I. Garcya, M. P. Lamata, J. A. Mayoral, F. Viguri, L. Salvatella, *J. Org. Chem*, **2006**, *71*, 9831.
- [5] D. Margetic, M. E. Maksic, P. Troselj, Z. Marinic. *J. Flu. Chem*, **2010**, *131*, 408.
- [6] D. H. Ess, G. V. Jones, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal*, **2006**, *348*, 2337.
- [7] a) K. Afarinkia, V. Vinader, T. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9111, b) G. H. Posner, *Pure & Appl. Chem*, **1990**, *62*, 1949.
- [8] K. Afarinkia, T. D. Nelson, M. V. Vinader, G. H. Posner, *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 9111.
- [9] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev B*, **1988**, *37*, 785.
- [10] W. J. Hehre, L. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, **1986**.
- [11] a) H. B. Schlegel, *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214, b) H. B. Schlegel, *Geometry Optimization on Potential Energy Surface. In Modern Electronic Structure Theory*, D. R., Yarkony, Ed. World Scientific: Singapore, **1994**.
- [12] M. J. Frisch, et al. *Gaussian 03 (Revision E.01)*, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, **2004**.
- [13] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 4615.
- [14] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys Chem, A*. **2002**, *106*, 6871.
- [15] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1083.



DOI: 10.1002/qua.23232

# Density Functional Theory Study of the Regio- and Stereoselectivity of Diels–Alder Reactions of 5-Aryl-2-pyrones

Hafida Chemouri<sup>[a]</sup> and Sidi Mohamed Mekelleche<sup>\*[a]</sup>

A theoretical study of the mechanism and regio- and stereoselectivity of Diels–Alder reactions of 5-aryl-2-pyrones (Ar = Ph, 4-(MeS)-Ph) with substituted alkenes (CHZ = CH<sub>2</sub>, Z = COMe, OAc) is performed at the B3LYP/6-31G(d) level. The analysis of the relevant stationary points of the potential energy surface and intrinsic reaction coordinate calculations show that these cycloadditions are undergoing through asynchronous

concerted mechanisms yielding to the formation of the 5-endo isomers as the major cycloadducts. The calculation of activation and reaction energies indicates that the 5-endo cycloadducts are favored both kinetically and thermodynamically. The obtained results are in good agreement with experimental outcomes. © 2011 Wiley Periodicals, Inc. *Int J Quantum Chem* 000:000–000, 2011

**Keywords:** Diels–Alder reactions · pyrones · stereoselectivity · regioselectivity · B3LYP calculations

## Introduction

Diels–Alder (DA) reaction is a very attractive tool in organic synthesis, especially in the areas of six-membered carbocycles and natural products synthesis.<sup>[1]</sup> The analogous cycloaddition reactions between heterosubstituted pyrones and dienophiles have also demonstrated their worth for the regio- and stereoselective synthesis of a wide range of heterocycles.<sup>[2]</sup>

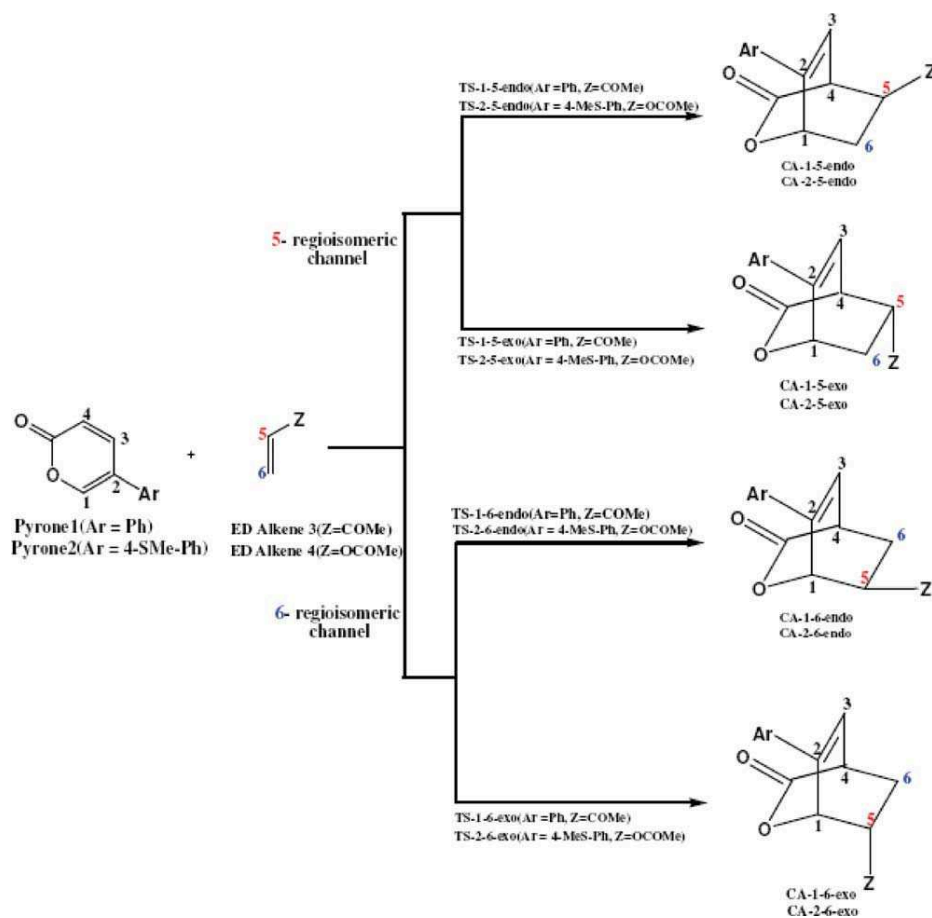
A great amount of theoretical studies devoted to DA and 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) reactions, using the quantitative transition state theory, can be found in the literature.<sup>[3]</sup> In the last two decades, the popularity and success of density functional theory (DFT) has stimulated many groups to use the hard and soft acids and bases principle, formulated with DFT,<sup>[4]</sup> as a qualitative and quantitative treatment to predict reactivity based on ground state properties (density) in a similar fashion to frontier molecular orbital (FMO) theory. Indeed, DFT-based reactivity descriptors, such as condensed Fukui functions,<sup>[5]</sup> local softness,<sup>[6]</sup> local hardness,<sup>[4b,6]</sup> electrophilicity,<sup>[7]</sup> and nucleophilicity indexes,<sup>[8]</sup> have proven their utility for the analysis of 13DC,<sup>[9]</sup> DA reactions,<sup>[3p,10]</sup> and other cycloadditions.<sup>[11]</sup> A tremendous amount of theoretical and experimental works devoted to the study of the mechanism and the selectivities of DA reactions can be found in the literature. For instance, Regas<sup>[12]</sup> studied both experimentally and theoretically the hetero-DA reaction of vinyl allenes and aldehydes in the presence of a Lewis acid. The information deduced on the structural requirements of the reaction, using the DFT, indicates that the reaction proceeds through a highly asynchronous polar transition state (TS). Contini<sup>[13]</sup> investigated theoretically the cycloaddition of *o*-thioquinones with 1,3-pyrones and showed that these reactions could proceed via either a [2 + 4] or a [4 + 2] mechanism. Domingo<sup>[14]</sup> showed that, in the DA reaction between butadiene derivatives and acetone, the inclusion of the chloroform solvent effect yields to a change of molecular mechanism from a concerted to a two-step mechanism. Salva-

tella and coworkers<sup>[15]</sup> studied the regioselectivity and the endo/exo stereoselectivity of cycloaddition reactions of methacrolein with cyclopentadiene, in which the coordination of a Lewis acid (borane) and the solvent polarity (dichloromethane) have been taken into account. Zhao et al.<sup>[16]</sup> investigated the stereoselectivity of some DA reactions by means of atom-bond electronegativity equalization method (ABEEM)-sp model. Teixeira et al.<sup>[17]</sup> studied the aza-Diels–Alder reaction of cyclopentadiene with protonated (*S*)-phenylethylimine of methyl carboxylate using DFT methods. Margetic et al.<sup>[18]</sup> investigated the stereochemical outcome of the reaction of 2,5-bis-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazole with 7-oxanorbornenes under various conditions. An excellent source that illustrates well the application of conceptual, qualitative, and quantitative theories for the study of 13DC and DA reactions used in synthesis is the review work recently published by Houk and coworkers.<sup>[19]</sup>

DA cycloadditions of 2-pyrones are widely investigated and are found to constitute a useful methodology for the synthesis of natural products.<sup>[20]</sup> 2-Pyrones are valuable as synthetic building blocks owing to their capability to react with dienophiles in DA reactions.<sup>[21]</sup> Cycloaddition of 5-aryl-2-pyrones with dienophiles is found to be highly regio- and stereoselective, affording the 5-endo cycloadduct as the major regio- and stereoisomer cycloadduct<sup>[22]</sup> (Scheme 1). Experimentally, Afarinkia and Canovas<sup>[23]</sup> found that good to excellent yields of cycloadducts are obtained in DA of 2-pyrones and showed that these heterodienes undergo efficient and stereoselective cycloadditions with a range of both

[a] H. Chemouri, S. M. Mekelleche

Department of Chemistry, Faculty of Science, Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modeling, University A. Belkaid, B. P. 119, Tlemcen 13000, Algeria  
Fax: (+213) 43 28 63 49  
E-mail: sidi\_mekelleche@yahoo.fr, sm\_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz



Scheme 1. Cyloaddition pathways of Diels-Alder reactions of 5-aryl-2-pyrones. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

electron-deficient (ED) and electron-rich (ER) alkenes 3 and 4, respectively.

Our aim in this work is to undertake a theoretical study of the mechanism, regio- and stereoselectivity of DA reactions of the two 5-aryl-2-pyrones **1** (Ar = Ph) and **2** (Ar = 4-(MeS)-Ph) with an ED alkene **3** (Z = COMe) and an ER alkene **4** (Z = OAc)<sup>[23,24]</sup> (Scheme 1). Eight transition states, namely, **TS-1-5-endo**, **TS-1-5-exo**, **TS-1-6-endo**, **TS-1-6-exo**, **TS-2-5-endo**, **TS-2-5-exo**, **TS-2-6-endo**, and **TS-2-6-exo** corresponding to the eight cyclization modes (see Scheme 1) are located at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. Activation and reaction energies are calculated for all reaction channels to put in evidence the kinetic and thermodynamic controls of these cycloadditions.

