

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ELHADJ LAKHDAR DE BATNA  
FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



## *Thèse*

Présentée pour l'obtention du diplôme de :

*Doctorat en science*

*Option : Chimie physique*

Présentée par :

*MEROUANI Hafida*

*Thème :*

---

---

# *ÉTUDE THÉORIQUE DE LA SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES MOYENS OXYGÉNÉS À 10, 11 ET 12 CHAINONS*

---

---

Soutenue publiquement le : 30.09.2014

*Devant la commission d'examen :*

DIBI Ammar	Prof.-Université de Batna	Président
OUDDAI Nadia	Prof.- Université de Batna	Rapporteur
HAMMOUTÈNE Dalila	Prof.- Université d'Alger	Éxaminateur
LATELLI Nadja	M.C.- Université de M'sila	Éxaminateur
KHATMI Djamel eddine	Prof.-Université de Guelma	Éxaminateur
BELLOUM Mohamed	Prof.- Université de Batna	Éxaminateur

## REMERCIEMENTS

*J'aimerais remercier ici ma directrice de thèse, Madame OUDDAI Nadia Professeur à l'Université de Batna, qui a accepté de diriger ce travail. Elle a su se montrer présente tout en me laissant une certaine liberté dans les orientations que j'ai souhaité donner à mes travaux, Elle s'est toujours sentie très concernée par le bon déroulement de ce travail, Je la remercie également pour ses nombreux conseils qui m'ont été très précieux.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur DIBI Ammar, Professeur à l'université de Batna, pour l'honneur qu'il me fait en examinant cette thèse et en présidant le jury.*

*Je tiens également à remercier très sincèrement Madame HAMMOUÏÈNE Dalila, Professeur à l'université USTHB D'Alger, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Batna pour participer au jury.*

*J'exprime également toute ma gratitude au Monsieur KHATMI Djamel eddine, Professeur à l'université de Guelma, pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie vivement Monsieur BELLOUM Mohamed, Professeur à l'université de Batna, pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*J'adresse également mes vifs remerciements à LATELLI Nadja, Maître de conférences à l'université de M'sila qui a accepté de juger ce travail.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également aux Professeurs HENRY Chermette et CHRISTOPHE Morell (Université de Lyon; Université Lyon 1 (UCBL) et UMR CNRS) pour leur aide précieuse dans la mise en œuvre de cette thèse et pour l'intérêt qu'ils ont donné à ce travail.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues du laboratoire de recherche «chimie des matériaux et des vivants: Activité, Réactivité » et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## DÉDICACE

*À mes parents, je les remercie avec affection pour leurs sacrifices, leurs encouragements et pour le soutien moral qu'ils m'ont toujours apporté ; sans eux je ne serai jamais arrivée jusque là.*

*À mes frères et mes soeurs*

*À toute ma famille*

*Je dédie ce modeste travail.*

**SOMMAIRE**

LISTE DES FIGURES.....1  
LISTE DES SCHÉMAS.....3  
LISTE DES TABLEAUX.....4  
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....6  
RÉSUMÉ.....8  
ABSTRACT.....9

**INTRODUCTION GÉNÉRALE.....10**  
Références.....14

**CHAPITRE 1**

**MÉTHODES QUANTIQUES**

1.1. Introduction.....15  
1.2. Les méthodes ab initio.....16  
1.2.1. Equations de Hartree-Fock.....16  
1.2.2. Les fonctions de base.....21  
1.2.3. Les limites de la méthode Hartree-Fock.....23  
1.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....23  
1.3.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn.....24  
1.3.1.1. Modèles de Thomas-Fermi et de Thomas-Fermi-Dirac.....24  
1.3.1.2. Premier théorème de Hohenberg-Kohn.....24  
1.3.1.3. Deuxième théorème de Hohenberg-Kohn.....25  
1.3.2. Équation fondamentale de la DFT.....26  
1.3.3. L'approche Kohn-Sham.....26  
1.3.4. Cas d'un système moléculaire sans interaction inter-électronique.....27  
1.3.5. Équations de Kohn-Sham.....27  
1.3.6. Approximations du potentiel d'échange-corrélation.....29  
1.3.7. Approximation locale de la densité.....29  
1.3.8. Approximation GGA.....30

## Sommaire.

---

1.3.9. Les fonctionnelles hybrides.....	31
1.4. Traitement de la solvation.....	32
1.4.1. Généralités sur les modèles de solvation par un continuum diélectrique.....	32
1.4.2. Quelques modèles particuliers.....	33
1.4.2.1. Les méthodes de Poisson-Boltzmann.....	33
1.4.2.2. Les modèles de Born, Onsager et Kirkwood.....	34
1.4.2.3. Les modèles SCRF.....	34
1.5. Conclusion.....	35
Références.....	36

## CHAPITRE 2

### APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE

2.1. Introduction.....	38
2.2. Les descripteurs de la DFT Conceptuelle.....	39
2.2.1. Les dérivées de l'énergie dans l'ensemble canonique.....	39
2.2.2. Les grandeurs globales.....	40
2.2.2.1. Le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'électronégativité ( $\chi$ ).....	40
2.2.2.2. La dureté ( $\eta$ ) et Mollesse (S).....	41
2.2.2.3. L'indice d'électrophilie globale.....	43
2.2.2.4. Indice de nucléophilie globale.....	44
2.2.3. Les grandeurs locales.....	45
2.2.3.1. Les fonctions de Fukui.....	45
2.2.3.2. Dureté et mollesse locale.....	47
2.2.3.3. Réactivité locale.....	48
2.3. Modèle appliqué aux réactions de Diels-Alder intramoléculaires DAIM.....	48
2.3.1. Indices d'électrophile ( $\omega_F$ ) et de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments.....	49
2.3.2. Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices $\gamma_1$ et $\gamma_2$ .....	49
2.3.3. Prédiction de la polarité en utilisant les indices d'électrophilie régionale des fragments	
$\omega_\Omega$ .....	50

## Sommaire.

---

2.3.4.	Indices de transférabilité $T_{\omega}$ et $T_N$ .....	52
2.4.	Les descripteurs duals.....	53
2.5.	L'énergie de tension de cycle.....	54
2.6.	Conclusion.....	54
	Références.....	55

### CHAPITRE 3.

#### ETUDE EN DFT DE LA STÉRÉO-SÉLECTIVITÉ DES HÉTÉROCYCLES MOYENS OXYGÉNÉS À 10,11 ET 12 CHAINONS

3.1.	Introduction.....	58
3.2.	Méthodes des calculs.....	61
3.3.	Résultats et discussions.....	61
3.3.1.	Analyse des structures géométriques.....	61
3.3.2.	Aspect énergétique.....	69
3.3.3.	Détermination du chemin réactionnel (IRC).....	72
3.3.4.	Etude de la réactivité chimique des réactions DAIM.....	74
3.3.	Descripteur dual.....	82
3.3.6.	Propriétés optiques .....	85
3.36.	Effet de solvant .....	92
3.4.	Conclusion.....	93
	Références.....	95
	Publication.....	97

### CHAPITRE 4.

#### ÉTUDE THÉORIQUE DE LA SYNTHÈSE DES BENZOLACTONES À 10,11 ET 12 CHAINONS.

4.1.	Introduction.....	107
4.2.	Méthodes des calculs.....	112
4.3.	Résultats et discussion.....	113
4.3.1.	Analyse de la surface d'énergie potentielle et prédiction du mécanisme réactionnel .....	117

## **Sommaire.**

---

4.3.2. Détermination du chemin réactionnel (IRC).....	119
4.3.3. Analyse de la réactivité par le descripteur dual.....	120
4.3.4. Propriétés optiques.....	123
4.4. Conclusion.....	131
Références.....	132
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>134</b>

## LISTE DES FIGURES

	<b>Page</b>
<b>Fig 3.1.</b> Les géométries optimisées des réactifs pliés, les numéros d'atomes stratégiques Sont donnés.	66
<b>Fig 3.2.</b> Les géométries optimisées des états de transition TSs, les Longueurs en Å.	67
<b>Fig 3.3.</b> Les géométries optimisées des produits.	68
<b>Fig 3.4.</b> Calcul IRC pour tous les TSs.	73
<b>Fig 3.5.</b> Numérotation (par défauts sur le GaussView 4.1) sur les atomes des réactifs.	75
<b>Fig 3.6.</b> Carte isodensité du descripteur dual des triènes.	83
<b>Fig 3.7a.</b> La carte isodensité du descripteur dual $\Delta f(r)$ calculé sur les TSs de système cyclique à 10 chaînons optimisées au niveau B3LYP/6-31G*.	84
<b>Fig 3.7b.</b> La carte isodensité du descripteur dual $\Delta f(r)$ calculé sur les TSs et projeté sur un plan qui coupe les atomes de carbone intervenant dans les interactions secondaires.	84
<b>Fig 3.8.</b> Spectre d'absorption UV-visible des composés <b>P-cis-10</b> et <b>P-trans-10</b> .	87
<b>Fig 3.9.</b> Spectre d'absorption UV-visible des composés <b>P-cis-11</b> et <b>P-trans-11</b> .	88
<b>Fig 3.10.</b> Spectre d'absorption UV-visible des composés <b>P-cis-12</b> et <b>P-trans-12</b> .	88
<b>Fig 3.11-a.</b> Représentation des orbitales du P-cis-10 qui sont responsables des transitions électroniques.	89
<b>Fig 3.11-b.</b> Représentation des orbitales du P-trans-10 qui sont responsables des transitions électroniques.	89
<b>Fig 3.12-a.</b> Représentation des orbitales du P-cis-11 qui sont responsables des transitions électroniques.	90
<b>Fig 3.12-b.</b> Représentation des orbitales du P-trans-11 qui sont responsables des transitions électroniques.	90
<b>Fig 3.13-a.</b> Représentation des orbitales du P-cis-12 qui sont responsables des transitions électroniques.	91
<b>Fig 3.13-b.</b> Représentation des orbitales du P-trans-12 qui sont responsables des transitions électroniques.	96

<b>Fig 4.1.</b> Les géométries optimisées des réactifs, des états de transition TSs et des produits du la synthèse des lactones selon la stratégie A, Les Longueurs en Å.	115
<b>Fig 4.2.</b> Les géométries optimisées des réactifs, des états de transition TSs et des produits du la synthèse des lactones selon la stratégie B, Les Longueurs en Å.	116
<b>Fig 4.3.</b> Calcul IRC pour tous les états de transition.	119
<b>Fig 4.4.</b> La carte isodensité du descripteur dual $\Delta f(r)$ calculé sur les TSs des benzolactones à 10, 11 et 12 chainons optimisées au niveau B3LYP/6-31G*.	125
<b>Fig 4.5.</b> Le spectre 2D HMBC du benzolactone.	122
<b>Fig 4.6.</b> La carte isodensité du descripteur dual $\Delta f(r)$ calculé sur les benzolactones à 10, 11 et 12 chainons optimisées au niveau B3LYP/6-31G*.	123
<b>Fig 4.7</b> Spectres d'absorptions UV-visible des composés P- <i>cis</i> -10, P- <i>trans</i> -10, P- <i>L</i> -10 et P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -10.	126
<b>Fig 4.8.</b> Spectres d'absorptions UV-visible des complexes P- <i>cis</i> -11, P- <i>trans</i> -11, P- <i>L</i> -11 et P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -11	127
<b>Fig 4.9.</b> Spectres d'absorptions UV-visible des composés P- <i>cis</i> -12, P- <i>trans</i> -12, P- <i>L</i> -12 et P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -12.	127
<b>Fig 4.10-a.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L</i> -10 qui sont responsables des transitions électroniques.	128
<b>Fig 4.10-b.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -10 qui sont responsables des transitions électroniques.	128
<b>Fig 4.11-a.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L</i> -11 qui sont responsables des transitions électroniques.	129
<b>Fig 4.11-b.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -11 qui sont responsables des transitions électroniques.	129
<b>Fig 4.12-a.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L</i> -12 qui sont responsables des transitions électroniques.	130
<b>Fig 4.12-b.</b> Représentation des orbitales du P- <i>L-CH<sub>3</sub></i> -12 qui sont responsables des transitions électroniques.	130

## LISTE DES SCHÉMAS

	<b>Page</b>
<b>Schéma a.</b> Les réactions de cycloaddition Diels-Alder.	10
<b>Schéma b.</b> Modes de cyclisation d'une réaction DAIM.	11
<b>Schéma c.</b> La cyclisation intramoléculaire d'hydroxy-acide ou lactonisation	11
<b>Schéma d.</b> Benzolactone	11
<b>Schéma 1.1.</b> Principe du calcul itératif de la méthode du champ auto-cohérent.	20
<b>Schéma 2.1.</b> Dérivées de l'énergie au 2 <sup>nd</sup> ordre.	40
<b>Schéma 2.2.</b> Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union.	49
<b>Schéma 2.3.</b> Direction du flux électronique pour les cas i) et ii).	50
<b>Schéma 2.4.</b> Fragmentation de la molécule M pour un processus DAIM.	51
<b>Schéma 3.1.</b> Synthèse des hétérocycles oxygénés de 10 à 12 chaînons.	60
<b>Schéma 3.2.</b> Diels Alder intramoléculaire des triènes.	62
<b>Schéma 3.3.</b> Fragmentation des molécules triènes pour un processus DAIM.	74
<b>Schéma 3.4.</b> Les coefficients des orbitales frontières pour les atomes qui se lient: HOMO (C2 et C5) et LUMO (C8 et C9) pour 10R.	84
<b>Schéma 4.1.</b>	108
<b>Schéma 4.2.</b>	108
<b>Schéma 4.3.</b> Réaction d'addition 1,4, stratégie A.	109
<b>Schéma 4.4.</b> Réaction d'addition 1,4, stratégie B.	111
<b>Schéma 4.5.</b> Lactonisation selon les deux stratégies A et B.	113



## LISTE DES TABLEAUX

	<b>Page</b>
<b>Tableau 3.1.</b> Variation des distances des liaisons formées à l'état de transition	63
<b>Tableau 3.2.</b> Ordre de liaison de Wiberg au niveau des structures de transition correspondent aux cyclisations de triène.	63
<b>Tableau 3.3.</b> La configuration absolue des quatre centres stéréogéniques selon la nomenclature de CIP.	64
<b>Tableau 3.4-a.</b> Énergie relative de tension du cycle à <i>Cis</i> -12P (kJ/mol).	65
<b>Tableau 3.4-b.</b> Énergie absolue de tension du cycle.	65
<b>Tableau 3.5-a.</b> Réactions Diels-Alder Intramoléculaires de cyclisation du triènes 10R, 11R et 12R: Enthalpie relative par rapport aux triènes 10R, 11R et 12R ( $\Delta_rH$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta_rG$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta_rS$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.	69
<b>Tableau 3.5-b.</b> Réactions Diels-Alder Intramoléculaires de cyclisation du triènes 10R, 11R et 12R: Enthalpie d'activation relative par rapport aux triènes 10R, 11R et 12R ( $\Delta H^\ddagger$ , kJ / mol), les enthalpies libres d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ , kJ / mol) et l'entropie d'activation ( $\Delta S^\ddagger$ , J / mol) calculées à 25°C et 1 atm aux points stationnaires.	71
<b>Tableau 3.6.</b> Les indices d'électrophilie globaux ( $\omega$ ), les indices de nucléophilie globaux (N).	74
<b>Tableau 3.7-a.</b> Indices de Fukui des fragments Diene et Dienophile des réactifs R10.	76
<b>Tableau 3.7-b.</b> Indices de Fukui des fragments Diene et Dienophile des réactifs R11.	77
<b>Tableau 3.7-c.</b> Indices de Fukui des fragments Diene et Dienophile des réactifs R12.	78
<b>Tableau 3.8.</b> Les indices d'électrophilie ( $\omega_F$ ) et les indices de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments sont en eV et l'indice de transférabilité.	79
<b>Tableau 3.9.</b> Les indices électrophilicité-nucléophilicité $\gamma_1$ , $\gamma_2$ et $\Delta\gamma_{12}$ en eV et le transfert	80

de charges dans l'état de transition.