## Theoretical and Computational Methods

### Global reactivity indices

Popular qualitative chemical concepts such as electronegativity<sup>[25]</sup> ( $\chi$ ) and hardness<sup>[26,27]</sup> ( $\eta$ ) have been provided with rigorous definitions within the purview of conceptual DFT.<sup>[4,28]</sup> Electronegativity is the negative of chemical potential defined<sup>[29]</sup> as follows for an  $N$ -electron system with total energy  $E$  and external potential  $v(r)$ ,

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

where  $\mu$  is the Lagrange multiplier associated with the normalization constraint of DFT.<sup>[28,30]</sup>

Hardness ( $\eta$ ) is defined<sup>[31]</sup> as the corresponding second derivative,

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

Softness ( $S$ ) is the reciprocal of hardness;  $S = 1/\eta$ .

Using a finite difference method, working equations for the calculation of  $\mu$  and  $\eta$  may be given as<sup>[28]</sup>:

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

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

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,<sup>[32]</sup> using Koopmans' theorem,<sup>[33]</sup> as

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}}{2} \quad (5)$$

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

In this work,  $\mu$  and  $\eta$  are calculated using Eqs. 5 and 6.

The electrophilicity index, as defined by Parr et al.,<sup>[34]</sup> 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.

Recently, Domingo et al.<sup>[8]</sup> introduced an empirical (relative) nucleophilicity index, Nu, based on the highest occupied molecular orbital energies obtained within the Kohn-Sham scheme<sup>[30b]</sup> and defined as:

$$\text{Nu} = E_{\text{HOMO}(\text{Nuc})} - E_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (8)$$

This nucleophilicity scale takes tetracyanoethylene as a reference. This choice allows us to handle a nucleophilicity scale with only positive values.<sup>[8]</sup>

### Local reactivity indices

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  $v(r)$ .<sup>[35]</sup>

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

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.<sup>[36]</sup>

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

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

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 local electrophilicity index,<sup>[37]</sup>  $\omega_k$ , condensed to atom  $k$  is easily obtained by projecting the global quantity onto any atomic center  $k$  in the molecule using the electrophilic Fukui index, yielding to:

$$\omega_k = \omega f_k^- \quad (11)$$

Very recently, Pérez et al.<sup>[38]</sup> proposed a new defining of the local nucleophilicity index,  $\text{Nu}_k$ , as the product of the global nucleophilicity index,  $\text{Nu}$ , and the nucleophilic Fukui index,  $f_k^-$ .

$$\text{Nu}_k = \text{Nu} \cdot f_k^- \quad (12)$$

### Computational details

The quantum chemistry calculations, reported in this work, have been carried out using the B3LYP<sup>[39]</sup> exchange-correlation functional method, together with the standard 6-31G(d) basis set.<sup>[40]</sup> The optimizations at this level of theory were performed using the Bery analytical gradient optimization method.<sup>[41]</sup> Transition states (TSs) have been located at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The stationary points were characterized by frequency calculations (performed at the same level of theory) to verify that the TSs had one and only imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) path was traced to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism. The electronic populations, used for the calculation of local reactivity indices, were computed using natural population analysis (NPA). All calculations were performed using the Gaussian 03W suite of programs.<sup>[42]</sup>

## Results and Discussion

### Analysis of the reactivity and regioselectivity of the DA reactions of 5-aryl-2-pyrones using static indices

Recent studies carried out on DA reactions have shown that the reactivity indices, defined within the conceptual DFT, are powerful tools for analyzing and establishing the polar (or

**Table 1.** Electronic chemical potentials,  $\mu$ , electrophilicity indices,  $\omega$ , nucleophilicity indices,  $\text{Nu}$ , local electrophilicity indices,  $\omega_k$  and local nucleophilicity indices,  $\text{Nu}_k$ , for pyrones **1–2** and alkenes **3–4**.

System	$\mu$ (a.u.)	$\omega$ (eV)	$\text{Nu}$ (eV)	$\omega_k$	$\text{Nu}_k$	
ER alkene <b>4</b>	−0.12332	0.81	2.28	C5	0.13	0.77
				C6	0.21	0.34
Pyrone <b>1</b>	−0.13967	1.53	2.96	C1	0.22	0.31
				C4	0.29	0.32
ED alkene <b>3</b>	−0.15240	1.65	2.38	C5	0.44	0.02
				C6	0.11	0.30
Pyrone <b>2</b>	−0.13646	1.71	3.39	C1	0.23	0.25
				C4	0.31	0.23

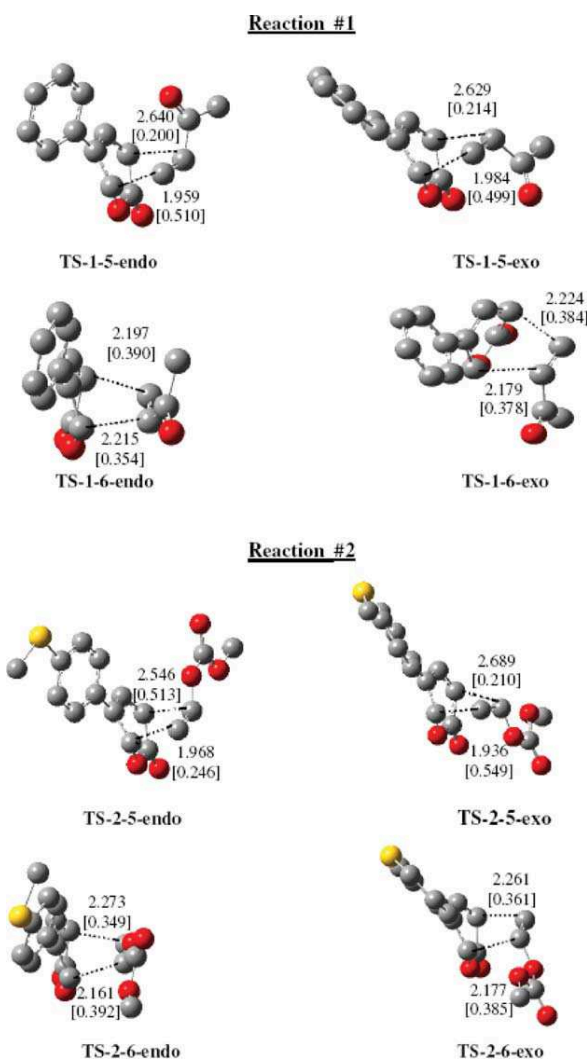
The systems are classified within the electrophilicity scale.

nonpolar) character of such reactions.<sup>[10c,43]</sup> In Table 1, are reported the calculated values of static global properties, namely, electronic chemical potential,  $\mu$ , global electrophilicity,  $\omega$ , and global nucleophilicity,  $\text{Nu}$ .

In the case of DA reaction #1, the electronic chemical potential of pyrone **1** ( $R = \text{Ph}$ ),  $\mu_1 = -0.13967$  a.u., is larger than that of ED alkene **3** ( $Z = \text{COMe}$ ),  $\mu_3 = -0.15240$  a.u., indicating that the charge transfer (CT) will take place from pyrone **1** to ED alkene **3**. Likewise, the electrophilicity index of pyrone **1**,  $\omega_1 = 1.52$  eV, is lower than that of alkene **3**,  $\omega_3 = 1.66$  eV. Consequently, pyrone **1** will act as a nucleophile, whereas the ED alkene **3** will act as an electrophile. The calculated nucleophilicity indexes also show that pyrone **1**,  $\text{Nu}_1 = 2.96$  eV, is more nucleophilic than ED alkene **3**,  $\text{Nu}_3 = 2.38$  eV. Consequently, the calculated static reactivity indices predict that the direction of electron flux takes place from the pyrone **1** to the ED alkene **3**.

In the case of DA reaction #2 between pyrone **2** ( $R = 4\text{-MeS-C}_6\text{H}_4$ ) and ER alkene **4** ( $Z = \text{OAc}$ ), the electronic chemical potential of pyrone **2**,  $\mu_2 = -0.12332$  a.u., is greater than that of alkene **4**,  $\mu_4 = -0.13646$  a.u., indicating that the electron flux in this case will go from the ER alkene **4** to pyrone **2**. Similarly, the electrophilicity index of pyrone **2**,  $\omega_2 = 1.71$  eV, which is greater than that for alkene **4**,  $\omega_4 = 0.81$  eV, indicates that pyrone **2** will act as an electrophile, whereas alkene **4** will act as a nucleophile. The calculated values of nucleophilicity indices (Table 1, column #5) show that pyrone **2** is a captodative system, which can act as a good electrophile and as a good nucleophile in DA reactions.<sup>[8]</sup> The use of the global electrophilicity index,  $\omega$ , was reported to classify the dienes and dienophiles currently used in DA reactions on a unique scale of electrophilicity.<sup>[10c]</sup> The difference in electrophilicity for the diene/dienophile pair,  $\Delta\omega$ , was found to be a measure of the high- or low-polar character of the cycloaddition. The small electrophilicity differences between the two reagents, 0.13 eV, for reaction #1, and 0.90 eV, for reaction #2, indicate a low-polar character of the studied DA reactions.

The best descriptors for studying local reactivity and regioselectivity for a cycloaddition reaction will be the local electrophilicity<sup>[37]</sup> and the local nucleophilicity.<sup>[8]</sup> In a polar cycloaddition reaction between unsymmetrical reagents, the more favorable two-center interaction will take place between the more



**Figure 1.** Transition states corresponding to the two cycloaddition reactions of 5-aryl-2-pyrones. The values of the length bonds are given in angstroms. Bond orders (Wiberg indexes) setting in square brackets. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

electrophile center, characterized by the highest value of the local electrophilicity index,  $\omega_k$  at the electrophile, and the more nucleophile center, characterized by the highest value of the local nucleophilicity index,  $Nu_k$ , at the nucleophile.<sup>[23]</sup> The local electrophilicity and nucleophilicity indices for pyrones **1** and **2** and the substituted alkenes **3** and **4** are presented in Table 1.

For the DA reaction #1, the most electrophile center corresponds to C5 carbon atom of the ED alkene **3**,  $\omega_{C5} = 0.44$  eV, whereas the most nucleophile center corresponds to the C4 carbon atom of the pyrone **1**,  $Nu_{C4} = 0.32$  eV. For the DA reaction# 2, the most electrophile center corresponds to the C4 carbon atom of the pyrone **2**,  $\omega_{C4} = 0.31$  eV, whereas the more nucleophile center corresponds to the C5 carbon atom of the alkene **4**,  $Nu_{C5} = 0.77$  eV. Consequently, the formation of the first sigma bond, in the two DA reactions, is correctly predicted by the polar model based on the determination of the most favored electrophile–nucleophile interaction, and the

obtained results are in agreement with the regioselectivity experimentally observed.<sup>[23,24]</sup>

### Mechanistic study of the DA reactions of 5-aryl-2-pyrones

The studied DA reactions can take place via four possible reactive channels corresponding to the endo and exo approach modes in two regioisomeric pathways **5** and **6** for the two reactions (see Scheme 1). We note that the regioisomeric channel along the pathway **5** corresponds to the C4–C5 and C1–C6 forming bond processes, whereas the pathway **6** corresponds to the C4–C6 and C1–C5 ones. Eight transition states, namely, **TS-1-5-endo**, **TS-1-5-exo**, **TS-1-6-endo**, **TS-1-6-exo**, **TS-2-5-endo**, **TS-2-5-exo**, **TS-2-6-endo**, and **TS-2-6-exo** have been located and characterized by frequency calculations. The geometries of the eight TSs are represented in Figure 1 together with the two new forming bonds lengths. The energies and relative energies of reagents, transition states, and cycloadducts are summarized in Table 2. The PES schemes, corresponding to the four reaction channels for the two DA reactions, are illustrated in Figure 2. The analysis of the stationary points found along the two regio- and stereoisomeric reactive channels (see Scheme 1) indicates that these DA reactions take place along concerted mechanisms and any attempt to find intermediates preceding the formation of the product was unsuccessful. The IRC plots corresponding to the favored 5-endo channels are given in Figure 3.

**Energies** It turns out from the calculated activation energies, given in Table 2, that the most favorable reactive channels correspond to the formation of the endo stereoisomeric cycloadducts **CA-1-5-endo** and **CA-2-5-endo**, via **TS-1-5-endo** and **TS-2-5-endo**, respectively (Fig. 1). These favored TSs are located 16.2 (**TS-1-5-endo**) and 21.9 kcal/mol (**TS-2-5-endo**) above the reagents. The activation energies corresponding to the previous endo TSs are lower in energy than the exo ones,

**Table 2.** Energies ( $E$ ), relative energies ( $\Delta E$ ) of reagents, transition states, and cycloadducts.

Reaction #	System	$E$ (a.u.)	$\Delta E$ (kcal/mol)
1	Pyrone <b>1</b>	−574.42326	
	ED alkene <b>3</b>	−231.23487	
	<b>TS-1-5-endo</b>	−805.63229	16.2
	<b>TS-1-5-exo</b>	−805.62333	21.8
	<b>TS-1-6-endo</b>	−805.62090	23.4
	<b>TS-1-6-exo</b>	−805.62297	22.1
	<b>CA-1-5-endo</b>	−805.68892	−19.3
	<b>CA-1-5-exo</b>	−805.68714	−18.0
2	Pyrone <b>2</b>	−1011.92421	
	ER alkene <b>4</b>	−381.68463	
	<b>TS-2-5-endo</b>	−1393.57391	21.9
	<b>TS-2-5-exo</b>	−1393.57121	23.6
	<b>TS-2-6-endo</b>	−1393.57107	23.6
	<b>TS-2-6-exo</b>	−1393.56524	27.4
	<b>CA-2-5-endo</b>	−1393.64365	−21.8
	<b>CA-2-5-exo</b>	−1393.64214	−20.9
	<b>CA-2-6-endo</b>	−1393.64301	−21.4
	<b>CA-2-6-exo</b>	−1393.64036	−19.7

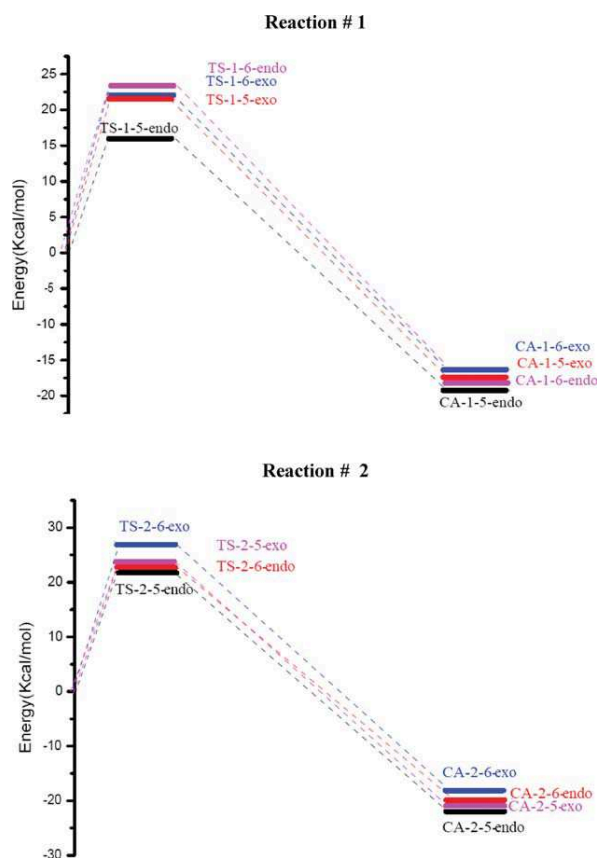


Figure 2. Energy profiles, in kcal/mol, for the DA reactions of 5-aryl-2-pyrones. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

21.8 (**TS-1-5-exo**) and 23.6 kcal/mol (**TS-2-5-exo**). The energy differences between the two stereoisomeric endo/exo TSs are 4.1 kcal/mol for reaction #1 and 1.7 kcal/mol for reaction #2. On the other hand, **TS-1-5-endo** and **TS-2-5-endo** are located below **TS-1-6-endo** and **TS-2-6-endo**, by 7.2 (for reaction #1) and 1.7 kcal/mol (for reaction #2), indicating that the 5-regioisomeric channels are kinetically more favored than the 6-regioisomeric ones. Table 2 and Figure 2 also show that the 5-regioisomeric cycloadducts are slightly more favored thermodynamically by 1.1 (for reaction #1) and 0.4 kcal/mol (for reaction #2).

**Geometries.** The geometries of the TSs involved in DA reactions #1 and #2 are given in Figure 1. The extent of the synchronicity of bond-formation can be measured as the difference between the lengths of the two sigma bonds formed in cycloaddition reaction, that is,  $\Delta d = \text{dist1} - \text{dist2}$ . For the 5-regioisomeric channels, the calculated  $\Delta ds$  for the TSs show a high asynchronous character in comparison with the 6-regioisomeric channels for the two reactions. For instance,  $\Delta ds$  for **TS-1-5-endo** and **TS-2-5-endo** are 0.68 and 0.58 Å, respectively, whereas  $\Delta ds$  for **TS-1-6-endo** and **TS-2-6-endo** are just 0.02 and 0.11 Å, respectively, indicating a low asynchronicity. On the other hand, for reaction #1, the endo TSs are slightly more asynchronous than the exo ones. For instance,  $\Delta ds$  for **TS-1-5-endo** and **TS-1-5-exo** are 0.68 and 0.64 Å, respectively.

By contrast, the exo TSs are found more asynchronous than the endo ones for reaction #2. For example,  $\Delta ds$  for **TS-2-5-exo** and **TS-2-5-endo** are 0.75 and 0.58 Å, respectively.

The extent of bond formation along a reaction pathway is also provided by the concept of bond order (BO)<sup>[44]</sup> given in Figure 1. The calculated BO values of the two forming bonds indicate the 5-regioisomeric channels are more asynchronous than the 6-regioisomeric channels. For reaction #1, the BOs are 0.20 (C4–C5) and 0.51 (C1–C6) for **TS-1-5-endo**, 0.39 (C4–C6) and 0.35 (C1–C5) for **TS-1-6-endo**. For reaction #2, the BOs are 0.51 (C4–C5) and 0.25 (C1–C6) for **TS-2-5-endo** and 0.35 (C4–C6) and 0.39 (C1–C5) for **TS-2-6-endo**. On the other hand, the calculated BOs of the two forming bonds at the TSs indicate that the endo TSs are slightly more asynchronous than the exo TSs for reaction #1, whereas the exo TSs are found slightly more asynchronous than the endo TSs for reaction #2. Consequently, the studied DA reactions are predicted to take place via high asynchronous concerted mechanisms.