<b>Tableau 3.10.</b> Les coefficients des orbitales frontières HOMO et LUMO.	81
<b>Tableau 3.11.</b> L'intégral du descripteur dual d'auto-interaction de TSs (kJ/mol).	85
<b>Tableau 3.12.</b> Energies Relatives <sup>a</sup> ( $\Delta E$ ) des Points Stationnaire Correspondant de Réaction Intramoléculaire Diels-Alder de triène.	92
<b>Tableau 4.1.</b> Les résultats expérimentaux de lactonisation selon la stratégie A.	110
<b>Tableau 4.2.</b> Les résultats expérimentaux de lactonisation selon la stratégie B.	112
<b>Tableau 4.3-a.</b> Réactions de cycloaddition intramoléculaire du R-L-10, R-L-11 et R-L-12: Enthalpie relative par rapport aux R-L-10, R-L-11 et R-L-12 ( $\Delta H$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta G$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta S$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.	117
<b>Tableau 4.3-b.</b> Réactions de cycloaddition intramoléculaire du R-L-CH <sub>3</sub> -10, R-L-CH <sub>3</sub> -11 et R-L-CH <sub>3</sub> -12: Enthalpie relative par rapport aux R-L-CH <sub>3</sub> -10, R-L-CH <sub>3</sub> -11 et R-L-CH <sub>3</sub> -12 ( $\Delta H$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta G$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta S$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.	118
<b>Tableau 4.4-a.</b> Configuration électronique de transition et forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les UV-Visible pour P-L-10, P-L-11 et P-L-12.	124
<b>Tableau 4.4-b.</b> Configuration électronique de transition et forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les UV-Visible pour P-L-CH <sub>3</sub> -10, P-L-CH <sub>3</sub> -11 et P-L-CH <sub>3</sub> -12.	125



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

A	Énergie de L' électroaffinité
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CGF	Contracted Gaussian Fonctions
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
D	Diène
DA	Diels-Alder
DAIM	Diels Alder Intra-Moléculaire
DCC	Dicyclohexyl carbodiimide
DMAP	N,N-diméthylaminopyridine
DFT	Density Functional Theory
Dp	Diènophile
F	Fragment (F = D ou Dp)
F <sub>HK</sub>	Fonctionnelle de Hohenberg-Kohn
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian
GTO	Gaussian Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
I	Énergie de première ionisation
IPCM	Isodensity Polarized Continuum Model
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LYP	Lee-Yang-Parr
NBO	Natural Bond Orbitals
NPA	Natural Population Analysis
OA	Orbitale Atomique

OM	Orbitale Moléculaire
P	Produits
PBE	Perdew, Burke et Ernzenhorf
PCM	Polarized Continuum Model
R	Réactifs
RHF	Restricted closed-shell Hartree-Fock
S	Mollesse
SCF	Self Consistent Field
SCIPCM	Self- Consistent Isodensity Polarized Continuum Model
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
SEP	Surface d'énergie potentielle
STO	Slater Type Orbital
TC	Transfert de Charge
TCE	Tetracyanoethylene
TS	Transition State
$T_{\omega}$ et $T_N$	Indices de transférabilité
UHF	Unrestricted open-shell Hartree-Fock
$\Delta G$	Enthalpie libre
$\Delta H$	Enthalpie
$\Delta S$	Entropie
$\rho$	Densité électronique
$\mu$	Potentiel chimique
$\eta$	Dureté chimique
$\omega$	Électrophilicité
$\chi$	Électronégativité

## Résumé :

*Les réactions Diels-Alder Intramoléculaires (DAIM) des triènes peuvent conduire à deux diastéréoisomères distincts, un stéréoisomère cis et un trans. L'expérience a montré une grande stéréosélectivité cis pour les composés à 10 chaînons (cis/trans = 70:30) et pas de sélectivité pour 11 et 12 chaînons. Des calculs DFT (B3LYP/6-31G\*) fournissent un aperçu des raisons de cette étrange stéréosélectivité. Le chemin de cyclisation vers le stéréoisomère trans est toujours thermodynamiquement favorisé quelle que soit la taille du système. La grande stéréosélectivité observée pour le composé à 10 chaînons est cinétiquement contrôlée par une concurrence entre les effets de tension de cycle et les effets électroniques à l'état de transition. La lactonisation est une autre stratégie de synthèse des hétérocycles moyens oxygénés comme des benzolactones à 10, 11 et 12 chaînons, la synthèse de ces composés est endothermique et cinétiquement elle est plus facile que la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons par la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.*

## Mots clés :

Diels–Alder Intramoléculaire (DAIM), , stéréo-isomère, lactonisation, DFT, réactivité.

**Abstract:**

*Intra-molecular Diels–Alder (IMDA) reactions of tethered trienes can furnish two distinct diastereoisomeric products, the cis (i.e., endo) stereoisomer and the trans (i.e., exo) stereoisomer. Experimental evidence shows a quite high cis stereoselectivity for 10-link compounds (cis/trans = 70:30), while 11- and 12-links compounds exhibit no particular selectivity. DFT (B3LYP/6-31G\*) computations provide useful insights into the origins of this amazing stereo-selectivity. The cyclization path towards trans stereo-isomer is always thermodynamically favored, whatever the size of the system. The high cis stereo-selectivity displayed by the 10-link system is kinetically controlled by a tug-of-war between ring strain and electronic effects in the transition structure. The dual descriptor of chemical reactivity, a conceptual DFT based descriptor designed to delineate electronic effects, has been used to unravel the stabilizing processes that take place at the TSs.*

*lactonization is another way can be synthesized the oxygenated medium-size heterocycles as benzolactones with 10, 11 and 12 links, the synthesis of these compounds is endothermic and kinetically it is easier than the synthesis of oxygenated medium-size heterocycles with 10, 11 and 12 links by the intramolecular Diels-Alder.*

**Key words:**

Intra-Molecular Diels–Alder (IMDA), stereoisomer, lactonization, DFT, reactivity.

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

.....

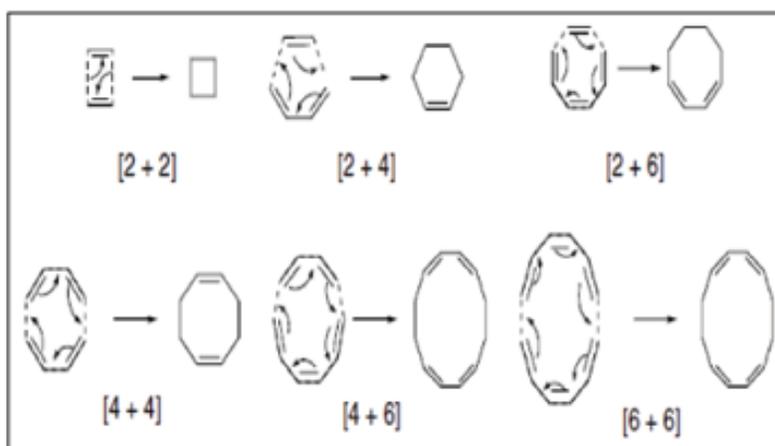
*Gay-Lussac*

*INTRODUCTIO  
N GÉNÉRALE*

### INTRODUCTION GÉNÉRALE

Un nombre important d'hétérocycles moyens (oxygéné, azoté, soufré etc...) est doué d'activité biologique et pharmaceutique<sup>1,2,3,4</sup>. Les hétérocycles moyens bien que moins représentés que leurs homologues à 5 et 6 chaînons constituent le squelette de base d'un certain nombre de produits naturels. Un certain nombre de drogues et d'analogues de drogue possèdent des cycles azotés ou oxygénés. Nous citerons à titre d'exemple la guanthédine qui est un agent hypertenseur, ou bien la laurencine qui est un inhibiteur du métabolisme de la pentobarbotone. La synthèse des hétérocycles moyens en général n'est pas un problème simple du point de vue thermodynamique, une stratégie générale de synthèse de ces cycles est aujourd'hui accessible avec l'utilisation des réactions de cycloaddition.

Les réactions de cycloaddition impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle. Elles peuvent être caractérisées en précisant le nombre d'électrons concernés pour chaque espèce<sup>2</sup> :



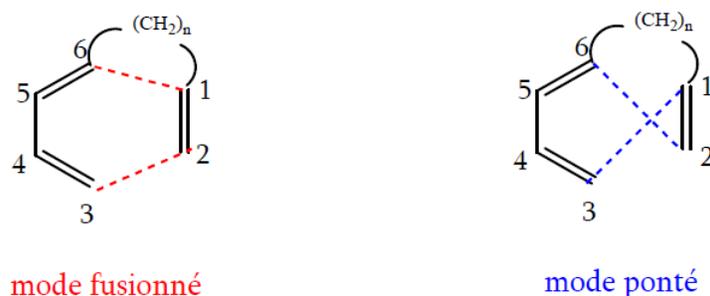
**Schéma a.** Les réactions de cycloaddition Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder (schéma. a) est le processus au cours duquel un diène conjugué et une molécule comportant une double ou triple liaison, appelé diénophile, réagissent pour former un cycle à six atomes comportant une insaturation, appelé cycloadduit de Diels-Alder.

Lorsque le Diène et le Diénophile sont attachés via une chaîne, la cycloaddition [4+2] est dite réaction de Diels-Alder intramoléculaire (DAIM), cette réaction n'a été signalée qu'à partir des années 60<sup>5</sup>. Les réactions DAIM se sont révélées très utiles dans la synthèse de plusieurs

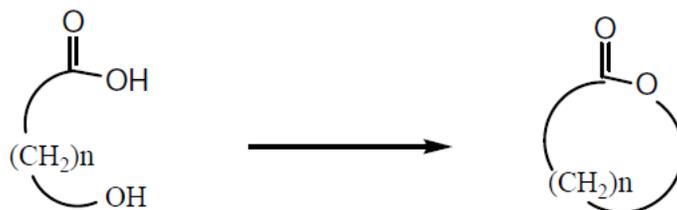
## Introduction générale.

composés polycycliques <sup>6</sup>. Ces réactions peuvent être utilisées comme outil puissant dans la synthèse organique<sup>7</sup>, et dans la construction de divers produits d'intérêt biologique, pharmacologique et industriel. Elles sont également utilisées comme une étape dans la synthèse totale de produits naturels <sup>8</sup>. Selon la position d'attachement du diène D avec le diénophile Dp, deux modes de cyclisation peuvent se présenter, si le diène et le diénophile sont attachés en C1-C6 et C2-C3, la réaction conduit au composé fusionné. Le produit ponté provient d'une cyclisation entre un diène et un diénophile attachés en C1-C3 et C2-C6 (schéma b).



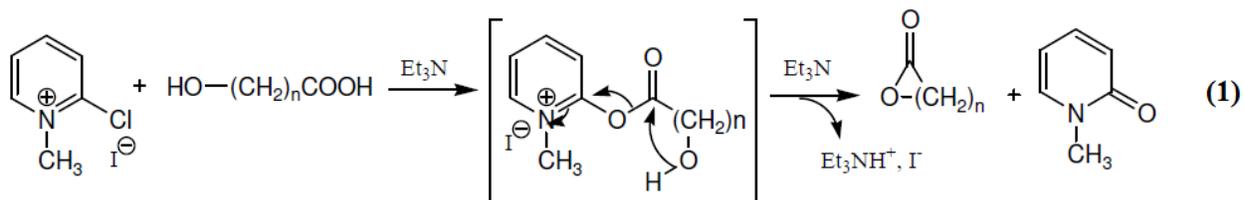
**Schéma b.** Modes de cyclisation d'une réaction DAIM.

La cyclisation intramoléculaire d'hydroxy-acide ou lactonisation (schéma c) est une autre stratégie de synthèse des hétérocycles oxygénés appelées les lactones, la fonction lactone est caractérisée par la présence d'un ester dans un cycle.