**Analysis of the CT at the TSs.** The low-polar nature of the mechanism of the studied DA reactions can be assessed by the analysis of the CT at the TSs. The atomic charges, calculated using NPA, have been partitioned between the diene and the dienophile. For reaction #1, the charges transferred

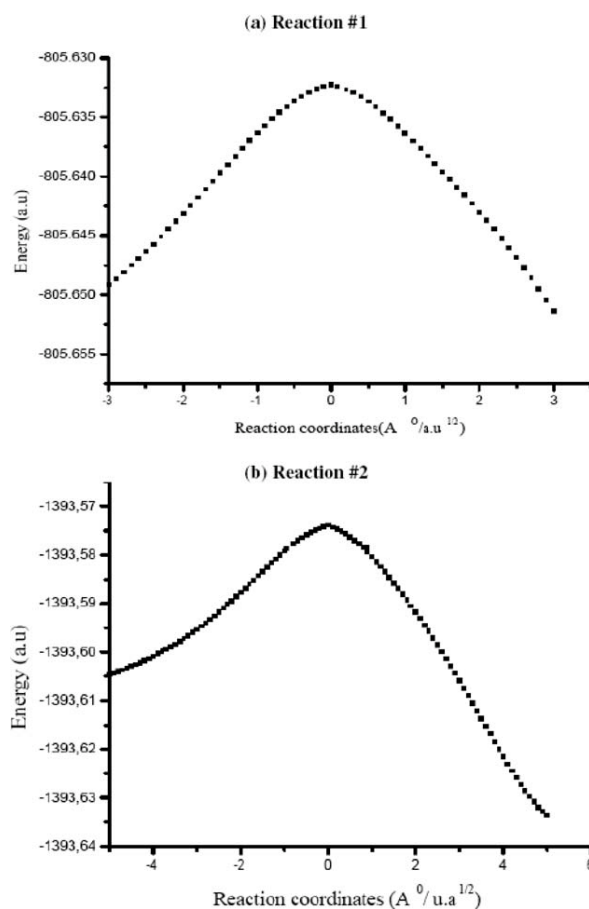


Figure 3. B3LYP/6-31G(d) IRC plots for the 5-endo approach channel of the cycloaddition of 5-aryl-2-pyrones with substituted dienophiles.

from pyrone **1** to ED alkene **3** are 0.04e at **TS-1-5-endo**, 0.03e at **TS-1-5-exo**, 0.02e at **TS-1-6-endo**, and 0.02e at **TS-1-6-exo**. For reaction #2, the charges transferred from ER alkene **4** to pyrone **2** are 0.09e at **TS-2-5-endo**, 0.03e at **TS-2-5-exo**, 0.10e at **TS-2-6-endo**, and 0.04e at **TS-2-6-exo**. Consequently, the calculated CTs indicate that the direction of the electron flux is from pyrone **1** to the ED alkene **3** for reaction #1 and from ER alkene **4** to pyrone **2** for reaction #2. These results are in total agreement with the analysis performed in "Analysis of the reactivity and regioselectivity of the DA reactions of 5-aryl-2-pyrone using static indices" section for predicting the electrophilic/nucleophilic power for the reagents. On the other hand, the low values of the CTs confirm the low-polar character of the mechanism of these cycloadditions, as it has been found by the calculation of the difference in electrophilicity of reagents.

## Concluding Remarks

The reaction mechanism and the regio(stereo)selectivity of DA reactions of 5-aryl-2-pyrone with substituted alkenes have been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The direction of the electron flux (from pyrone to alkene or inversely) has been predicted by the calculation of electronic chemical potentials and electrophilicity indexes and confirmed by CT calculations. The low-polar character of these cycloadditions has been put in evidence by the calculation of electrophilicity differences between reagents and by the calculation of CTs at the TSs. Four reactive channels corresponding to the endo and exo approaches along the regioisomeric channels 5 and 6 have been investigated for each DA reaction. The analysis of stationary points of the PESs, IRC calculations, and the calculated bond lengths and BOs indicate that these cycloadditions take place through high asynchronous concerted mechanisms. Our calculations also show that the studied DA reactions present a high endo stereoselectivity along the 5-regioisomeric pathway leading to the formation of the 5-endo isomer as the most favored cycloadduct.

## Acknowledgments

This work was supported by research funds provided by the Ministry of the Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government (project# E02020070016).

- [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. Piematti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur J Org Chem* 2001, 3, 439.
- [3] (a) J. D. Xidos, T. L. Gosse, E. D. Burke, R. A. Poirier, D. J. Burnell, *J Am Chem Soc* 2001, 123, 5482; (b) J. D. Xidos, R. A. Poirier, C. C. Pye, D. J. Burnell, *J Org Chem* 1998, 63, 105; (c) R. A. Poirier, C. C. Pye, J. D. Xidos, D. J. Burnell, *J Org Chem* 1995, 60, 2328; (d) G. O. Jones, K. N. Houk, *J Org Chem* 2008, 73, 1333; (e) S. J. Min, G. O. Jones, K. N. Houk, S. J. Danishefsky, *J Am Chem Soc* 2007, 129, 10078; (f) L. R. Domingo, M. J. Aurell, M. Arno, J. A. Saez, *J Org Chem* 2007, 72, 4220; (g) L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, J. A. Saez, *J Org Chem* 2006, 71, 9319; (h) L. T. Nguyen, F. De Proft, A. K. Chandra, T. Uchi-mar, M. T. Nguyen, P. Geerlings, *J Org Chem* 2001, 66, 6096; (i) U. Chiacchio, A. Rescifina, M. G. Saita, D. Iannazzo, G. Romeo, J. A. Mates, T. Tejero, P. Merino, *J Org Chem* 2005, 70, 8991; (j) G. Wagner, *Chem Eur J* 2003, 9, 1503; (k) A. Milet, Y. Gimbert, A. E. Greene, *J Comput Chem* 2005, 27, 157; (l) L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org Biomol Chem* 2009, 7, 3576; (m) W. Benchouk, S. M. Mekelleche, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *Tetrahedron*, 2009, 65, 4644; (n) J. E. R. Borges, X. G. Mera, V. F. Fernandez, H. C. Lopes, A. L. Magalhaes, M. N. D. S. Cordeiro, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10951; (o) F. Teixeira, J. E. R. Borges, A. Melo, M. N. D. S. Cordeiro, *Chem Phys Lett* 2009, 477, 60; (p) R. Jasinski, A. Baranski, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2010, 949, 8; (q) A. K. Nacereddine, W. Yahia, S. Bouacha, A. Djerourou, *Tetrahedron Lett* 2010, 51, 2617.
- [4] (a) H. Chermette, *J Comput Chem* 1999, 20, 129; (b) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem Rev* 2003, 103, 1793.
- [5] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [6] (a) M. Berkowitz, S. K. Ghosh, R. G. Parr, *J Am Chem Soc* 1985, 107, 6812; (b) W. Langenaeker, F. De Proft, P. Geerlings, *J Phys Chem* 1995, 99, 6424; (c) R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, *J Phys Chem A* 1998, 102, 3746; (d) R. K. Roy, N. Tajima, K. Hirao, *J Phys Chem A* 2001, 105, 2117.
- [7] (a) P. K. Chattaraj, U. Sarkar, D. R. Roy, *Chem Rev* 2006, 106, 2065; (b) P. K. Chattaraj, D. R. Roy, *Chem Rev* 2007, 107, 46.
- [8] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J Org Chem* 2008, 73, 4615.
- [9] (a) A. Ponti, *J Phys Chem A* 2000, 104, 8843; (b) A. Ponti, G. Molteni, *J Org Chem* 2001, 66, 5252; (c) G. Molteni, A. Ponti, *Chem Eur J* 2003, 9, 2770; (d) A. Ponti, G. Molteni, *Chem Eur J* 2006, 12, 1156; (e) P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* 2003, 59, 3117; (f) L. R. Domingo, M. J. Aurell, M. Arno, J. A. Saez, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2007, 811, 125; (g) L. R. Domingo, W. Benchouk, S. M. Mekelleche, *Tetrahedron* 2007, 63, 4464; (h) P. Merino, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, A. Rescifina, *Tetrahedron* 2007, 63, 1448; (i) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. Romeo, *Tetrahedron* 2003, 59, 3581; (j) W. Benchouk, S. M. Mekelleche, *J Mol Struct: THEOCHEM*, 2008, 852, 46; (k) L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Jalal, M. Esseffar, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2010, 942, 26; (l) M. Bakavoli, F. Moeinpour, A. Davoodnia, A. Morsali, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2010, 969, 139.
- [10] (a) S. Damoun, G. Van de Woude, F. Mendez, P. Geerlings, *J Phys Chem A* 1997, 101, 886; (b) S. M. Mekelleche, R. Benhabib, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2004, 709, 31; (c) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 2002, 58, 4417; (d) H. Chemouri, S. M. Mekelleche, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2007, 813, 67; (e) A. Benmeddah, S. M. Mekelleche, W. Benchouk, B. Mostefa-Kara, D. Villemin, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2007, 821, 42; (f) E. Gomez-Bengoa, M. D. Helm, A. Plant, J. P. A. Harrity, *J Am Chem Soc* 2007, 129, 2691; (g) M. Elango, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P. K. Chattaraj, *Int J Quantum Chem* 2006, 106, 852; (h) C. N. Alves, A. S. Carneiro, J. Andresb, L. R. Domingo, *Tetrahedron* 2006, 62, 5502; (i) L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, *Eur J Org Chem* 2006, 2570; (j) P. Arroyo, M. T. Picher, L. R. Domingo, F. Terrier, *Tetrahedron* 2005, 61, 7359; (k) R. Brasca, M. N. Kneeteman, P. M. E. Mancini, W. M. F. Fabian, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2009, 911, 124; (l) S. Noorizadeh, H. Maihami, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2006, 763, 133; (m) E. Chamorro, M. D. Noreña, P. Perez, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2009, 896, 73; (n) S. D. P. Phukan, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2010, 945, 64; (p) H. Aghabozorg, S. Moradi, E. Fereyduni, H. Khani, E. Yaaghubi, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2009, 915, 58; (q) Y. Xia, D. Yin, C. Rong, Q. Xu, D. Yin, S. Liu, *J Phys Chem A* 2008, 112, 9970; (r) P. Sharma, A. Kumar, V. Sahu, *J Phys Chem A* 2010, 114, 1032; (s) L. Singh, M. P. S. Ishar, M. Elango, V. Subramanian, V. Gupta, P. Kanwal, *J Org Chem* 2008, 73, 2224.
- [11] (a) A. K. Chandra, P. Geerlings, M. T. Nguyen, *J Org Chem* 1997, 62, 6417; (b) L. T. Nguyen, T. N. Le, F. De Proft, A. K. Chandra, W. Langenaeker, M. T. Nguyen, P. Geerlings, *J Am Chem Soc* 1999, 121, 5992; (c) L. R. Domingo, J. A. Saez, P. Perez, *Chem Phys Lett* 2007, 438, 341; (d) L. R. Domingo, J. A. Saez, C. Palmucci, J. Sepulveda-Arques, M. E. Gonzalez-Rosende, *Tetrahedron* 2006, 62, 10408; (e) L. R. Domingo, M. Arno, P. Merino, T. Tejero, *Eur J Org Chem* 2006, 3464; (f) P. Perez, E. Chamorro, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2010, 943, 110; (g) B. Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J. A. Saez, P. Perez, E. Chamorro, L. R. Domingo, F. Mongin, *J Org Chem* 2009, 74, 2120; (g) M. A. Celik, M. Yurtsever, N.

- S. Tuzun, F. S. Gungor, O. Sezer, O. Anac, *Organometallics* 2007, 26, 2978; (h) H. Suga, Y. Ebiura, K. Fukushima, A. Kakehi, T. Baba, *J Org Chem* 2005, 70, 10782; (i) V. V. Diev, R. R. Kostikov, R. Gleiter, A. P. Molchanov, *J Org Chem* 2006, 71, 4066.
- [12] D. Regas, J. M. Ruiz, M. M. Afonso, J. A. Palenzuela, *J Org Chem* 2006, 71, 9153.
- [13] A. Contini, S. Leone, S. Menichetti, C. Viglianisi, P. Trimarco, *J Org Chem* 2006, 71, 5507.
- [14] L. R. Domingo, J. Andres, *J Org Chem* 2003, 68, 8662.
- [15] C. Barba, D. Carmona, J. I. Garcya, M. P. Lamata, J. A. Mayoral, F. Viguri, L. Salvatella, *J Org Chem* 2006, 71, 9831.
- [16] D. X. Zhao, Z. Z. Xu, Z. Z. Yang, *Chin Chem Lett* 2008, 19, 1135.
- [17] F. Teixeira, J. E. R. Borges, A. M. M. Natália, D. S. Cordeiro, *Chem Phys Lett* 2009, 477, 60.
- [18] D. Margetic, M. E. Maksic, P. Troselj, Z. Marinic, *J Fluorine Chem* 2010, 131, 408.
- [19] D. H. Ess, G. V. Jones, K. N. Houk, *Adv Synth Catal* 2006, 348, 2337.
- [20] (a) G. H. Posner, D. G. Wettlaufer, *J Am Chem Soc* 1986, 108, 7373; (b) I. E. Markoa, G. R. Evens, *Tetrahedron Lett* 1993, 34, 7309.
- [21] (a) K. Afarinkia, V. Vinader, T. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron* 1992, 48, 9111; (b) G. H. Posner, *Pure Appl Chem* 1990, 62, 1949.
- [22] K. Afarinkia, T. D. Nelson, M. V. Vinader, G. H. Posner, *Tetrahedron* 1992, 48, 9111.
- [23] K. Afarinkia, J. B. Canovas, *Tetrahedron Lett* 2000, 41, 4955.
- [24] K. Afarinkia, N. T. Daly, S. Gomez-Farnos, S. Joshi, *Tetrahedron Lett* 1997, 38, 2369.
- [25] (a) L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed.; Cornell University Press: Ithaca, New York, 1960; (b) K. D. Sen, C. Jorgenson, *Structure and Bonding: Electronegativity*, Vol. 66; Springer: Berlin, 1987.
- [26] R. G. Pearson, *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*; Wiley-VCH: Weinheim, 1997.
- [27] K. D. Sen, D. M. P. Mingos, *Structure and Bonding: Chemical Hardness*, Vol. 80; Springer: Berlin, 1993.
- [28] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1989.
- [29] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke, *J Chem Phys* 1978, 68, 3801.
- [30] (a) P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys Rev B* 1964, 136, 864; (b) W. Kohn, L. Sham, *J Phys Rev A* 1965, 140, 1133.
- [31] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J Am Chem Soc* 1983, 105, 7512.
- [32] R. G. Pearson, *Inorg Chem* 1988, 27, 734.
- [33] T. A. Koopmans, *Physica* 1933, 1, 104.
- [34] R. G. Parr, L. Von Szentpaly, S. Liu, *J Am Chem Soc* 1999, 121, 1922.
- [35] R. G. Parr, W. Yang, *J Am Chem Soc* 1984, 106, 4049.
- [36] W. Yang, W. Mortier, *J Am Chem Soc* 1986, 108, 5708.
- [37] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys Chem A* 2002, 106, 6871.
- [38] P. Pérez, L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J Mol Struct: THEOCHEM* 2009, 86, 895.
- [39] (a) A. D. Becke, *J Chem Phys* 1993, 98, 5648; (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys Rev B* 1988, 37, 785.
- [40] W. J. Hehre, L. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.
- [41] (a) H. B. Schlegel, *J Comput Chem* 1982, 3, 214; (b) H. B. Schlegel, *In Modern Electronic Structure Theory*; D. R. Yarkony, Ed.; World Scientific: Singapore, 1994.
- [42] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision E.01*, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2004.
- [43] P. Perez, L. R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, *In Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, A. Toro-Labbe, Ed.; Elsevier Science: New York, 2007.
- [44] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* 1968, 24, 1083.

Received: 23 March 2011

Revised: 15 June 2011

Accepted: 28 June 2011

Published online on

**Application V:**  
*Etude théorique de l'effet cinétique de solvants sur la réaction Diels-Alder du N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène avec le p-anisaldéhyde.*

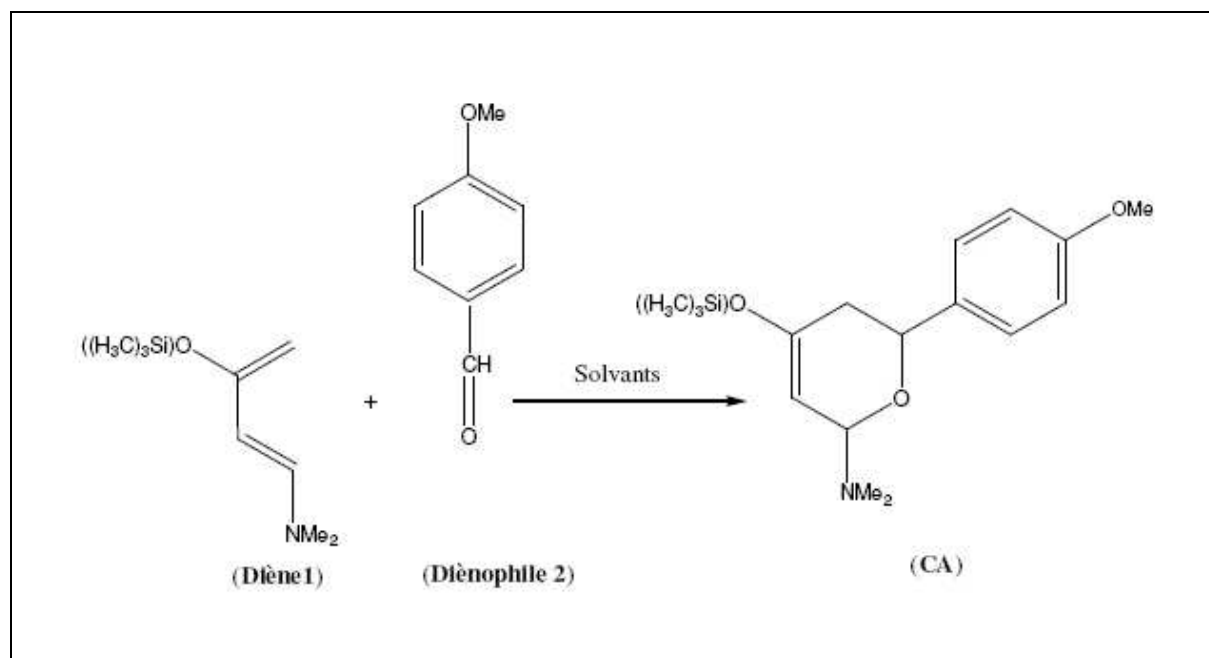
## 1. Introduction :

Les réactions DA entre réactifs contenant des groupements carbonyles est l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des hétérocycles oxygénés à six chaînons [1]. L'influence des solvants sur la vitesse de ce type de réactions a été largement étudiée du point de vue expérimental et théorique [2]. En général, l'effet des solvants sur la vitesse des réactions DA n'est pas très significatif en comparant avec l'effet de catalyseurs (acides de Lewis) [3]. En effet, les réactions DA sont souvent décrites comme relativement insensible à la nature du solvant, Cependant, plusieurs travaux récents ont montré l'importance de certains effets de solvants comme la liaison hydrogène et la solvation des cations et anions dans les réactions chimiques [4,5]. Cependant des augmentations de vitesse de l'ordre de  $10^2$  à  $10^3$  en allant du n-hexane à l'eau ont été remarquées pour certaines DA [6]. De ce fait, les réactions DA sont devenues comme des prototypes pour les études expérimentales et théoriques des effets de solvant sur les réactions chimiques [7-14]. Il a été constaté que l'accélération des réactions DA dans l'eau (solvant polaire protique) est due principalement à une combinaison d'interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes [15].

Dans cette application, on se propose d'étudier un exemple de l'effet cinétique de solvants protique ou aprotique sur la réaction DA du N,N-diméthyl-1-amino-3-



triméthylsilyloxybutadiène ( Diène 1) avec le p-anisaldéhyde ( Dienophile 2) conduisant à la formation du cycloadduit CA (figure 1) [16].



**Figure 1 :** Réaction DA du  $N,N$ -diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène (1) avec le  $p$ -anisaldéhyde (2)

Les résultats expérimentaux de l'effet de solvants sur cette réaction DA montrent une augmentation significative de la vitesse de réaction dans des solvants organiques protiques (exemple : alcool isopropylique) en comparaison avec des solvants organiques aprotiques (exemple : THF) ou peu protique (exemple : acétonitrile)(tableau 1).