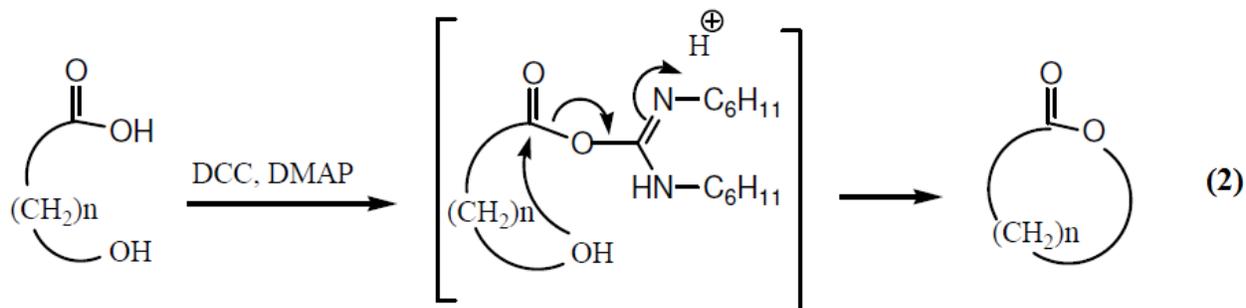
**Schéma c.** La cyclisation intramoléculaire d'hydroxy-acide ou lactonisation

Les méthodes de formation de ces composés ont été largement décrites pour accéder à des composés cibles. Parmi ces méthodes, Mukaiyama <sup>9,10</sup> a été la plus utilisée. Cette méthode consiste en l'addition lente d'un hydroxy-acide à un excès d'iodure de 1-méthyl-2-chloropyradinium et de triéthylamine dans l'acétonitrile au reflux (eq 1).



## Introduction générale.

La méthode de Keck<sup>11</sup> est la plus connue et probablement, très peu décrite pour la préparation de lactone de taille moyenne. Elle est en générale utilisée pour des estérifications difficiles. Les réactifs mis en jeu pour ce procédé sont le DCC (dicyclohexyl carbodiimide) et DMAP (N,N-diméthylaminopyridine) eq 2.



La famille des composés visés dans cette partie (schéma d) présente un système bicyclique intégrant un noyau aromatique et un cycle lactone ortho-condensé. Les benzolactones de 10 à 12 chaînons sont très peu décrites dans la littérature et c'est à partir de ce constat qu'il nous a semblé important de mettre au point une méthode d'accès à ces lactones.

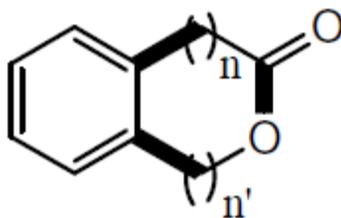


Schéma d. Benzolactone

Dans ce travail, on se propose d'élucider théoriquement la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons.

La synthèse de ces hétérocycles est basée sur des réactions de cycloaddition Diels-Alder intramoléculaire et la cyclisation intramoléculaire d'hydroxy-acide ou lactonisation.

Cette thèse est donc organisée de la manière suivante, le premier chapitre est dédié aux méthodes quantiques. Tous les modèles qui ont été utilisés dans ce travail y sont présentés.

Le second chapitre présente le cadre conceptuel de la DFT et son application à l'étude de la réactivité chimique.

## **Introduction générale.**

---

L'objectif du troisième chapitre est l'étude théorique du mécanisme réactionnel de la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons et les facteurs qui influencent la diastéréosélectivité des réactions de cycloaddition Diels-Alder intramoléculaire.

Dans le quatrième chapitre nous avons présenté les résultats théoriques obtenus pour la synthèse des benzolactones de taille moyenne de 10 à 12 chaînons à partir de la cyclisation intramoléculaire d'hydroxy-acide ou lactonisation.

Enfin, ce manuscrit se termine par quelques conclusions et perspectives.

### Références

- <sup>1</sup> Carey, F. A.; Sundberg, J. R. «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», *Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia*, **2007**.
- <sup>2</sup> Bruckner, R. «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», *Elsevier*, **2002**.
- <sup>3</sup> Southon, I. W.; Buckingham, J. (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», *Chapman & Hall, New York*, **1989**.
- <sup>4</sup> Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- <sup>5</sup> (a) Cram, D. J.; Knox, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2209.  
(b) Waasserman, H. H.; Douxaux, A. R. *Ibid.* **1962**, 84, 4611.  
(c) McBee, E. T.; Stoffer, J. O.; Braendin, H. P. *Ibid.* **1962**, 84, 4540.  
(d) Bilovic, D.; Strojanac, Z.; Hahn, V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2071.  
(e) House, H. O.; Cronin, T. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1061.  
(f) Klemm, L. H.; Lee, D. H.; Gopinath, K. W.; Klopfenstein, C.E. *Ibid.* **1966**, 31, 2376.
- <sup>6</sup> (a) Oppolzer, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 10.  
(b) Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem.Rev.* **1980**, 80, 63.  
(c) Ciganek, E. *Org. React.* **1984**, 32, 1.
- <sup>7</sup> (a) Ciganek, E. *Org. React.* **1984**, 19, 1-374.  
(b) Fallis, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 464-474.
- <sup>8</sup> (a) Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2983.  
(b) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
- <sup>9</sup> Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- <sup>10</sup> Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 707-808.
- <sup>11</sup> Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394-2395.

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

.....

*C.A. Coulson*

*Chapitre 1.*

*MÉTHODES  
QUANTIQUES*

### 1.1. Introduction

Les propriétés électroniques d'un système moléculaire sont maintenant calculables avec une très grande précision<sup>1</sup>. L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numériques des équations de la mécanique quantique permettent d'obtenir des résultats numériques très comparables à ceux mesurés lors des expériences. Il est possible d'avoir accès avec une très grande précision à l'ensemble des propriétés électroniques des systèmes chimiques et de calculer leurs variations le long des chemins de réaction. C'est ainsi qu'il est envisageable de réaliser des expériences dites " *in silico* " dans les quelles, les réactions chimiques sont simulées sur ordinateurs, et de pouvoir visualiser les réactifs, les produits, leur trajectoire d'approche, ou bien encore l'état de transition. Il est également possible de calculer les énergies des différentes formes moléculaires qui composent les chemins de réactions et ceci même dans le cas des états électroniques excités. Par conséquent, les surfaces d'énergie potentielle sont visualisables, et les énergies des états de transitions sont comparables, ce qui permet de calculer les différentes constantes de vitesse. Toutes les phases physico-chimiques sont accessibles aux études. A l'aide de méthodes dites de continuums polarisables, ou en incluant explicitement les molécules de solvant, les réactions chimiques des espèces dissoutes sont modélisables.

Il existe deux grandes théories quantiques qui donnent accès à de tels résultats. La première, et la plus ancienne, est basée sur l'équation de Schrödinger. L'équation de Schrödinger n'a pas de solutions analytiques, c'est pourquoi de nombreuses approximations ont été proposées pour résoudre numériquement cette équation. Certaines méthodes utilisent des résultats expérimentaux pour paramétrer les atomes, c'est pour cette raison qu'elles sont dites " *semi-empiriques* ". D'autres, au contraire, se basent sur l'application stricte des lois fondamentales de la physique, elles sont donc appelées méthodes " *ab initio* ". Dans toutes ces méthodes, la variable de base est la fonction d'onde monoélectronique. Néanmoins, le nombre de fonctions d'ondes à prendre en compte pour des systèmes étendus, rend son application coûteuse pour des molécules complexes. La fonctionnelle de la densité électronique (DFT) initiée par W. Kohn, dans les années 60, utilise la densité électronique comme variable de base. Quel que soit le système étudié, une seule densité électronique caractérise le système. Cette dernière théorie est donc plus pratique et plus rapide, ce qui entraîne la possibilité d'étudier plus facilement des systèmes complexes. La théorie de la fonctionnelle de la densité électronique acquiert donc naturellement une place de

plus en plus importante dans les publications théoriques <sup>2</sup>.

Ce chapitre a donc pour but de présenter ces deux grands modèles théoriques ainsi que les méthodes qui permettent d'extraire les propriétés électroniques du système.

### 1.2. Les méthodes ab initio

#### 1.2.1. Equations de Hartree-Fock

L'équation de Schrödinger <sup>3</sup> non relativiste décrivant la structure électronique d'une molécule dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer <sup>4</sup> c'est à dire à géométrie fixe, s'écrit:

$$H|\psi\rangle = E|\psi\rangle \quad (1.1)$$

L'hamiltonien total employé pour décrire le système est défini de la manière suivante (en unités atomiques):

$$H = \sum_{i=1}^N h(i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{I=1}^n \sum_{J \neq I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \quad (1.2)$$

$$h(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_I \frac{Z_I}{r_{iI}} \quad (1.3)$$

La valeur propre E de l'équation (1.1) correspond donc à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique T des électrons, l'énergie d'interaction  $U_{ne}$  entre les noyaux et les électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire  $U_{ee}$  et  $U_{nn}$ . Une solution exacte de l'équation (1.1) est impossible pour des systèmes polyélectroniques. Il est donc nécessaire de mettre en œuvre des procédures simplificatrices afin de rendre possible l'obtention d'une solution approchée.

Il est important de rappeler que le mouvement de chaque électron est corrélé avec celui de tous les autres. Afin de contourner cette difficulté, une première approximation consiste à ramener le problème à une seule particule se mouvant au sein d'un potentiel moyen causé par la présence de ces partenaires supposés fixes. Cette première simplification est appelée principe du champ auto-cohérent. La méthode dite de Hartree-Fock <sup>5,6</sup> tire avantage de cette simplification en l'appliquant aux électrons d'une molécule. Afin de tenir compte du principe d'antisymétrie qui impose à la fonction d'onde de changer de signe au cours de la permutation de deux

électrons, une bonne approximation de cette fonction d'onde est obtenue sous la forme d'un déterminant de Slater <sup>7</sup>. Ce déterminant est constitué de fonctions mono-électroniques appelées spin orbitales et s'applique aux systèmes à couches fermées, c'est-à-dire comportant un nombre pair d'électrons. Chaque spin orbitale est le produit d'une fonction spatiale  $\phi_i$  (orbitale) dépendant des coordonnées spatiales de l'électron et d'une fonction de spin pouvant prendre exclusivement deux valeurs opposées notées  $\alpha$  et  $\beta$ . La densité de spin étant nulle pour un système à couches fermées, le système est de ce fait symétrique par rapport à ces deux valeurs et il devient possible de décrire une paire d'électrons en fonction d'une même orbitale  $\phi_i$ . De cette manière, le déterminant polyélectronique associé au système est constitué de  $N/2$  orbitales  $\{\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_{N/2}\}$  et le principe d'exclusion de Pauli <sup>8</sup> est vérifié car deux spin orbitales du déterminant comportant la même fonction spatiale possèdent des fonctions de spins différentes. La fonction d'onde polyélectronique s'écrit donc:

$$\Psi(1, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1\alpha(1) & \phi_1\beta(1) & \dots & \phi_{n/2}\alpha(1) & \phi_{n/2}\beta(1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1\alpha(n) & \phi_1\beta(n) & \dots & \phi_{n/2}\alpha(n) & \phi_{n/2}\beta(n) \end{vmatrix} \quad (1.4)$$

Le formalisme permettant l'obtention d'une telle fonction d'onde est appelé Hartree-Fock Restreint (noté communément RHF).

La théorie de Hartree-Fock se base sur le principe variationnel <sup>9</sup> dont l'énoncé peut prendre la forme suivante :

" Pour toute fonction d'onde normalisée, antisymétrique  $\psi$ , la valeur de l'énergie attendue sera toujours supérieure à l'énergie de la fonction exacte  $\psi_0$  ou encore  $\langle \psi | H | \psi \rangle \geq E_0$  où  $E_0$  est la plus basse valeur propre associée à la fonction propre exacte  $|\psi_0\rangle$ . "

De cette manière, le déterminant de Slater optimal  $\Psi_{\text{HF}}$  est obtenu en minimisant le terme  $\langle \psi | H | \psi \rangle$ . A partir de la fonction d'onde définie en (1.4), on aboutit, pour les orbitales  $\phi_i$ , à des équations mono-électroniques de la forme:

$$f(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad (1.5)$$

$$f(1) = h(1) + V_{eff}(1) = h(1) + \sum_a^{N/2} 2J_a(1) - K_a(1) \quad (1.6)$$

L'indice 1 représente la position d'un électron et insiste sur le caractère mono-électronique des différents opérateurs. Le terme  $V_{eff}$ , de l'expression (1.6) représente le potentiel moyen dans lequel se déplace chaque électron. Il est constitué d'une somme d'opérateurs de Coulomb  $J_a$  et d'échange  $K_a$ , définis de la manière suivante:

$$J_a(1) = \int \frac{\phi_a^*(2)\phi_a(2)}{r_{12}} dr_2 \quad (1.7)$$

$$K_a(1)\phi_i(1) = \left[ \int \frac{\phi_a^*(2)\phi_i(2)}{r_{12}} dr \right] \phi_a(1)$$

Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de  $h$ ,  $J$  et  $K$ :

$$E^{RHF} = \langle \Psi_{HF} | H | \Psi_{HF} \rangle = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{i,j}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (1.8)$$

Les équations de Hartree-Fock (1.8) étant trop complexes pour permettre une résolution directe par des techniques d'analyse numérique, il est nécessaire d'effectuer une transformation supplémentaire plus adaptée à un traitement numérique. Pour ce faire, une nouvelle approximation consiste à exprimer les orbitales moléculaires (OM) comme des combinaisons linéaires de jeux prédéfinis de fonctions mono-électroniques ( $\chi_\mu$ ) (approximation LCAO). Ces fonctions de bases sont en général centrées sur le noyau des différents atomes de la molécule. Ainsi, les orbitales peuvent s'écrire sous la forme:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \chi_\mu \quad i=1, 2, \dots, K \quad (1.9)$$

Le calcul d'OM se ramène donc à la détermination des coefficients  $C_{\mu i}$ . Ainsi le déterminant de Slater, solution de l'équation à  $N$  électrons, est construit à partir des  $N/2$  orbitales de plus basses énergies. A partir de l'expression précédente, il est possible de réécrire l'équation (1.5) sous la forme:

$$\sum_v C_{vi} \int \chi_\mu^*(1) f(1) \chi_v(1) dr_1 = \varepsilon_i \sum_v C_{vi} \int \chi_\mu^*(1) \chi_v(1) dr_1 \quad (1.10)$$

On aboutit ainsi aux équations de Roothaan et Hall<sup>10,11</sup> qui s'écrivent comme suit:

$$\sum_{v=1}^K (F_{\mu v} - \varepsilon_i S_{\mu v}) C_{vi} = 0 \quad \mu = 1, 2, \dots, K \quad (1.11)$$

Avec comme définition de  $F_{\mu v}$  et  $S_{\mu v}$  :

$$F_{\mu v} = \int \chi_\mu^*(1) f(1) \chi_v(1) dr_1 \quad (1.12)$$

$$S_{\mu v} = \int \chi_\mu^*(1) \chi_v(1) dr_1 \quad (1.13)$$

La forme matricielle de l'expression (1.11) devient donc :

$$FC = SC\varepsilon \quad (1.14)$$

où  $\varepsilon$  est une matrice diagonale dont chaque élément représente l'énergie orbitale monoélectronique des OM,  $S$ , la matrice de recouvrement des orbitales et  $F$ , la matrice dite de Fock. La matrice  $C$ , quant à elle, est constituée des coefficients des orbitales moléculaires sur les fonctions de base. Finalement, pour plus de commodité, il est souvent nécessaire d'exprimer la fonction d'onde  $\Psi_{\text{HF}}$  par une matrice densité  $\mathbf{P}$ , définie de la manière suivante:

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad (1.15)$$

L'opérateur effectif mono-électronique de Fock (eq 1.12) peut donc s'écrire en fonction des éléments de la matrice densité et d'une nouvelle matrice  $\mathbf{H}^{\text{core}}$  représentant l'énergie d'un électron dans le champ des noyaux :

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} [(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu)] = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + G_{\mu\nu} \quad (1.16)$$

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int \chi_\mu^*(1) \chi_\nu(1) \frac{1}{r_{12}} \chi_\lambda^*(2) \chi_\sigma(2) dr_1 dr_2 \quad (1.17)$$

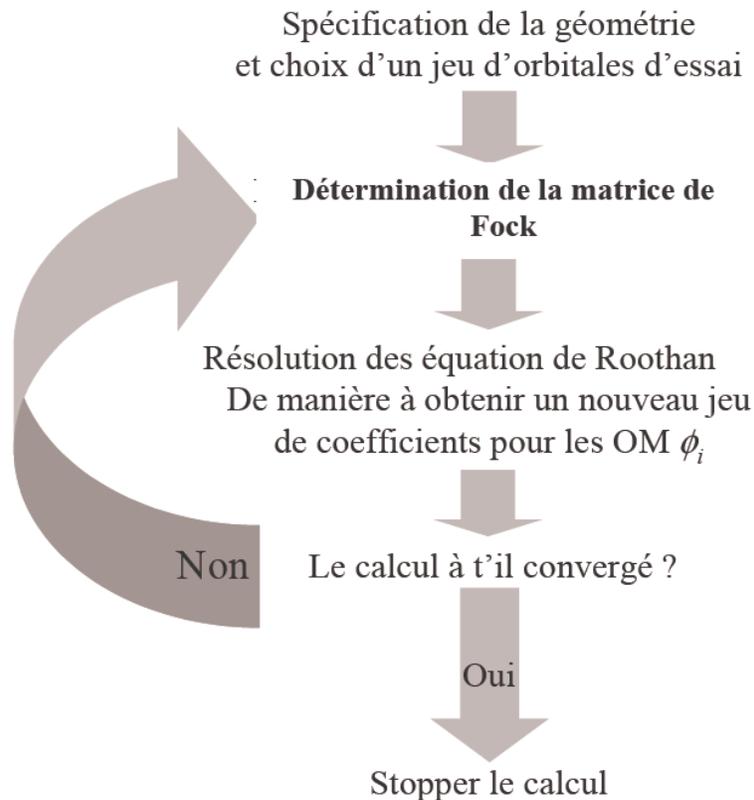
Pour résoudre l'équation (1.14), il faut l'écrire sous la forme d'une équation aux valeurs propres en l'exprimant dans une base orthonormée  $\{\chi_\mu\}$ . Dans ce cas, la matrice  $S$ , constituée

par les produits scalaires des fonctions de base, devient alors une matrice identité et l'équation peut s'écrire plus simplement dans la nouvelle base  $\{\chi_\mu\}$ :

$$F' C' = S C' \varepsilon \quad (1.18)$$

L'équation précédente représente un système de  $N/2$  équations aux valeurs propres dont les vecteurs propres sont les colonnes de la matrice  $C$  et les valeurs propres, les éléments de la matrice diagonale  $\varepsilon$ . Etant donné que la matrice  $F$  dépend des coefficients de la matrice  $C$ , le système d'équations ne peut être résolu directement et il devient nécessaire d'effectuer une résolution par itérations successives. Cette méthode est couramment appelée méthode du champ auto-cohérent *SCF* (de l'anglais Self-Consistent Field).

Le schéma de résolution générale peut se décrire de la manière suivante.



**Schéma 1.1.** Principe du calcul itératif de la méthode du champ auto-cohérent.

Au cours de la description de la méthode Hartree-Fock, nous nous sommes intéressés uniquement aux systèmes dits à couches fermées, c'est-à-dire, contenant un nombre pair d'électrons. Les systèmes à couches ouvertes nécessitent un traitement différent, les molécules

comportant à présent un nombre impair d'électrons. Il s'agit du formalisme Hartree-Fock non-restreint (UHF). Ainsi, toutes les orbitales ne sont pas doublement occupées et il n'est plus possible d'utiliser les spin-orbitales définies précédemment. Dans ce contexte, les électrons  $\alpha$  et  $\beta$  sont décrits par des orbitales moléculaires différentes:

$$\begin{aligned}\phi_i^\alpha &= \sum_{\mu} C_{\mu i}^\alpha \chi_{\mu} \\ \phi_i^\beta &= \sum_{\mu} C_{\mu i}^\beta \chi_{\mu}\end{aligned}\tag{1.19}$$

Les deux jeux de coefficients impliquent donc l'existence de deux matrices de Fock (et de leurs matrices densités associées). Ainsi, le résultat final correspond à deux jeux d'orbitales moléculaires, un pour les états électroniques  $\alpha$  et l'autre pour les états électroniques  $\beta$ .

### 1.2.2. Les fonctions de base

Les fonctions de base sont des fonctions spatiales qui doivent permettre de décrire la distribution électronique au sein d'un système moléculaire. Plus le nombre de fonctions de bases utilisées est important, meilleure sera la fonction d'onde polyélectronique obtenue par application du principe variationnel. Néanmoins, le temps d'obtention d'une solution par la méthode Hartree-Fock est proportionnel au nombre de fonctions de base à la puissance 4. Le choix du jeu de fonctions utilisées est donc le résultat d'un compromis entre rapidité de calcul et qualité du résultat.

En chimie moléculaire, deux grands types de fonctions de base sont utilisées : celles de type Slater <sup>12</sup> (STO pour Slater Type Orbital) et celles de type Gaussienne <sup>13</sup> (GTO pour Gaussian Type Orbital). Elles ont la forme suivante :

$$\text{STO} : \theta(\zeta, n, l, m; \vec{r} - \vec{R}_I, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp(-\zeta |\vec{r} - \vec{R}_I|) Y_{lm}(\theta, \phi)\tag{1.20}$$

$$\text{GTO} : \theta(\alpha, l, m, n; \vec{r} - \vec{R}_I, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp(-\alpha |\vec{r} - \vec{R}_I|^2) Y_{lm}(\theta, \phi)\tag{1.21}$$

Ces fonctions sont centrées sur un atome défini par sa position  $R_I$ , afin de pouvoir décrire le comportement d'une orbitale atomique. Si les fonctions de type Slater ont une forme correcte près et loin du noyau, ce n'est pas le cas des fonctions de type Gaussienne qui ont la mauvaise forme au voisinage du noyau et décroissent trop rapidement lorsqu'on s'en éloigne. Néanmoins l'utilisation des GTO est plus répandue que celle des STO car le produit de deux fonctions

gaussiennes est une fonction gaussienne intégrable et dérivable analytiquement alors que celui de deux fonctions de type Slater ne peut être intégré que numériquement.

Dans le cas des GTO, pour obtenir des fonctions de base de meilleure qualité, chaque fonction est construite par combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes primitives de façon à obtenir ce que l'on appelle une contraction de fonctions gaussiennes (CGF) :

$$\theta_k(\vec{r} - \vec{R}_I) = P(l, n, m; \vec{r} - \vec{R}_I) \sum_{j=1}^L d_{jk} \exp\left(-\alpha_{jk} |\vec{r} - \vec{R}_I|^2\right) \quad (1.22)$$

où  $L$  est la longueur de la contraction, les  $d_{jk}$  sont les coefficients de contraction et les  $\alpha_{jk}$  sont les exposants des gaussiennes primitives.

Les différents coefficients et paramètres nécessaires à l'expression des CGF sont fixes et permettent de définir une base de fonctions. Il existe un certain nombre de bases standard optimisées afin de permettre la description des structures électroniques. La principale difficulté réside dans le choix d'une base suffisamment étendue pour permettre une bonne description des systèmes d'intérêt dans la limite des ressources informatiques disponibles.

Selon le nombre de CGF utilisées pour décrire les orbitales atomiques d'un atome, on distingue différentes classes de bases :

- Les bases minimales : Elles ne comportent qu'une seule contraction par orbitale atomique. Ainsi, pour l'atome de carbone, une base minimale est composée d'une seule contraction de gaussiennes pour chaque orbitale atomique, à savoir 1s, 2s et 2px, 2py, 2pz.
- Les bases double- $\xi$  (ou triple- $\xi$ , quadruple- $\xi$  quintuple- $\xi$ , ...) : Elles sont construites à partir de 2 (ou 3, 4, 5, ...) contractions de fonctions gaussiennes par orbitale atomique, ceci permettant de décrire la fonction d'onde avec plus de souplesse et de précision. Par exemple, pour l'atome de carbone, une base double- $\xi$  contient deux contractions de fonctions gaussiennes pour représenter chaque orbitale atomique, qui sont désignées par 1s, 1s', 2s, 2s', 2px, 2px', 2py, 2py', 2pz et 2pz'.
- Les bases dites «split-valence» : Elles utilisent une seule contraction de gaussienne pour décrire les niveaux de cœur mais augmentent ce nombre pour décrire les niveaux de valence. Ainsi pour l'atome de carbone, la base de Pople<sup>14</sup> notée 6-311G, qui est une base split-valence triple- $\xi$  utilise une seule contraction de gaussiennes pour décrire l'orbitale atomique 1s (le chiffre 6 indique qu'il s'agit d'une contraction de 6

gaussiennes), et 3 contractions pour décrire les orbitales 2s et 2p : 2s, 2s', 2s'', 2px, 2px', 2px'', 2py, 2py', 2py'', 2pz, 2pz' et 2pz'' (les chiffres 3, 1 et 1 indiquent que parmi ces trois contractions, il y en a une de 3 gaussiennes et deux d'une seule gaussienne).

Des fonctions supplémentaires peuvent être ajoutées aux bases standard afin d'en améliorer la qualité parmi lesquelles les fonctions de polarisation et les fonctions diffuses. Les premières correspondent à des orbitales de moments angulaires élevés pour permettre de rendre compte du caractère anisotrope de la densité électronique autour des noyaux dans une molécule. Par exemple l'ajout de fonctions de symétrie p permet de polariser des fonctions de symétrie s, et de fonctions de symétrie d de polariser des fonctions de symétrie p. Les secondes utilisent de petits coefficients dans les gaussiennes pour permettre de décrire la présence d'une densité électronique loin des noyaux. Leur utilisation est particulièrement recommandée pour décrire la structure électronique des anions ou de molécules faiblement liées.

### 1.2.3. Les limites de la méthode Hartree-Fock

La méthode Hartree-Fock est connue pour son incapacité à décrire correctement l'énergie de dissociation de la molécule de dihydrogène en deux atomes d'hydrogène. Ceci est dû au fait qu'elle ne prend en compte que très peu la corrélation électronique, et ceci pour deux raisons principales :

- d'une part, en imposant que la fonction d'onde électronique soit un mono déterminant de Slater alors que dans le cas de niveaux dégénérés, plusieurs déterminants peuvent avoir des énergies comparables et avoir une contribution du même ordre à la fonction d'onde électronique (corrélation statique).
- d'autre part en traitant la répulsion électronique comme l'effet moyen ressenti par un électron du à la présence des N-1 autres alors qu'il s'agit d'interactions électrostatiques instantanées entre un électron et les autres (corrélation dynamique).

### 1.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Au cours de ce travail, tous les systèmes moléculaires étudiés ont été modélisés en faisant appel à la théorie de la fonctionnelle de la densité. C'est en effet une méthode de chimie quantique qui jouit d'une très grande popularité. Elle est très proche de la méthode Hartree-Fock dans le sens où il s'agit également d'une méthode monodéterminantale. Néanmoins, elle s'en écarte au sens où elle propose un bien meilleur traitement de la corrélation électronique.

### 1.3.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn

#### 1.3.1.1. Modèles de Thomas-Fermi et de Thomas-Fermi-Dirac

On peut considérer que la théorie de la fonctionnelle de la densité prend sa source dans le modèle de l'atome élaboré par Thomas et Fermi dans les années 1920<sup>15,16,17,18</sup> et complété dans les années 1930 par Dirac<sup>19</sup>, dans lequel le nuage électronique d'un atome est modélisé par un gaz uniforme d'électrons indépendants. L'originalité du modèle vient du fait qu'il ne s'appuie pas sur une fonction d'onde mais que par des considérations de physique statistique, il permet d'exprimer l'énergie cinétique des électrons ( $T_{TF}$ ) ainsi que l'énergie d'échange ( $K_D$ ) comme des fonctionnelles de la densité électronique  $\rho$ .

$$T_{TF}[\rho] = C_F \int \rho^{5/3}(\vec{r}) d\vec{r} ; C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (1.23)$$

$$K_D[\rho] = C_x \int \rho^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r} ; C_x = \frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (1.24)$$

#### 1.3.1.2. Premier théorème de Hohenberg-Kohn

Si l'on s'en réfère à la section précédente de ce chapitre, et à l'écriture de l'hamiltonien moléculaire, il en ressort que l'état fondamental d'un système moléculaire est entièrement déterminé par le nombre d'électrons  $N$  qu'il possède, ainsi que par le potentiel électrostatique créé en chaque point de l'espace par l'ensemble des noyaux qui le constitue. Ce potentiel, qui est appelé «potentiel externe» sera noté  $v$  dans la suite de ce chapitre.