**Tableau 1 :** Résultats expérimentaux dans différents solvants

Entrée	Solvant	Constante diélectrique $\epsilon$	Constante de vitesse	Vitesse relative
1	THF (solvant aprotique)	7.6	$1.0 \times 10^{-5}$	1
2	Acétonitrile (solvant peu protique)	36.64	$3.0 \times 10^{-5}$	3
3	alcool Isopropylique (solvant protique)	18.3	$630 \times 10^{-5}$	630

L'accélération de la réaction DA peut être justifiée par la formation de liaisons hydrogène entre le solvant protique (alcool isopropylique par exemple) et l'atome d'oxygène du groupement carbonyle du fragment p-anisalaldéhyde (**2**) dans l'état de transition.

La présente étude théorique est effectuée selon les étapes suivantes :

- i) la caractérisation de la surface d'énergie potentielle en phase gazeuse à l'aide des calculs DFT.
- ii) l'effet de la polarité des solvants est pris en considération implicitement en se basant sur le modèle de continuum polarisable (PCM).
- iii) L'effet de liaison hydrogène est pris en considération en utilisant un modèle de solvation explicite impliquant la coordination d'une molécule des solvants (alcool isopropylique et acétonitrile) avec l'oxygène de la fonction carbonyle.

## 2. Méthodologie des calculs

Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) [17] en utilisant le programme Gaussian 03 [18]. Les états de transition TSs ont été localisés au même niveau de calcul. Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. Le calcul IRC [19,20] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit). L'effet de solvant a été pris en compte par un calcul *single point* sur les géométries optimisées en phase gazeuse et en utilisant le modèle PCM (*polarisable continuum Model*) de Tomasi [21] et le modèle de solvation explicite.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1 Étude mécanistique de la réaction DA de N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène et le p-anisaldéhyde en phase gazeuse :

##### 3.1.1. Analyse de la SEP

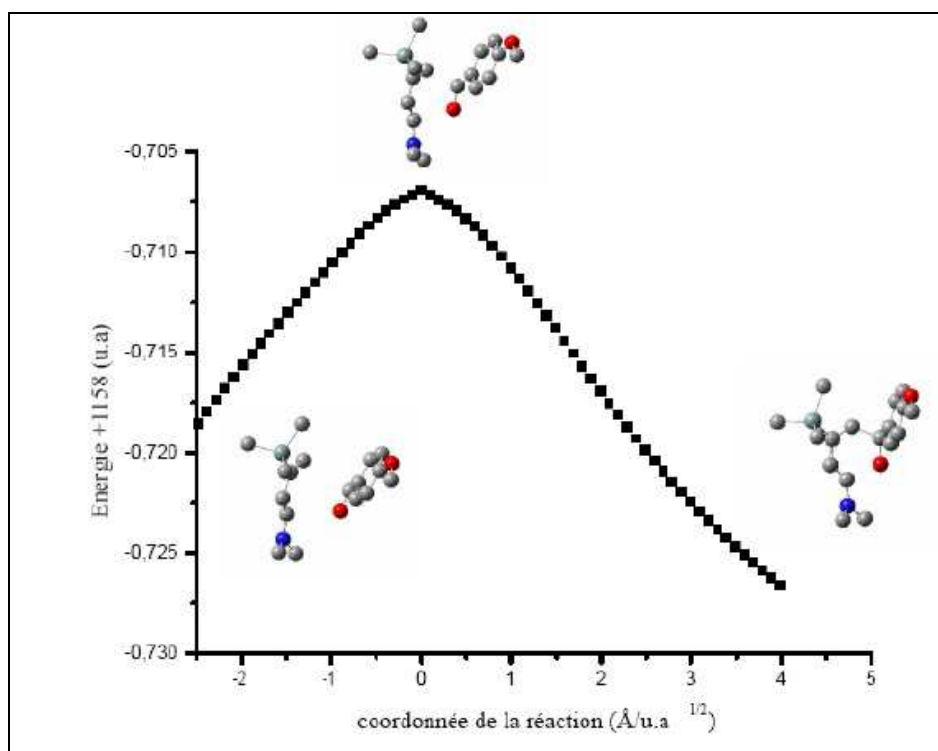
Dans le **tableau 2**, nous avons reporté les énergies des réactifs **(1)** et **(2)**, de l'état de transition en phase gazeuse (**TSg**) et du cycloadduit (**CA**).

**Tableau 1.** Energies B3LYP/6-31G(d) totales (E) et relatives ( $\Delta E^a$ ) pour la réaction DA du (diène **1**) avec le (diènophile **2**) en phase gazeuse.

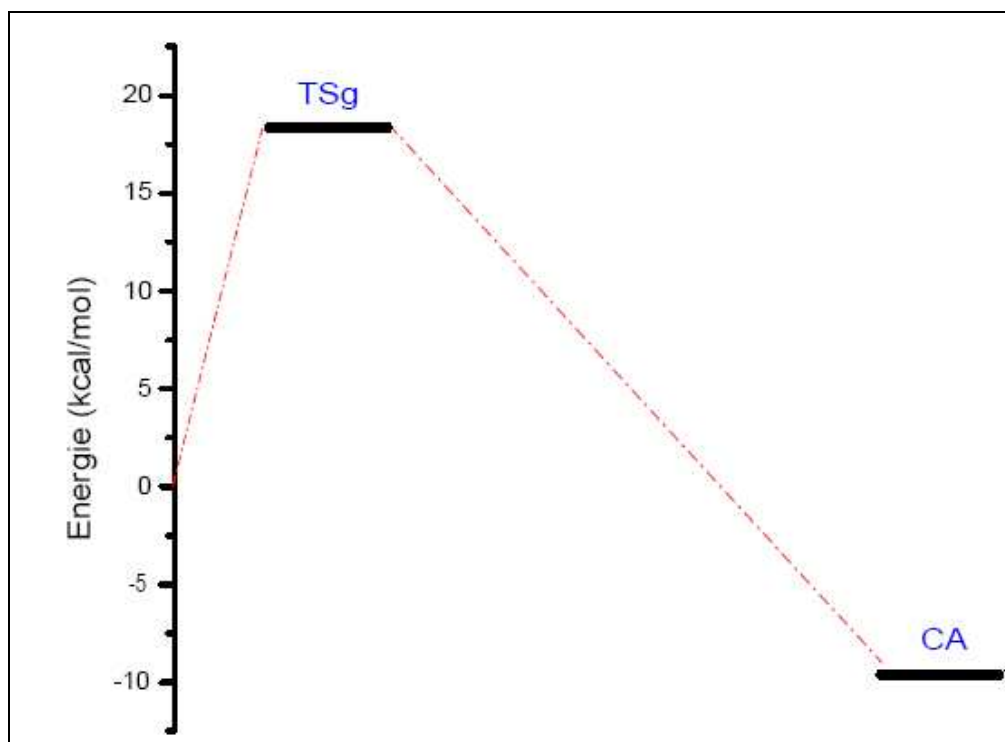
système	E (u.a.)	$\Delta E^a$ (kcal/mol)
<b>(1)</b>	-698.6372	
<b>(2)</b>	-460.0987	
<b>TSg</b>	-1158.7069	18.2
<b>CA</b>	-1158.7508	-9.4

<sup>a</sup> Relatif aux réactifs

Dans les **figures 2** et **3** nous avons donné l'IRC et la SEP et de la réaction à l'état gazeux



**Figure 2 :** IRC de la réaction à l'état gazeux



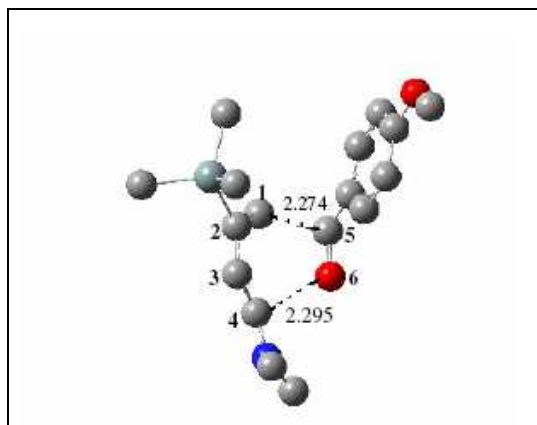
**Figure 3 :** SEP de la réaction à l'état gazeux

Une analyse de la SEP et des courbes IRC montre que :

- la réaction DA de N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène (**1**) avec le p-anisaldéhyde (**2**) (**figure 1**) se déroule selon un mécanisme concerté.
- La barrière d'activation calculée avec la méthode B3LYP/6-31G (d) associée au TSg est de 18,2 kcal/mol. De plus, cette cycloaddition est exothermique (-9,4 kcal mol) (voir **tableau 2**).

### 3.1.1. Analyse structurale de l'état de transition :

La géométrie de TSg est montrée dans la **figure 2** :



**Figure 2 :** Structure d'état de transition TSg de la réaction DA de *N,N*-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène (**1**) avec le *p*-anisaldéhyde (**2**) optimisé en phase gazeuse. Les longueurs des liaisons sont exprimées en Å.

- Au TS, les longueurs des deux nouvelles liaisons formées sont 2,274 Å (C1-C5) et 2,295 Å (C4-O6). Les valeurs des ordres de liaison (OL) calculées en utilisant l'analyse de population naturelle NPA sont : 0,55 (C1-C5) et 0,19 (C4-O6). Donc, dans ce processus concerté asynchrone, la formation de la liaison C1-C5 est plus avancée que la formation de la liaison C4-O6.
- La polarité du TSg peut être également évaluée par le calcul et l'analyse du transfert de charge (TC) au TSg. Les charges naturelles ont été partagées entre les 2 fragments du TSg (le diène (**1**) et diénophile (**2**)). Les charges nettes sur les deux fragments sont de +0,35 en (**1**) et de -0,35 en (**2**). Cette valeur de TC montre que le processus de cycloaddition est polaire. De plus, le signe du TC indique que le transfert d'électrons a lieu du diène (**1**) vers le diénophile (**2**).