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn<sup>20</sup> (1964), qui se démontre aisément par l'absurde, affirme :

*Soit un système moléculaire dont l'état fondamental n'est pas dégénéré.*

*Alors le potentiel externe  $v$  auquel sont soumis les électrons du système moléculaire est*

*détermine à une constante additive près par la densité électronique  $\rho_0$  de l'état fondamental.*

Or le nombre d'électrons  $N$  du système moléculaire est lui aussi complètement déterminé par la densité électronique  $\rho_0$  de l'état fondamental selon :

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (1.25)$$

A ce titre, la densité électronique de l'état fondamental joue le même rôle que la fonction d'onde électronique dans les méthodes basées sur la fonction d'onde, au sens ou à partir de sa

connaissance il est possible d'obtenir les propriétés électroniques d'un système quelconque. En particulier l'énergie électronique à l'état fondamental doit pouvoir s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique. Ce sont les fondements modernes de la DFT.

### 1.3.1.3. Deuxième théorème de Hohenberg-Kohn

Compte-tenu de ce qui précède, si l'on se place dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie électronique ( $E_{elec}^v$ ) de l'état fondamental doit pouvoir s'exprimer de la façon suivante :

$$E_{elec}^v[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] + U_{ne}[\rho_0] + U_{nn} \quad (1.26)$$

avec  $\rho_0$  la densité électronique à l'état fondamental

$T_e$  l'énergie cinétique des électrons,

$U_{ee}$  l'énergie potentielle de répulsion entre les électrons,

$U_{ne}$  l'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons,

et  $U_{nn}$  l'énergie potentielle de répulsion entre les noyaux, constante.

L'énergie potentielle d'attraction entre les noyaux et les électrons s'exprime aisément comme une fonctionnelle de la densité :

$$U_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (1.27)$$

de sorte qu'il est courant d'utiliser l'expression suivante pour l'énergie électronique :

$$E_{elec}^v[\rho_0] = F_{HK}[\rho_0] + \int \rho_0(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} + U_{nn} \quad (1.28)$$

$$\text{avec } F_{HK}[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] \quad (1.29)$$

La fonctionnelle  $F_{HK}$ , que l'on appelle fonctionnelle de Hohenberg-Kohn, ne dépend pas du potentiel externe  $v$  créé par les noyaux atomiques et est en ce sens une «fonctionnelle universelle» de la densité électronique.

Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn <sup>18</sup> (1964) indique qu'il est possible d'obtenir la densité électronique d'un système moléculaire à l'état fondamental en s'appuyant sur le principe variationnel :

*Soit un système moléculaire à  $N$  électrons où ces derniers sont soumis à un potentiel externe  $v$  constant.*

*Soit  $E_0$  l'énergie électronique de ce système à l'état fondamental.*

*Supposons que cet état fondamental ne soit pas dégénéré.*

$$\text{Alors } \forall \tilde{\rho} \text{ tq } \begin{cases} \nabla \tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0 \\ \int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N \end{cases}, E_0 \leq E_{elec}^v[\tilde{\rho}] \quad (1.30)$$

### 1.3.2. Équation fondamentale de la DFT

Pour trouver la densité électronique de l'état fondamental, il faut donc minimiser l'énergie électronique avec la contrainte de N-représentabilité pour la densité électronique. Cette contrainte peut se traduire par :

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N = 0 \quad (1.31)$$

La méthode des multiplicateurs de Lagrange permet d'en tenir compte. L'équation à résoudre est alors la suivante :

$$\delta \left\{ E_{elec}^v[\rho] - \mu \left[ \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (1.32)$$

où  $\mu$  est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte (1.31)

L'équation (1.30) conduit directement à l'équation fondamentale de la DFT :

$$\mu = \frac{\delta E_{elec}^v[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = v(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (1.33)$$

### 1.3.3. L'approche Kohn-Sham

D'après l'équation fondamentale de la DFT (1.31), la résolution du problème électronique est étroitement liée à l'évaluation de la fonctionnelle universelle de Hohenberg-Kohn  $F_{HK}$ .

Malheureusement, on ne lui connaît aucune expression «analytique» exacte exploitable en pratique. En 1965, Kohn et Sham<sup>21</sup> ont cependant proposé une méthode qui porte aujourd'hui leur nom permettant d'évaluer en grande partie cette fonctionnelle.

Rappelons que  $F_{HK}$  se compose d'une composante énergie cinétique des électrons  $T_e$  et d'une composante énergie potentielle de répulsion inter-électronique  $U_{ee}$ .

La clé de la méthode Kohn-Sham réside dans le fait que l'énergie cinétique  $T_e[\rho]$  des électrons d'un système moléculaire peut être évaluée à partir de l'énergie cinétique  $T_c[\rho]$  des électrons d'un système moléculaire fictif ayant la même densité électronique que le système réel, mais dans lequel les électrons n'interagissent pas entre eux.

### 1.3.4. Cas d'un système moléculaire sans interaction inter-électronique

Le problème électronique d'un système moléculaire hypothétique où les électrons n'interagiraient pas entre eux est soluble de manière exacte par la méthode Hartree-Fock puisqu'il n'y a pas de corrélation électronique à prendre en compte.

A partir des spin-orbitales  $\chi_i$  obtenues, la densité électronique et l'énergie cinétique  $T_s[\rho]$  du système sans interaction sont données respectivement par :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_{\sigma} |\chi_i(\vec{r}, \sigma)|^2 \quad (1.34)$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | -\frac{1}{2} \Delta | \chi_i \rangle \quad (1.35)$$

Si le système hypothétique sans interaction a une densité électronique à l'état fondamental égale à celle du système réel, cela signifie que les électrons du système sans interaction sont soumis à un potentiel externe  $v_s$  différent du potentiel externe réel  $v$ .

L'équation fondamentale de la DFT s'écrit alors :

$$\mu = v_s(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (1.36)$$

### 1.3.5. Équations de Kohn-Sham

Pour le système réel, d'après l'équation (1.29),

$$F_{HK}[\rho_0] = T_e[\rho_0] + U_{ee}[\rho_0] \quad (1.29)$$

que l'on peut réécrire comme :

$$F_{HK}[\rho_0] = T_s[\rho_0] + J[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0] \quad (1.37)$$

avec :

$$E_{xc}[\rho_0] = \{T_e[\rho_0] - T_s[\rho_0]\} + \{U_{ee}[\rho_0] - J[\rho_0]\} \quad (1.38)$$

$J[\rho]$  est la partie classique de l'énergie potentielle de répulsion inter-électronique, que l'on sait exprimer comme une fonctionnelle de la densité électronique :

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int d\vec{r} \int d\vec{r}' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (1.39)$$

$E_{xc}[\rho]$  est appelée énergie d'échange corrélation et rend compte de la différence entre l'énergie cinétique des électrons dans le système réel et dans le système sans interaction, ainsi que de la partie non classique de l'énergie potentielle de répulsion inter-électronique.

L'équation (1.38) présente l'avantage, du point de vue formel, de regrouper tout ce qui est inconnu dans le terme  $E_{xc}[\rho]$ .

Pour le système réel, l'équation fondamentale de la DFT peut donc s'écrire :

$$\mu = v_{eff}(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (1.40)$$

$$\text{avec } v_{eff}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}) \quad (\text{potentiel effectif de Kohn-Sham}) \quad (1.41)$$

$$\text{et } v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{potentiel d'échange-corrélation}) \quad (1.42)$$

On remarque une certaine analogie entre les équations (1.36) et (1.40) de laquelle il ressort que pour résoudre le problème électronique du système réel, il suffit de résoudre par la méthode Hartree-Fock le problème électronique d'un système sans interaction où les électrons sont soumis au potentiel effectif de Kohn-Sham  $v_{eff}$ .

Les équations aux valeurs propres à résoudre sont les suivantes :

$$h_{KS}(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i \chi_i(1) \quad (1.43)$$

$$\text{avec } h_{KS}(1) = -\frac{1}{2} \Delta_i + v_{eff}(\vec{r}) \quad \text{l'opérateur de Kohn-Sham} \quad (1.44)$$

Ce sont les équations de Kohn-Sham, qui correspondent en fait aux équations canoniques de Hartree-Fock (1.7) dans les quelles les opérateurs de Coulomb et d'échange sont nuls, et où le potentiel externe auquel sont soumis les électrons a été remplacé par le potentiel effectif de Kohn-Sham. Les fonctions propres sont appelées spin-orbitales Kohn-Sham et les valeurs propres correspondent à leurs énergies respectives. Il faut bien comprendre que l'introduction de spin-orbitales en DFT n'est pas une nécessité théorique mais bien une nécessité pratique.

On peut voir à travers l'équation (1.41) que le potentiel effectif  $v_{eff}$  qui sert à construire l'hamiltonien  $h_{KS}$  dépend de la densité électronique et donc des fonctions propres des équations de Kohn-Sham. Comme la méthode Hartree-Fock, la méthode Kohn-Sham nécessite donc une résolution par itération de type SCF.

Une fois la convergence atteinte, l'énergie électronique est donnée par :

$$E_{elec}^v = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(\vec{r})\rho_0(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho_0] - \int v_{xc}(\vec{r})\rho_0(\vec{r})d\vec{r} + U_{nn} \quad (1.45)$$

On retiendra que de manière générale, la procédure de résolution présente de nombreuses analogies avec la méthode Hartree-Fock. Ainsi, dans la méthode Kohn-Sham, les spin-orbitales sont aussi exprimées comme le produit d'une orbitale spatiale et d'une fonction de spin, et les orbitales spatiales comme une combinaison linéaire de fonctions de base. Enfin, un formalisme restreint (RKS) et un formalisme non-restreint (UKS) de la méthode Kohn-Sham ont aussi été développés.

### 1.3.6. Approximations du potentiel d'échange-corrélation

A l'inverse de la méthode Hartree-Fock, la méthode Kohn-Sham est formellement exacte. Elle permet d'introduire toute la corrélation électronique dans l'énergie d'échange-corrélation. Le problème central de la DFT vient du fait qu'aucune expression analytique exacte n'est connue pour  $E_{xc}$ . Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approchées. Différents types d'approximations sont utilisés, conduisant à différentes classes de fonctionnelles d'échange-corrélation.

### 1.3.7. Approximation locale de la densité

La plus simple des approximations est l'approximation locale de la densité (LDA), remplacée par l'approximation locale de la densité de spin (LSDA) dans le cas de systèmes moléculaires à couche ouverte. Elle consiste à considérer que localement, la densité électronique peut être traitée comme un gaz homogène d'électrons. On distingue la contribution à  $E_{XC}^{LDA}$  due à l'échange ( $E_X^{LDA}$ ) et celle due à la corrélation ( $E_C^{LDA}$ ).

Pour la première, une expression exacte est connue, que l'on doit à Dirac <sup>22</sup>.

$$\varepsilon_x^{LDA} = -C_x \rho^{1/3}; C_x = \frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (1.46)$$

$$\text{avec } E_x^{LDA} = \int \varepsilon_x^{LDA}[\rho] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (1.47)$$

Son équivalent en LSDA est le résultat du travail de Slater <sup>23</sup> :

$$E_x^{LSDA} = -2^{1/3} C_x \int (\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}) d\vec{r}; C_x = \frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (1.48)$$

avec  $\rho_\alpha$  et  $\rho_\beta$  les densités d'électrons  $\alpha$  et  $\beta$

Pour l'énergie de corrélation, c'est l'expression approchée déterminée par Vosko, Wilk et Nusair <sup>24</sup> par exploitation de résultats de calculs Monte Carlo quantiques très précis sur le gaz uniforme d'électrons qui est la plus utilisée.

Bien entendu, l'approximation LDA ne peut donner de bons résultats qu'à la condition que la densité électronique varie lentement. Elle donne cependant de meilleurs résultats que ce qu'on pouvait attendre grâce à une compensation systématique d'erreurs. En effet, l'approximation LDA conduit à une sous-estimation de  $E_x$  et à une surestimation de  $E_c$ . De manière générale, on considère cependant que les méthodes LDA conduisent à une surestimation des énergies de liaisons et à une sous-estimation des barrières d'activation.

### 1.3.8. Approximation GGA

Afin de mieux tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, le gradient de cette dernière peut être introduit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles GGA pour *Generalized Gradient Approximation* et s'écrivent selon la forme suivante :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho) d\vec{r} \quad (1.49)$$

Comme pour l'approximation LDA, les contributions d'échange et de corrélation sont généralement traitées séparément.

En ce qui concerne l'échange, la fonctionnelle proposée par Becke en 1988 <sup>25</sup> (B88) est sans nul doute la plus populaire. Elle s'écrit comme une correction de l'énergie d'échange LDA qui permet d'avoir le bon comportement asymptotique.

Pour la corrélation, de nombreuses fonctionnelles GGA ont été mises au point, parmi lesquelles celle de Lee, Yang et Parr (LYP) <sup>26</sup> où encore celle de Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) <sup>27</sup> pour n'en citer que deux. La première s'exprime en fonction de paramètres qu'il faut ajuster à des données empiriques sur l'atome d'hélium, tandis que la seconde s'exprime en fonction de paramètres issus de considérations physiques. C'est sans doute la raison pour laquelle PBE est réputée moins performante que LYP pour décrire de petites molécules mais meilleure pour décrire des solides.

De manière générale on peut considérer que les fonctionnelles de la classe GGA permettent d'obtenir de bien meilleurs résultats que celles de la classe LDA. En particulier elles permettent

de décrire relativement correctement les systèmes mettant en jeu des liaisons hydrogène. Par contre, elles décrivent très mal les complexes de Van der Waals.

On peut améliorer les fonctionnelles GGA en faisant également intervenir le Laplacien de la densité électronique et la densité d'énergie cinétique  $t$  (obtenue à partir des orbitales Kohn-Sham) dans l'énergie d'échange-corrélation. On obtient alors des fonctionnelles dites méta-GGA.

$$t(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N |\nabla \chi_i(\vec{r})|^2 \quad (1.50)$$

$$E_{xc}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho, \Delta \rho, t) d\vec{r} \quad (1.51)$$

### 1.3.9. Les fonctionnelles hybrides

Afin d'améliorer encore les fonctionnelles d'énergie d'échange-corrélation, la façon de les construire a été complètement modifiée pour donner naissance à une nouvelle classe de fonctionnelles qui expriment l'énergie d'échange comme une fraction de l'énergie d'échange exacte (qui peut être obtenue par la méthode Hartree-Fock à condition de remplacer les spin-orbitales HF par les spin-orbitales KS), et une fraction d'énergie d'échange DFT, d'où le nom qui leur a été donné de fonctionnelles hybrides. Un tel mélange trouve sa justification dans la théorie de la connexion adiabatique<sup>28,29,30</sup>, d'après laquelle l'énergie d'échange-corrélation peut s'écrire comme :

$$E_{xc}[\rho] = \int_0^1 (U_{ee}^\lambda[\rho] - J^\lambda[\rho]) d\lambda \quad (1.52)$$

où  $\lambda$  est appelé paramètre de couplage.