### 3.2. Effet cinétique de solvants sur la réaction de *N,N*-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène avec le *p*-anisaldéhyde :

Pour une vaste gamme de solvants organiques, la vitesse et la sélectivité de cette réaction DA en présence d'un solvant peuvent être influencées par trois facteurs: les interactions des liaisons hydrogène et la dipolarité-polarisabilité [30]. Les réactions DA, qui procèdent par des TS polaires, sont plus sensibles vis-à-vis du

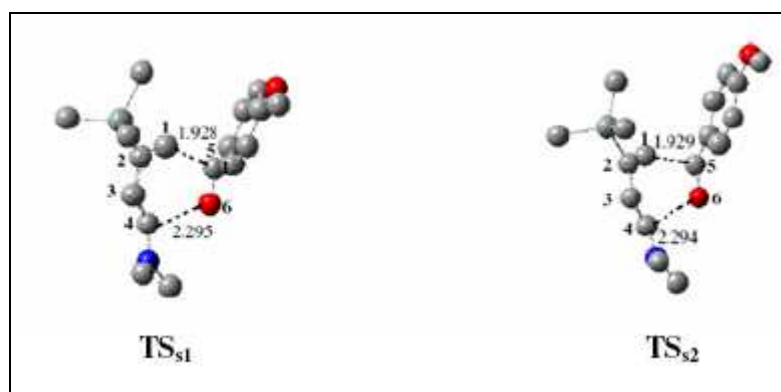
changement de la polarité solvant en comparant avec les réactions CD13 qui procèdent par des TS apolaires ou peu polaires. Cependant, dans cette réaction DA du N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène avec le p-anisaldéhyde, les phénomènes sont inversés [16]. En effet, la réaction en présence de l'alcool isopropylique ( $\epsilon=18.30$ ) est plus rapide qu'en présence de l'acétonitrile ( $\epsilon=36.64$ ) (voir **tableau 1**)

Pour mettre en évidence cet inversement particulier de l'effet cinétique de solvants, nous avons mené une étude théorique en optimisant les réactifs, TSs et produits solvatés dans l'acétonitrile ( $\epsilon=36.64$ ) et dans l'alcool isopropylique ( $\epsilon=18.30$ ) par le modèle de solvation implicite PCM et le modèle de solvation explicite.

### 3.2.1. Solvation implicite avec le modèle PCM

#### a) Analyse structurale des états de transition solvatés

Un seul état de transition a été localisé sur la SEP et les géométries des états de transition  $TS_{s1}$  (dans l'acétonitrile  $\epsilon=36.64$ ) et  $TS_{s2}$  (dans alcool isopropylique  $\epsilon=18.30$ ) sont données dans la **figure 3**.



**Figure 3 :** Structures des états de transition dans l'acétonitrile,  $TS_{s1}$ , et dans l'alcool isopropylique,  $TS_{s2}$ , de la réaction N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène et le p-anisaldéhyde. Les longueurs des liaisons sont exprimées en Å.

- ✓ Les longueurs des deux liaisons formées sont : 1,928 Å (C1-C5) et 2,295 Å (C4-O6) au  $TS_{s1}$  et 1,929 Å (C1-C5) et 2,294 Å (C4-O6) au  $TS_{s2}$ . l'inclusion d'un des deux solvants (alcool isopropylique et de l'acétonitrile), ne donne

pas une modification significative dans les longueurs des deux liaisons formées.

- ✓ Les valeurs des ordres de liaisons des nouvelles liaisons formées sont : 0,55 (C1-C5) et 0,19 (C4-O6) pour **TS<sub>s1</sub>** et 0,55 (C1-C4) et 0,19 (C3-O) pour **TS<sub>s2</sub>**. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues au **TS<sub>g</sub>** en phase gazeuse ; ce qui montre que cette réaction s'effectue selon un mécanisme concerté asynchrone en présence des deux solvants. Par conséquent, l'inclusion des effets de solvant ne modifie ni la nature du mécanisme ni le degré d'asynchronicité de formation de deux nouvelles liaisons.

**b) Analyse de la SEP**

Les calculs énergétiques des réactifs-solvatés, TS-solvatés et produits-solvatés sont récapitulés dans le **tableau 3**.

**Tableau 3 :** Energies (E), relative ( $\Delta E$ ), de la réaction DA de *N,N*-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène et le *p*-anisaldéhyde dans différent solvants.

Système	phase gazeuse		Acétonitrile		alcool Isopropylique	
	E ( u. a)	$\Delta E$ (kcal/mol)	E ( u.a.)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	E ( u.a)	$\Delta E$ (kcal/mol)
Diène (1)	-698.6372		-698.6408		-698.6408	
Diénophile (2)	-460.0987		-460.1100		-460.1096	
État de transition (TS)	-1158.7069	18.2	-1158.7192	19.8	-1158.7192	19.6
Cycloadduits (CA)	-1158.7508	-9.4	-1158.7594	-5.4	-1158.7594	-5.7

Les résultats donnés dans le tableau 3 montrent que :

- Les barrières d'activation sont 19,8 kcal/mol (acétonitrile  $\epsilon=36.64$ ) et 19,6 kcal/mol (pour l'alcool isopropylique  $\epsilon=18.30$ ). Donc les deux TS (**TS<sub>s1</sub>** et **TS<sub>s2</sub>**) sont pratiquement isoénergétiques et l'écart est de l'ordre de 0.2 kcal/mol seulement. Ces résultats indiquent que l'augmentation de la

polarité du solvant ne conduit ni à une accélération ni à une inhibition de la réaction DA étudiée.

- Les valeurs du TC calculées au TSs solvatés présentent un caractère polaire plus prononcé que celui de la phase gazeuse. Par conséquent, dans cette réaction DA, les TSs ne sont pas stabilisés (plutôt légèrement déstabilisés) par des solvants polaires.

En conclusion, le modèle du continuum polarisable PCM ne permet pas d'expliquer pas les résultats expérimentaux qui stipulent que la réaction DA en présence de l'alcool isopropylique ( $\epsilon=18.30$ ) est 210 fois plus rapide que la même réaction DA en présence de l'acétonitrile ( $\epsilon=36.64$ ) Ceci peut être justifié par le fait que le modèle PCM ne tient pas compte des interactions de type liaisons hydrogène.

### 3.2.2. Solvation explicite

Il est bien connu que le modèle PCM ne prend pas en considération les interactions spécifiques comme les liaisons hydrogène (*Hydrogen Bonding HB*), qui sont d'une grande importance dans le cas des solvants protiques (par exemple, l'eau, les alcools,...). Dans de tels cas, la description explicite des liaisons hydrogène est nécessaire par l'inclusion d'une (ou plusieurs) molécule (s) du solvant protique. Pour mettre en évidence les constatations expérimentales (voir Tableau 1), nous avons utilisé un modèle basé sur une solvation explicite impliquant la coordination (complexation) d'une molécule d'alcool isopropylique et d'une molécule de l'acétonitrile avec le groupement carbonyle du p-anisaldéhyde.

Les géométries des deux TSs (**figure 4**) :

**TS<sub>HB1</sub>** correspondant à la réaction DA entre le complexe p-anisaldéhyde...alcool isopropylique avec le diène **(1)**

**TS<sub>HB2</sub>** correspondant à la réaction DA entre le complexe p-anisaldéhyde...acétonitrile avec le diène **(1)**



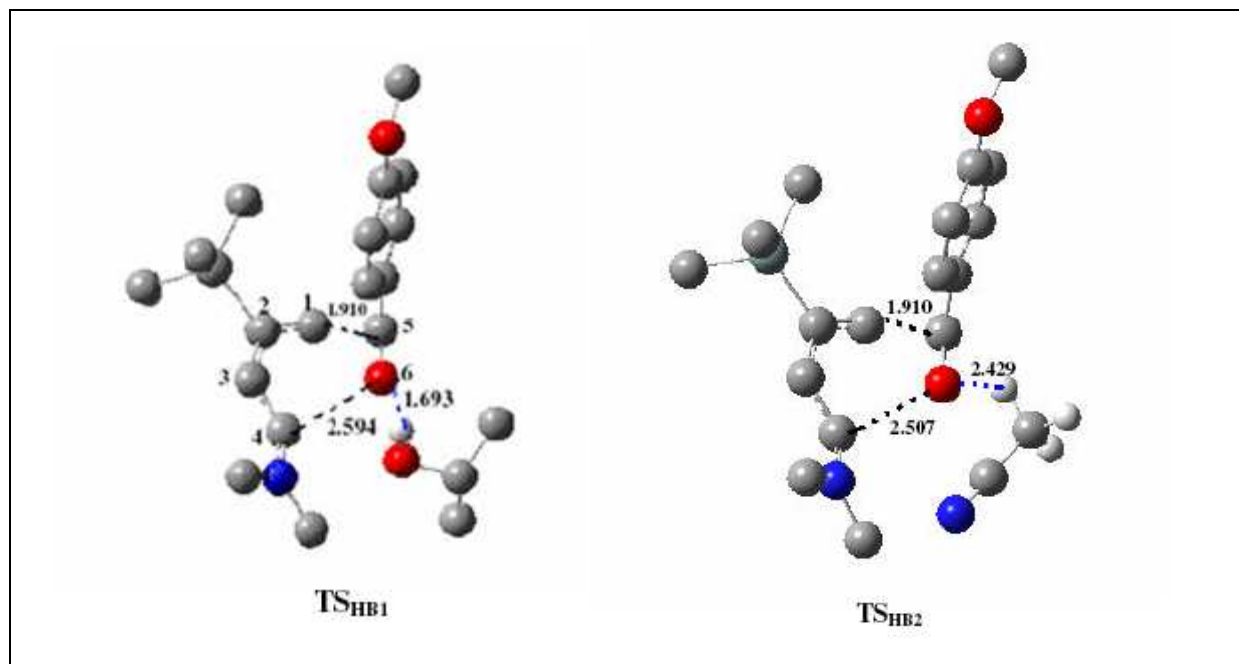


Figure 4.

Les énergies des complexes (réactifs, TS, CA) sont reportées dans le **tableau 4**.

**Tableau 4 :** Energies Totales ( $E$ ) et relatives ( $\Delta E^a$ ) des réactions DA du diène (1) avec les complexes diénophile (2)...alcool isopropylique et diénophile (2)...acétonitrile en incluant la liaison hydrogène (solvation explicite).