Lorsque  $\lambda = 0$ , il n'y a pas d'interaction entre les électrons du système et l'énergie d'échange-corrélation se résume à l'énergie d'échange. Lorsque  $\lambda = 1$ , les électrons du système interagissent complètement entre eux.

En première approximation, on peut considérer que l'énergie d'échange-corrélation dépend linéairement du paramètre de couplage  $\lambda$ . De nombreuses fonctionnelles ont ainsi été développées, en ajustant le paramètre  $\lambda$  de façon semi-empirique.

La plus utilisée actuellement est incontestablement la fonctionnelle B3LYP<sup>31,32,25,26</sup>, utilisée dans ce travail, et définie de la façon suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exact} + b\Delta E_x^{B88} + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (1.53)$$

où les paramètres a, b et c sont à ajuster par rapport à des données expérimentales.

Toutefois, la DFT ne décrit pas correctement les systèmes multi-configurationnels et les interactions faibles (Van der Waals, interactions  $\pi-\pi$  ...).

Pour inclure le traitement des interactions non covalentes, diverses fonctionnelles de type hybride méta-GGA ont été développées et récemment implémentées dans les codes de calcul, telles les fonctionnelles de Zhao et Truhlar M05<sup>33</sup>, M06<sup>34</sup>, M08<sup>35</sup> et celles de Head-Gordon de type wB97<sup>36</sup> et ses dérivées.

### 1.4. Traitement de la solvation

Dans tout ce qui a été décrit jusqu'à présent, l'énergie et la structure électronique d'un système moléculaire sont déterminées dans le vide puisqu'aucune interaction autre qu'interne au système n'a été prise en compte. Or dans la réalité, les molécules sont rarement isolées mais plutôt en interaction avec des molécules de solvant ou autres avec lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie. En particulier, la nature du solvant (cela a pu être observé expérimentalement à maintes reprises) peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. En d'autres termes, la solvation peut modifier de façon considérable la topologie de la surface d'énergie potentielle. Pour tenir compte de la présence d'un solvant, deux stratégies peuvent être adoptées : soit des molécules de solvant sont explicitement incluses dans le système moléculaire à modéliser, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique<sup>37,38</sup>. Dans ce dernier cas, différents modèles ont été élaborés.

#### 1.4.1. Généralités sur les modèles de solvation par un continuum diélectrique

Ces modèles modélisent tous la solvation de la même façon :

1. Une cavité est créée dans un continuum diélectrique.
2. Le système moléculaire à solvater est placé dans cette cavité.

De cette façon, l'enthalpie libre de solvation peut s'écrire comme la somme de trois termes :

$$\Delta G_{\text{solvation}} = \Delta G_{\text{cavité}} + \Delta G_{\text{dispersion / répulsion}} + \Delta G_{\text{électrostatique}} \quad (1.54)$$

où  $\Delta G_{\text{cavité}}$  est la variation d'enthalpie libre due à la formation de la cavité en 1.

$\Delta G_{dispersion\ répulsion}$  est la variation d'enthalpie libre due à l'établissement d'interactions de dispersion et de répulsion entre le continuum et le système en 2.

Enfin  $\Delta G_{électrostatique}$  traduit le fait que la distribution de charges du système polarise le continuum, ce qui a tendance en retour à produire une stabilisation électrostatique du système.

La façon dont est définie la cavité et dont est calculée la contribution électrostatique donne lieu à différentes classes de modèles. Ainsi on trouve des modèles où la cavité a une forme géométrique simple (sphérique ou ellipsoïdale) et d'autres où elle a une forme semblable à celle du système moléculaire. Quant à la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation elle peut être calculée à partir de la distribution de charges du système dans le vide ou à partir de la distribution de charges dans le solvant.

### 1.4.2. Quelques modèles particuliers :

#### 1.4.2.1. Les méthodes de Poisson-Boltzmann :

Les méthodes de Poisson-Boltzmann définissent autour du système une surface accessible au solvant à partir des rayons de Van der Waals de chaque atome du système. Ceci permet de définir la cavité. Le lien entre la constante diélectrique  $\epsilon$  du continuum, la distribution de charge  $\rho(r)$  du système, et le potentiel électrostatique  $\Phi(r)$  auquel il est soumis est donné par l'équation de Poisson :

$$\Delta\phi(\vec{r}) = -\frac{4\pi}{\epsilon}\rho(\vec{r}) \quad (1.55)$$

La résolution numérique de cette équation différentielle fournit alors la valeur du potentiel électrostatique en chaque point de l'espace.

La contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation est ainsi donnée par :

$$\Delta G_{électrostatique} = \frac{1}{2} \int \rho(\vec{r})\phi_{reaction}(\vec{r})d\vec{r} \quad (1.56)$$

$$\text{avec } \phi_{reaction} = \phi_{solvant} - \phi_{vide} \quad (1.57)$$

où  $\phi_{solvant}$  est le potentiel électrostatique en présence du solvant ( $\epsilon = \epsilon_{solvant}$ ) alors que  $\phi_{vide}$  est le potentiel électrostatique dans le vide ( $\epsilon = \epsilon_{vide} = 1$ ).

La résolution numérique de l'équation de Poisson peut selon la taille du système à solvater s'avérer trop coûteuse en ressources informatiques et incompatible avec une optimisation de

géométrie. Dans ce cas la, on préférera faire appel à un modèle de solvation permettant une résolution analytique de l'équation de Poisson.

### 1.4.2.2. Les modèles de Born, Onsager et Kirkwood :

Pour permettre une résolution analytique de l'équation de Poisson, la cavité doit avoir une forme simple. Dans les trois modèles de Born<sup>39</sup>, Onsager<sup>40</sup> et Kirkwood<sup>41</sup>, il s'agit d'une sphère. C'est la façon de modéliser la distribution de charges dans le système qui diffère selon le modèle. Ainsi dans le modèle de Born il s'agit d'une charge nette, dans le modèle d'Onsager d'un moment dipolaire, et dans celui de Kirkwood d'une somme de multipôles.

Des formes très simples sont alors obtenues pour la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation, mais qui donnent de très mauvais résultats quantitatifs. Pour obtenir de meilleurs résultats, il est nécessaire de tenir compte de la séparation de charge au sein même du système à solvater.

### 1.4.2.3. Les modèles SCRF :

L'origine de la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation vient de ce que les moments électriques dans le système induisent des charges dans le solvant qui modifient à leur tour les moments électriques du système. Pour pouvoir décrire correctement la distribution de charges dans le système solvate, il est donc nécessaire de procéder par itération à partir de la distribution de charges dans le vide. Les méthodes basées sur ce schéma sont appelées les méthodes SCRF pour *Self-Consistent Reaction Field*.

Dans ces méthodes, la fonction d'onde électronique du système est déterminée à partir d'un hamiltonien électronique modifié par addition d'un terme électrostatique  $\phi_\sigma$  du à la présence de charges surfaciques  $\sigma_s(r_s)$  à l'interface entre le système et le solvant.

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}_0 + \phi_\sigma \quad (1.58)$$

$$\text{avec } \phi_\sigma(\vec{r}) = \int \frac{\sigma_s(\vec{r}_s)}{|\vec{r} - \vec{r}_s|} d\vec{r}_s \quad (1.59)$$

où  $\hat{H}$  est l'hamiltonien électronique dans le vide.

Les charges surfaciques sont déterminées à partir du potentiel électrostatique, qui est lui-même déterminé à partir de densité électronique du système selon l'équation de Poisson.

$$4\pi\epsilon\sigma(\vec{r}_s) = (\epsilon - 1)\nabla\phi(\vec{r}_s) \quad (1.60)$$

L'hamiltonien dépend donc de ses fonctions propres, d'où une résolution par itération. Selon la façon dont est construite la cavité, différents types de modèles SCRF sont définis. Lorsqu'elle est construite comme l'union de sphères centrées sur les atomes du système, avec pour rayons les rayons de Van der Waals de ces derniers, on obtient le modèle SCRF PCM<sup>42-51</sup> (PCM pour Polarized Continuum Model). C'est celui qui a été utilisé dans ce travail. Alternativement, la cavité peut être définie à partir d'une isodensité électronique. Selon la méthode dont cette dernière est déterminée, on obtient le modèle SCRF IPCM<sup>52</sup> (IPCM pour Isodensity Polarized Continuum Model) où le modèle SCRF SCIPCM (SCIPCM pour Self- Consistent Polarized Continuum Model).

### **1.5. Conclusion :**

Les méthodes quantiques, qui ont été exposées donnent accès aux chimistes théoriciens à l'ensemble des propriétés électroniques des systèmes moléculaires ainsi qu'à leur évolution lors d'un processus chimique. Ces méthodes permettent donc de déterminer très précisément les structures électroniques des molécules, et les produits résultant de ces processus chimiques.

Au cours des études présentées dans ce travail, l'énergie des systèmes moléculaires a toujours été calculée dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, à l'aide des méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, offrant le meilleur compromis entre exactitude et temps de calcul. Le principal objectif n'étant pas d'obtenir des grandeurs d'activation ou de réaction les plus exactes possibles mais d'obtenir des renseignements sur les mécanismes réactionnels.

De façon complémentaire à l'énergie et autres grandeurs thermodynamiques, les méthodes de chimie quantique présentées dans ce chapitre permettent de calculer diverses propriétés électroniques des systèmes moléculaires. Au chapitre suivant, des modèles théoriques vont être présentés qui exploitent ces propriétés électroniques pour expliquer la réactivité chimique.

## Références

- <sup>1</sup> Jensen, F. *in: Introduction to Computational Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- <sup>2</sup> Koch, W.; Holthausen, M. C. A. *in: Chemist's Guide to Density Functional Theory 2<sup>nd</sup> Ed*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- <sup>3</sup> Schrödinger, E. *Ann. Physik.* **1926**, 79, 361.
- <sup>4</sup> Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann. Physik.* **1927**, 74, 457.
- <sup>5</sup> Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 98.
- <sup>6</sup> Fock, V. *Physik.* **1930**, 61, 126.
- <sup>7</sup> Slater, J.C. *Phys. Rev.* **1929**, 36, 57.
- <sup>8</sup> Pauli, W. *Z. Ann. Physik.* **1925**, 31, 765.
- <sup>9</sup> Szabo, A.; Ostlund, N. S. *in: Modern Quantum chemistry*, Mc Graw-Hill, **1982**.
- <sup>10</sup> Roothaan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1951**, 21, 69.
- <sup>11</sup> Hall, G.G. *Proc. R. Soc.* **1951**, A205, 541.
- <sup>12</sup> Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1929**, 36, 57-64.
- <sup>13</sup> Boys, S. F. *Proc. R. Soc. London A.* **1950**, 200, 542-554.
- <sup>14</sup> Hehre, W. J. ; Stewart, J. A.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, 51, 2657-2664.
- <sup>15</sup> Thomas, L. H. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1927**, 23, 542-548.
- <sup>16</sup> Fermi, E. *Rend. Accad. Lincei.* **1927**, 6, 602-607.
- <sup>17</sup> Fermi, E. *Z. Physik.* **1928**, 48, 73-79.
- <sup>18</sup> Fermi, E. *Rend. Accad. Lincei.* **1928**, 7, 342-346.
- <sup>19</sup> Dirac, P. A. M. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1930**, 26, 376-385.
- <sup>20</sup> Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864-B871.
- <sup>21</sup> Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133-A1138.
- <sup>22</sup> Fock, V.; *Zeits. f. Physik*, **1930**, 61, 126-148.
- <sup>23</sup> Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385-390.
- <sup>24</sup> Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1200-1211.
- <sup>25</sup> Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098-3100.
- <sup>26</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785-789.
- <sup>27</sup> Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865-3868.
- <sup>28</sup> Harris, J.; Jones, R. O. *J. Phys. F: Metal Phys.* **1974**, 4, 1170-1186.

- <sup>29</sup> Gunnarson, O.; Lundqvist, B. T. *Phys. Rev. B.* **1976**, 13, 4274-4298.
- <sup>30</sup> Harris, J. *Phys. Rev. A.* **1984**, 29, 1648-1659.
- <sup>31</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.
- <sup>32</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 1040-1046.
- <sup>33</sup> Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G.; *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 161130.
- <sup>34</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 194101.
- <sup>35</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 1849.
- <sup>36</sup> Chai, J. D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6615.
- <sup>37</sup> Roux, B.; Simonson, T. *Biophys. Chem.* **1999**, 78, 1-20.
- <sup>38</sup> Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027-2094.
- <sup>39</sup> Born, M. *Zeits. f. Physik.* **1920**, 1, 45-48.
- <sup>40</sup> Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486-1493.
- <sup>41</sup> Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 351-361.
- <sup>42</sup> Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129.
- <sup>43</sup> Miertus, S.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1982**, 65, 239-245.
- <sup>44</sup> Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327-335.
- <sup>45</sup> Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032-3041.
- <sup>46</sup> Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210-3221.
- <sup>47</sup> Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1998**, 286, 253-260.
- <sup>48</sup> Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comp. Chem.* **1998**, 19, 404-417.
- <sup>49</sup> Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem A.* **1998**, 102, 1995-2001.
- <sup>50</sup> Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 5151-5158.
- <sup>51</sup> Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. (Theochem).* **1999**, 464, 211-226.
- <sup>52</sup> Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098-16104.

*Chapitre 2.*

*APPROCHES  
THÉORIQUES DE  
LA RÉACTIVITÉ  
CHIMIQUE*

### 2.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les méthodes de chimie quantique, que ce soient celles qui sont basées sur la fonction d'onde ou celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, permettent de construire la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique par calcul de l'énergie électronique d'un système moléculaire. Si ces méthodes permettent de mettre en évidence que tel chemin réactionnel est favorisé par rapport à tel autre, elles ne permettent pas de le rationaliser. Or, ce dernier aspect est fondamental si l'on veut être en mesure de prédire la réactivité chimique. Il s'agit de trouver une corrélation entre distribution électronique et réactivité. C'est le développement de la théorie de Huckel <sup>1,2,3,4</sup> en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières <sup>5,6</sup> (Frontier Molecular Orbital Theory) initiée par K. Fukui en 1952, ou bien la Théorie des Acides et des Bases Durs et Mous <sup>3,4</sup> (Hard and Soft Acids and Bases) introduite par R.G. Pearson en 1963. En 1968, G. Klopman<sup>5</sup> a proposé une unification de ces théories en s'appuyant sur la minimisation de l'énergie d'interaction entre deux molécules. Néanmoins, c'est dans le paradigme de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité électronique (DFT) que le cadre conceptuel a été le plus fructueux et semble toujours être le plus prometteur <sup>6</sup>.

L'idée originale de la DFT date de 1923, lorsque Thomas <sup>7</sup>, Fermi <sup>8</sup>, et Dirac <sup>9</sup> montrent que l'énergie totale d'un gaz d'électrons libres ne dépend approximativement que de la densité électronique. Néanmoins, c'est en 1964, à travers l'article fondateur de Hohenberg et Kohn <sup>10</sup>, que le modèle prend statut de théorie. Les auteurs démontrent par l'absurde, dans un premier théorème, que toutes les propriétés d'un système électronique, à l'état fondamental, peuvent être déduites de la densité électronique. Dans un second théorème, ils généralisent le principe variationnel à la fonctionnelle d'énergie de la densité électronique. Ensemble, ces deux premiers théorèmes permettent d'élaborer une théorie dans laquelle la variable de base est la densité électronique  $\rho(r)$ . Enfin, l'introduction du concept d'orbitale par Kohn et Sham <sup>11</sup>, a fourni un moyen de développer une méthode capable de calculer approximativement les propriétés de tout système électronique. La DFT comme outil de calcul des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT « fondamentale » ou DFT « computationnelle ». Cette méthode de calcul <sup>12</sup> s'est finalement imposée comme une alternative crédible aux calculs quantiques "ab initio"

## Chapitre 2.

---

Parallèlement à la DFT "fondamentale" ou "computationnelle" une seconde branche s'est développée à partir des années 1980, dont le but est de donner un cadre théorique précis à des concepts souvent mal définis caractérisant la réactivité chimique. C'est cet aspect de la DFT, baptisé DFT « conceptuelle » par R. G. Parr<sup>13</sup>, qui sera développé dans ce chapitre.

### 2.2. Les descripteurs de la DFT Conceptuelle

La DFT conceptuelle a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les chimistes expérimentateurs. A travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique  $[N, v(r)]$  de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé.

#### 2.2.1. Les dérivées de l'énergie dans l'ensemble canonique

Ecrire les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique  $[N, v(r)]$  impose de discuter, au moins succinctement, de la dérivabilité en fonction du nombre d'électrons  $N$ , une variable à priori discontinue. En fait, on peut considérer un nombre d'électrons, comme une variable continue, si on suppose qu'il s'agit d'une moyenne temporelle d'un système ouvert<sup>14</sup>. Comme par exemple, lorsque deux atomes libres échangent des électrons. On se doit, dans un deuxième temps, de noter que les deux variables ne sont pas totalement indépendantes. En effet, la modification du nombre d'électrons du système, entraîne automatiquement, une variation de la densité électronique, et selon le premier théorème de Hohenberg-Kohn, une modification du potentiel externe.

L'ensemble des dérivées successives de l'énergie jusqu'à l'ordre 2 sont indiquées sur le schéma 2.1. On peut classer ces dérivées en trois catégories distinctes. Les dérivées par rapport à  $N$  qui sont des grandeurs globales. Les dérivées qui ne dépendent que d'une coordonnée spatiale, sont dites "locales", tandis que les dérivées qui dépendent de deux variables spatiales sont nommées "non locales"<sup>15</sup>.

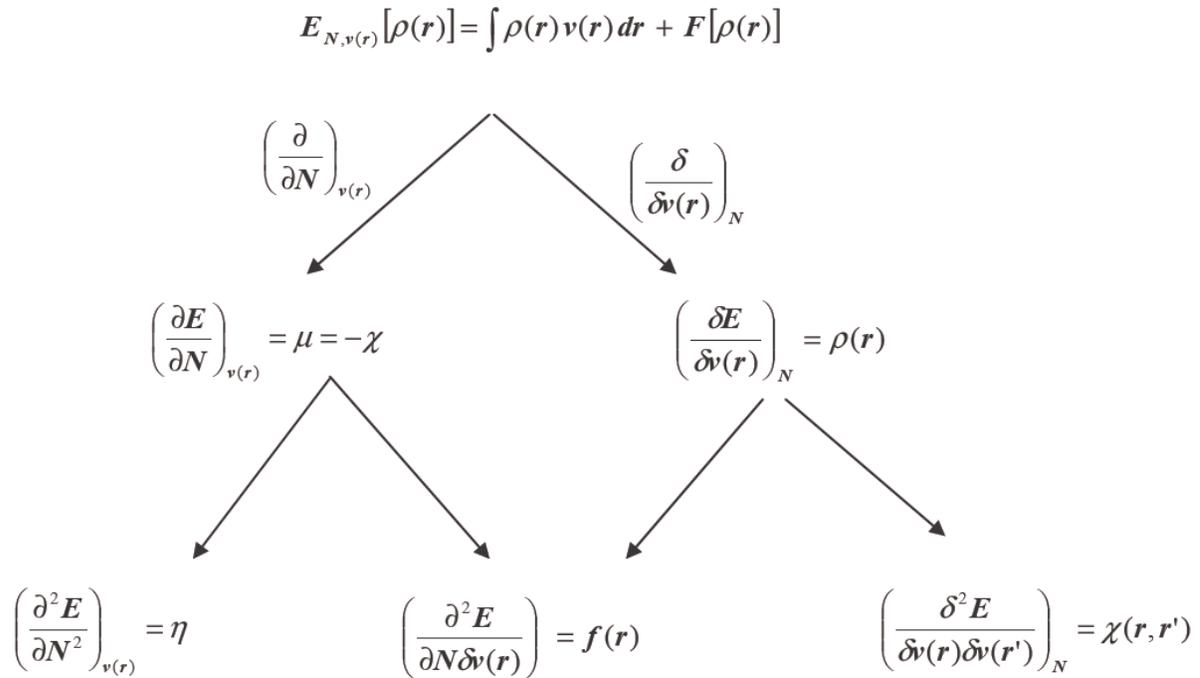


Schéma 2.1. Dérivées de l'énergie au 2<sup>nd</sup> ordre.

## 2.2.2. Les grandeurs globales

### 2.2.2.1. Le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'électronégativité ( $\chi$ )

L'identification du multiplicateur de Lagrange à l'électronégativité a été le premier pas vers la DFT conceptuelle <sup>16</sup>. A partir des équations (2.1) et (2.2) on peut écrire que ce dérivée de l'énergie par rapport à la densité électronique en un point quelconque  $r$  de l'espace, à potentiel externe constant

$$\mu = \left[ \frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (2.1)$$

De l'équation (2.2)

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (2.2)$$

On peut déduire que:

$$dE_v = \mu \int \delta \rho(r) dr = \mu dN \quad (2.3)$$

Soit

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (2.4)$$

Par analogie avec le potentiel chimique  $\mu_i = \left[ \frac{\partial G}{\partial n_i} \right]_{P,T,n_j}$  défini en thermodynamique, la

Dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons, définie par l'équation (2.4), a été appelée **potentiel chimique électronique**.

D'un autre coté, la quantité  $\chi = -\left[ \frac{\partial E}{\partial N} \right]$  a été dès le début des années 60 identifiée à l'électronégativité<sup>17,18</sup>, on obtient donc la relation suivante :

$$\mu = -\chi = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (2.5)$$

L'application des différences finies à la relation (2.5) conduit à la relation proposée par Mulliken<sup>19</sup>.

$$\chi = -\left( \frac{I + A}{2} \right) \quad (2.6)$$

où  $I$  et  $A$  sont respectivement l'énergie de " **première ionisation**" et " **l'électroaffinité**". Cette relation est l'une des nombreuses relations proposées pour exprimer l'électronégativité<sup>20</sup>.

L'électronégativité, ou le potentiel chimique représente **la tendance d'un atome ou d'une molécule à ne pas laisser s'échapper ses électrons**. En effet, si on considère deux systèmes électroniques A et B en interaction, la variation d'énergie du système total (AB) au premier ordre, en supposant le potentiel externe constant est :

$$\Delta E = \Delta E_A + \Delta E_B = (\mu_A^0 - \mu_B^0) \Delta N_A \quad (2.7)$$

Avec  $\Delta N_A = -\Delta N_B$  car on considère le système (AB) comme fermé, c'est-à-dire que le nombre d'électrons est constant. Ainsi  $\mu_A^0 < \mu_B^0$  d'après l'équation (2.7), un flot d'électrons est circulant de B vers A.

### 2.2.2.2. La dureté ( $\eta$ ) et Mollesse (S)

A partir d'une étude sur les réactions entre acides et bases de Lewis, Pearson<sup>21</sup> en 1963, classe les ions et molécules en deux catégories : les substances dites « dures » et celles dites « molles ». Il met en évidence que les réactions entre ions et molécules d'une même catégorie,

## Chapitre 2.

---

forment des composés ayant des énergies de cohésion plus importantes, que les réactions entre réactifs de catégories différentes. Il propose donc le principe selon lequel les acides « durs » préfèrent réagir avec les bases « dures » ; les acides « mous » préférant eux réagir avec les bases « molles »<sup>22</sup>. Ce principe des acides et des bases « durs » et « mous » sera discuté dans la section consacrée aux principes démontrés à l'aide de la DFT.

On peut néanmoins rappeler que :

*Pour les acides durs, l'atome accepteur d'électrons est de petite taille, et a un nombre d'oxydation élevé. Ses électrons externes ne sont pas facilement excitables.*

*Pour les acides mous, en revanche, l'atome accepteur d'électrons, a une plus grande taille, un nombre d'oxydation plus faible, et a quelques électrons externes facilement excitables.*

*L'atome donneur d'électrons des bases dures a une faible polarisabilité, et une haute électronégativité. Il est difficile à oxyder et il possède des orbitales vides de basse énergie.*

*Enfin, les bases molles, ont des atomes donneurs d'électrons qui sont facilement polarisables, de faible électronégativité, et facilement oxydables. Les orbitales vides externes sont de basses énergies.*

Ces caractéristiques physiques semblent directement liées aux énergies des électrons des orbitales frontières<sup>23</sup>. C'est ainsi qu'en théorie des orbitales moléculaires, ses caractéristiques, peuvent se mesurer en calculant l'écart énergétique entre l'Orbitale la plus Haute Occupée (HO) et l'Orbitale la plus Basse Vacante (BV).

En 1983, Parr et Pearson<sup>24</sup> identifient la dureté à la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons :

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (2.8)$$

L'application de l'approximation des différences finies à l'équation (2.8) conduit à une expression approximative de la dureté :

$$\eta = I - A \quad (2.9)$$

Dans le travail original de Parr et Pearson, un facteur  $1/2$  a été artificiellement ajouté pour créer une cohérence avec la définition opératoire du potentiel chimique. Ce facteur est de plus en plus souvent omis dans les publications scientifiques récentes. Cette énergie correspond à la répulsion

## Chapitre 2.

---

électronique entre deux électrons qui se trouveraient l'un dans la HO et l'autre dans la BV. Toujours, à partir de l'équation (2.9), on peut vérifier que la dureté d'un atome ou d'une molécule, l'énergie nécessaire à sa dismutation.



La signification physique de la dureté devient ainsi très claire, c'est la résistance au transfert de charge. Enfin, l'application du théorème de Koopmans<sup>25</sup> propose une formule pour calculer la dureté à partir des énergies des orbitales moléculaires qui rejoint la théorie des orbitales moléculaires. D'autres méthodes s'appuyant sur l'équation (2.8)<sup>26</sup> et/ou sur le potentiel électrostatique<sup>27,28</sup> ont été proposées pour calculer la dureté. Néanmoins, c'est la relation précédente qui reste la plus utilisée.

Bien avant l'identification de la dureté à la dérivée seconde de l'énergie, la signification physique de l'inverse de la convexité de la courbe de l'énergie en fonction du nombre d'oxydation d'un atome a été discutée. Cette propriété inverse, la mollesse (Softness), que l'on peut donc calculer comme :

$$S = 1/\eta \quad (2.10)$$

Correspond à la capacité d'un atome ou d'une molécule à conserver une charge acquise<sup>29,30</sup>.

L'utilisation des concepts de dureté et de mollesse ont été largement utilisés pour interpréter le résultat de réactions chimiques.

A partir de ces descripteurs globaux, des indices dérivés ont été élaborés. L'un des plus important est sans doute, l'indice « d'électrophilie ».

### 2.2.2.3. L'indice d'électrophilie globale

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électrons libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces<sup>31,32</sup>. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire :

$$\Delta E = \mu^0 \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (2.11)$$

La stabilisation énergétique optimale sera atteinte lorsque la dérivée par rapport au transfert de charge est nulle, soit pour :

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu^0}{\eta} \quad (2.12)$$

La variation d'énergie devient :

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.13)$$

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.14)$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules différentes n'a de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, c'est-à-dire que ces substances ont tendance à se larguer leurs électrons surnuméraires. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique. Néanmoins beaucoup d'études ont été menées en utilisant ce concept<sup>33,34,35</sup>.

### 2.2.2.4. Indice de nucléophilie globale

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al.<sup>36</sup> ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles<sup>37</sup>. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophile. Très récemment, Domingo et al.<sup>38</sup> 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) obtenues par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit<sup>38</sup> :

$$N = \epsilon_{HOMO(Nu)} - \epsilon_{HOMO(TCE)} \quad (2.15)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référenciée par rapport à la molécule tetracyanoethylene (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.

### 2.2.3. Les grandeurs locales

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur des indices globaux, déduits des propriétés électroniques, l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur des indices locaux. Le premier indice local de réactivité correspond à la dérivée première de l'énergie par rapport au potentiel externe : "la densité électronique". La densité électronique est évidemment le meilleur descripteur en ce qui concerne les interactions purement électrostatiques<sup>39,40</sup>. En revanche, dans le cas d'une liaison covalente avec transfert de charge entre les deux réactants, le meilleur indicateur est probablement la fonction de Fukui.