Système	Solvation explicite (liaison Hydrogène)	
	$E$ (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
Diène (1)	-698.6372	
Diénophile (2)...alcool isopropylique	-654.4660	
Diénophile (2)...acétonitrile	-592.8610	
<b>TS<sub>HB1</sub></b>	-1353.0855	11.1
<b>TS<sub>HB2</sub></b>	-1291,4763	13.7
Cycloadduit <b>CA1</b> ...alcool isopropylique	-1353.1167	-8.4
Cycloadduit <b>CA2</b> ... acétonitrile	-1291.5117	-8.5

Les résultats obtenus en solution en utilisant le modèle de solvation explicite montrent que :

-Les énergies d'activation associées à la phase solvatée sont :

11,1 kcal/mol dans l'alcool isopropylique

13,7 kcal/mol dans l'acétonitrile

La diminution de l'énergie d'activation lorsqu'on passe de la phase gazeuse (Tableau 1) à la phase solution est de l'ordre 7,1 kcal/mol en présence de l'alcool isopropylique et elle est de l'ordre de 4.5 kcal/mol de en présence de l'acétonitrile. Cette diminution est due à une forte stabilisation de l'état de transition par liaison hydrogène et cette diminution est importante dans le cas de l'alcool isopropylique car ce dernier est considéré comme un solvant protique important contrairement à l'acétonitrile qui est un solvant peu protique. Ces résultats sont en accord avec les constatations expérimentales qui stipulent que la réaction DA est remarquablement accélérée par les solvants protiques tel que l'alcool isopropylique.

#### Conclusion :

\* La réaction de Diels-Alder entre le N,N-diméthyl-1-amino-3-triméthylsilyloxybutadiène (**1**) et p-anisaldéhyde (**2**) a été étudiée en absence et en présence de solvants en incluant la liaison hydrogène. Les résultats obtenus montrent que :

Les mécanismes de cyclisation sont concertés asynchrones en phase gazeuse et en solution

\* Le modèle de solvatation implicite PCM ne permet pas d'expliquer l'accélération des réactions DA étudiées. Ceci est justifié par le fait que ce modèle ne tient pas compte des liaisons hydrogène.

\* Le modèle de solvatation explicite impliquant la coordination d'une molécule du solvant protique avec l'aldéhyde désactivée montre une diminution appréciable de la barrière d'activation et par conséquent une accélération de la réaction DA. Cette diminution de l'énergie d'activation est due à la formation de la liaison hydrogène entre l'atome H du solvant et l'atome O du groupement carbonyle du diénophile. Les résultats obtenus sont en bon accord avec les constatations expérimentales.

**Références bibliographiques de l'application V :**

- [1] a) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1, b) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Wasserman, H. H., Ed.; Academic Press: San Diego, CA, **1987**; Vol. 47.
- [2] R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, "The Chemistry of Alkenes," Interscience Publishers, Inc., New York, **1964**.
- [3] a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**; 102, 7816. b) W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**; 113, 4241. c) J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **1995**; 67, 823.
- [4] J. D. Roberts, M. Caserio, "Basic Principles of Organic Chemistry," W. A. Benjamin, New York, **1964**.
- [5] D. Cram, G. Hammond, "Organic Chemistry," McGraw-Hill Book Co., New York, **1964**.
- [6] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**; 72, 1365.
- [7] A. R. Harifi-Mood, A. Habibi-Yangjeh, M. R. Gholami, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 783.
- [8] J. F. Blake, D. Lim, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 803.
- [9] C. Cativiela, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, A. J. Royo, L. Salvatella, X. Assfeld, M. F. Ruiz Lopez, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 230.
- [10] M. F. Ruiz-Lopez, X. Assfeld, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8780.
- [11] A. Kumar, U. Phalgune, S. S. Pawar, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 555.
- [12] M. Haqghu, M. Irani, M. R. Gholami, *Prog. React. Kinet. Mech.* **2008**, 33, 203.
- [13] O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, 3, 1412.
- [14] K. Hori, M. Sakamoto, T. Yamaguchi, M. Sumimoto, K. Okano, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1759.
- [15] [W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5440.
- [16] Y. Huang; V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9662.

- [17] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**; 98, 5648. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**; 37, 785.
- [18] Frisch, M.J.; Pople, J. A., Gaussian03. **2004**; Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [19] W. J. Hehre, L. Radom, P. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*. ed., Wiley, New York, **1986**.
- [20] (a) H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**; 3, 214. (b) H. B. Schlegel, *Geometry Optimization on Potential Energy Surface, in Modern Electronic Structure Theory*. Ed. Yarkony D.R., Singapore, **1994**.
- [21] (a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**; 94, 2027. (b) B. Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*, Ellis Horwood, London, **1995**.

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de plusieurs réactions de type Diels-Alder :

- 1- Réaction hétéro Diels-Alder entre 2-azabutadiène et les aldéhydes.
- 2- Réaction hétéro Diels-Alder entre 1-aza-1,3-butadiène substitué et le diméthylvinylamine.
- 3- Cycloaddition compétitive [4+2]/[2+2] entre les 1,3-diazabuta-1,3-diènes et les cétènes.
- 4- Réaction Diels-Alder entre 5-aryl-2-pyrones et les alcènes substitués.
- 5- Réaction Diels-Alder entre N,N-diméthylamino-3-triméthylsilyloxy butadiène et le p-anisaldéhyde.

Dans la première application, nous avons étudié la régiosélectivité des réactions hétéro Diels-Alder (HDA) du 2-azabutadiène avec les aldéhydes. Cette régiosélectivité a été mise en évidence par le calcul des barrières d'activation correspondant aux deux modes de cyclisation possibles. D'autre part, l'utilisation des règles de Gazquez-Mendez, basées sur le calcul des molles locales des quatre atomes terminaux impliqués dans la cyclisation, et du modèle polaire de Domingo, basé sur le calcul des électrophilies et des nucléophilies locales, confirment bien la régiosélectivité expérimentale pour les différents substituants (R = H, CH<sub>3</sub>, CN) présents dans l'aldéhyde.

Dans la deuxième application, nous avons élucidé la régiosélectivité des réactions hétéro Diels-Alder des dérivés de 1-aza-1,3-butadiène et le diméthylvinylamine en utilisant plusieurs approches théoriques, à savoir, le calcul des barrières d'activation, le principe de la dureté maximale, le modèle polaire de Domingo, et les règles de Gazquez-Mendez. Les résultats obtenus sont en accord avec les constatations expérimentales. En outre, la présente analyse montre l'existence d'une corrélation linéaire entre les barrières d'activation calculées  $E_a^\#$  correspondants aux régioisomères ortho favorisés et l'inverse des différences d'électrophilie des réactifs  $\Delta\omega^{-1}$ .

Dans la troisième application, nous avons étudié les chemins réactionnels [2 +2] et [4 +2] de la cycloaddition des 1,3-diazabuta-1,3-diènes N-substitués avec les cétènes en utilisant le modèle polaire de Domingo. Dans la première étape du mécanisme stepwise (en deux étapes), la formation de la première liaison sigma est rationalisée par la détermination de l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée. Dans la deuxième étape, qui correspond à la fermeture de cycle, la formation de l'hétérocycle à 4 ou à 6 chaînons est justifiée par l'interaction électrostatique entre le site le plus chargé positivement et le site le plus chargé négativement de l'intermédiaire zwitterionique.

Dans la quatrième application, nous avons étudié le mécanisme réactionnel, les régiosélectivités et les stéréosélectivités des réactions DA des 5-aryl-2-pyrones avec les alcènes substitués. La direction du transfert électronique (du pyrone vers l'alcène ou inversement) a été prédite par le calcul des potentiels chimiques électroniques, des indices d'électrophilie et de nucléophilie globales. L'analyse du caractère polaire ou non polaire de ces cycloadditions a été accomplie par le calcul des différences d'électrophilites entre les réactifs et par le calcul de transferts de charges TC aux TSs. Quatre chemins réactionnels correspondant aux approches endo et exo des deux modes régioisomérique 5 et 6 ont été étudiés pour chaque réaction. L'analyse de la PES, les calculs IRC et les calculs des longueurs et des ordres de liaison indiquent que ces cycloadditions ont lieu via un mécanisme concerté très asynchrone. Nos calculs montrent également que les réactions de DA étudiées présentent une haute stéréosélectivité endo selon le chemin régioisomérique 5 conduisant à la formation de l'isomère 5-endo comme cycloadduit favorisé cinétiquement et thermodynamiquement.

Dans La cinquième application nous avons étudié la réaction de Diels-Alder entre le N,N-diméthylaminobutadiène-3-triméthylsilyloxy (**1**) et p-anisaldéhyde (**2**) en absence et en présence de solvant en incluant la liaison hydrogène. Les résultats obtenus montrent que :

- Le processus de cyclisation est concertée asynchrone dans toutes les phases étudiées (en phase gazeuse et en solution).
- Le modèle de solvation explicite impliquant la coordination d'une molécule du solvant protique montre une diminution significative de la barrière d'activation
- L'accélération de la réaction DA est justifiée par la formation de la liaison hydrogène entre le solvant (ex : alcool isopropylique) et l'atome d'oxygène du groupement carbonyle.

Nos résultats, qui sont en bon accord avec les résultats expérimentaux, permettent de mettre en évidence l'importance de la liaison hydrogène dans l'accélération des réactions de Diels-Alder.

Comme perspectives à ce travail, nous envisageons :

- D'étudier d'autres réactions de Diels-Alder d'intérêt chimique, pharmaceutique ou industriel.
- D'étudier les autres sélectivités (chimiosélectivité, diastereosélectivité,...) des réactions de Diels-Alder.
- D'étudier les effets influençant sur les réactions de Diels-Alder comme les catalyseurs, les solvants, la température, la pression,...
- D'étudier les réactions de Diels-Alder en compétitions avec les cycloadditions [2+2] et [3+2].
- D'étudier les effets de solvant sur les réactions de Diels-Alder en utilisant les approches de modélisation moléculaire comme la dynamique moléculaire et la méthode de Monte Carlo.