#### 2.2.3.1. Les fonctions de Fukui

La fonction de Fukui<sup>41</sup> est définie comme la réponse de la densité électronique lorsque le nombre d'électrons change. Comme selon le théorème mathématique de Scharwtz, les dérivées secondes croisées d'une fonction doivent être égales, on peut aussi définir la fonction de Fukui comme la réponse du potentiel chimique électronique, à la variation du potentiel externe en un point.

$$f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (2.16)$$

La fonction de Fukui a la caractéristique d'être normalisée<sup>42</sup>.

$$\int f(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 1 \quad (2.17)$$

Il est généralement admis que cette fonction est positive<sup>43</sup>. Ainsi, les valeurs numériques de la fonction de Fukui sont encadrées :

$$0 \leq f(\mathbf{r}) \leq 1 \quad (2.18)$$

Du point de vue strictement, il est important de différencier la réponse de la densité électronique lors de l'ajout ou du retrait d'électrons, c'est-à-dire différencier les attaques

## Chapitre 2.

---

électrophiles des attaques nucléophiles. C'est pourquoi, deux fonctions de Fukui différentes ont été proposées :

$$f^+(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^+ \quad (2.19)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^- \quad (2.20)$$

Les deux approches sont tout à fait cohérentes, et rendent compte de phénomènes physiques complémentaires. En ce qui concerne la deuxième définition, l'utilisation de l'équation :

$\mu = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$  conduit aux expressions suivantes :

$$f^+(\mathbf{r}) = 1 + \frac{\delta}{\delta v(\mathbf{r})} \left( \frac{\delta F[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right)_N^+ \quad (2.21)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = 1 + \frac{\delta}{\delta v(\mathbf{r})} \left( \frac{\delta F[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right)_N^- \quad (2.22)$$

Où  $\left( \frac{\delta F[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right)_{v(\mathbf{r})}$  représente le potentiel d'interaction des électrons entre eux. Ainsi, les valeurs importantes de la fonction de Fukui correspondront à des sites où la variation du potentiel externe entraîne la variation optimale de la répulsion interélectronique. Par exemple, si le potentiel externe diminue en un point, la fonction  $f^-(\mathbf{r})$  aura une valeur proche de 1, s'il y a une forte diminution du potentiel de répulsion interélectronique en ce point. D'un autre côté, si le potentiel externe augmente en un point, la fonction  $f^+(\mathbf{r})$  aura une valeur proche de 1 s'il y a une faible augmentation du potentiel de répulsion interélectronique en ce point.

Cette deuxième définition n'est, à notre connaissance, jamais utilisée pour calculer les fonctions de Fukui.

En revanche chimique, dans la plupart des études de sélectivité chimique, les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide de l'approximation des différences finies appliquée aux équations (2.21) et (2.22). Cette méthode entraîne d'importantes erreurs, car les phénomènes de relaxations ne sont pas pris en compte<sup>44</sup>. De plus, cette méthode rend les résultats dépendants du modèle quantique utilisé.

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{N_0+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0}(\mathbf{r}) \approx \rho_{BV} \quad (2.23)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N_0}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0-1}(\mathbf{r}) \approx \rho_{HO} \quad (2.24)$$

Dans cette approximation les fonctions de Fukui  $f^+(\mathbf{r})$  et  $f^-(\mathbf{r})$  sont respectivement égales aux densités électroniques des orbitales HO et BV. Ainsi les descripteurs utilisés dans la théorie des orbitales frontières correspondent à des dérivées du second ordre de la fonctionnelle d'énergie.

Pour obtenir des résultats comparables, il est parfois préférable de condenser ces fonctions<sup>45</sup> sur des sites atomiques ou sur des groupements fonctionnels. On parle alors d'indices condensés<sup>46</sup>. Dans ces conditions, l'information stéréochimique est bien évidemment perdue. De plus, les valeurs numériques dépendent du type d'analyses de populations utilisé. Beaucoup de méthodes d'analyses de populations ont été utilisées pour condenser les fonctions de Fukui. Parmi toutes ces méthodes, on peut citer la méthode de Hirshfeld<sup>47,48</sup>, et celles basées sur l'analyse de Bader<sup>49</sup> dont une utilisation originale a été proposée par Bulat et al<sup>50</sup>.

### 2.2.3.2. Dureté et mollesse locale

Alors que la dureté et la mollesse sont des paramètres globaux, les expérimentateurs ont parfois utilisé les termes durs et mous à propos d'atomes ou des groupements fonctionnels d'une molécule pour rationaliser leur réactivité. Ainsi pour dériver un analogue local à la mollesse, Parr et Yang<sup>51</sup> ont proposé :

$$s(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (2.25)$$

La relation avec la fonction de Fukui est immédiate, lorsqu'on applique la règle des dérivées en chaîne :

$$s(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} = f(\mathbf{r}) \times S \quad (2.26)$$

La mollesse locale permet de réunir une information locale sur la sélectivité d'un site moléculaire et une information globale sur la réactivité de la molécule. Ce descripteur est idéal pour comparer la sélectivité de différentes molécules. La plupart des études de sélectivité des molécules utilisent la mollesse locale.

### 2.2.3.3. Réactivité locale

Un système peut avoir un certain pouvoir électrophile global, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels le constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local. Dans les paragraphes précédents, il a été vu que les descripteurs de réactivité locale  $f(r)$  et  $s(r)$  renseignaient sur la propension d'un système à déformer sa densité électronique sous l'effet d'un changement du nombre d'électrons du système. La fonction de Fukui permet de comparer la réactivité de différents sites appartenant à un même système alors que la mollesse locale est adaptée pour comparer la réactivité de sites appartenant à des systèmes de tailles différentes. Il est donc relativement intuitif de proposer l'indice suivant pour mesurer le pouvoir électrophile local d'un site particulier<sup>52</sup> :

$$\omega(r) = \omega f(r) \quad (2.27)$$

Cet indice tient compte à la fois du pouvoir électrophile global du système, et de la différence de réactivité des différents sites le constituant.

Ainsi, on peut définir trois indices locaux de nucléophilie / électrophilie<sup>52,53</sup> :

$$\omega^+(r) = \omega f^+(r) \quad (2.28)$$

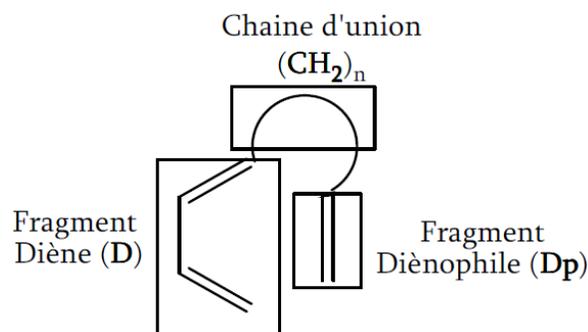
$$\omega^-(r) = \omega f^-(r) \quad (2.29)$$

$$\omega^0(r) = \omega f^0(r) \quad (2.30)$$

L'information locale est la même que dans  $f^+(r)$ ,  $f^-(r)$  et  $f^0(r)$ . Néanmoins, parce qu'ils tiennent compte de la réactivité globale du système, ces indices sont plus adaptés pour comparer la réactivité de sites n'appartenant pas à un même système. Cependant, parce qu'ils ne sont pas consistants en taille, ils sont donc moins adaptés que :  $s^+(r)$ ,  $s^-(r)$  et  $s^0(r)$ .

## 2.3. Modèle appliqué aux réactions de Diels-Alder intramoléculaires DAIM

Une réaction de Diels Alder intramoléculaire DAIM est une réaction de Diels Alder dans laquelle le Diène « D » et le Dienophile « Dp » appartiennent à la même molécule. Puisqu'on a une seule molécule qui contient à la fois les deux fragments Diène D et Dienophile Dp, il est difficile de déterminer la réactivité (caractère électrophile et nucléophile) de chaque fragment. Ce problème peut être résolu en utilisant une technique de fragmentation convenable (schéma 2.2).



**Schéma 2.2.** Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union.

Il y a trois régions sur la figure 2.2, le fragment diène D, le fragment diénophile Dp et la chaîne d'union  $(\text{CH}_2)_n$  qui relie le diène et le diénophile.

### 2.3.1. Indices d'électrophilie ( $\omega_F$ ) et de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments

L'indice d'électrophilie globale  $\omega$  introduit par Parr et al.<sup>31</sup> est exprimé en fonction du potentiel chimique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  équation (2.14) et l'indice de nucléophilie globale (N) empirique (relatif)<sup>38</sup> est défini par l'équation (2.15).

On peut déterminer les indices d'électrophilie ( $\omega_F$ ) et de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments<sup>54</sup> (F = diène ou diénophile) par les équations :

$$\omega_F = \omega \sum_{k \in F} f_k^+ \quad (2.31)$$

$$N_F = N \sum_{k \in F} f_k^- \quad (2.32)$$

### 2.3.2. Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices $\gamma_1$ et $\gamma_2$

La direction du flux électronique ( $\text{D} \rightarrow \text{Dp}$  ou  $\text{Dp} \rightarrow \text{D}$ ) dans une réaction IMDA peut être déterminée en utilisant les indices  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$ <sup>54</sup> définis par :

$$\gamma_1 = \omega_{Dp} + N_D \quad (2.33)$$

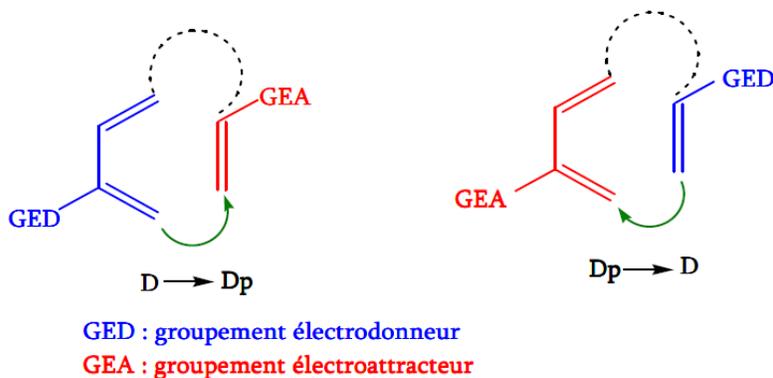
$$\gamma_2 = \omega_D + N_{Dp} \quad (2.34)$$

Trois cas peuvent se présenter:

- i. Si  $\gamma_1 > \gamma_2$ , la réaction est polaire et le flux électronique aura lieu du diène vers le diénophile ( $\text{D} \rightarrow \text{Dp}$ ) (schéma 2.3).

## Chapitre 2.

- ii. Si  $\gamma_1 < \gamma_2$ , la réaction est également polaire et le flux électronique aura lieu du diènophile vers le diène ( $D_p \rightarrow D$ ) (schéma 2.3).
- iii. Si  $\gamma_1 \approx \gamma_2$ , la réaction suit un processus non polaire ou très faiblement polaire.



**Schéma 2.3.** Direction du flux électronique pour les cas i) et ii).

On pose :

$$\Delta\gamma_{12} = \gamma_1 - \gamma_2 \quad (2.35)$$

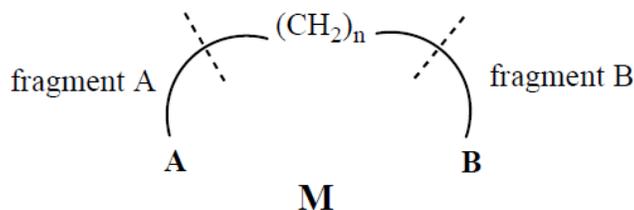
- Le cas (i) est caractérisé par un  $\Delta\gamma_{12}$  grand et positif associé avec un transfert de charge relativement élevé qui implique un mécanisme polaire.
- Le cas (ii) est caractérisé par un  $\Delta\gamma_{12}$  grand et négligatif associé avec un transfert de charge relativement élevé qui implique un mécanisme polaire.
- Le cas (iii) est caractérisé par un  $\Delta\gamma_{12}$  négligeable associé avec un transfert de charge faible ou nul qui implique un mécanisme non polaire.

*Le modèle des indices duels  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  est utilisé pour expliquer la réactivité et le mécanisme réactionnel du point de vue électronique pour une réaction intramoléculaire.*

**Remarque :** Ce modèle est insuffisant pour l'estimation (prédiction) du transfert de charge aux états de transition pour certaines réactions. Pour cette raison, on utilise un autre indice de réactivité, c'est l'indice d'électrophilie régionale des fragments.

### 2.3.3. Prédiction de la polarité en utilisant les indices d'électrophilie régionale des fragments $\omega_\Omega$

On considère une molécule M partitionnée en deux fragments A et B et une chaîne d'union  $(CH_2)_n$  qui lie entre les deux fragments (schéma 2.4).



**Schéma 2.4.** Fragmentation de la molécule M pour un processus DAIM.

L'indice d'électrophilie régionale  $\omega_{\Omega}$  ( $\Omega = A$  ou  $B$ ) des fragments A et B <sup>55</sup> est calculé à partir de l'équation (2.36)

$$\omega_{\Omega} = \frac{\mu_{\Omega}^2}{2\eta_{\Omega}} \quad (\Omega = A \text{ ou } B) \quad (2.36)$$

Afin d'analyser la différence d'électrophilie  $\Delta\omega_{\Omega}$  entre les fragments A et B pour la prédiction de la polarité d'une réaction DAIM

$$\Delta\omega_{\Omega} = |\omega_A - \omega_B| \quad (2.37)$$

A et B sont les fragments diène D ou dienophile Dp.

On distingue deux cas <sup>36</sup> :

- Si  $\Delta\omega_{\Omega}$  est élevé, la réaction DAIM est polaire.
- Si  $\Delta\omega_{\Omega}$  est faible, la réaction DAIM est non polaire.

Dans notre système (figure 2.4), les deux régions A et B sont considérées comme un gaz électronique homogène avec  $\mu_A \neq \mu_B$ . Cette hypothèse est formulée sur le modèle de Tachibana et al. <sup>56,57,58</sup>, en proposant que les régions (fragments) peuvent échanger la chaleur, le travail et les électrons à l'intérieur de la molécule M. Explicitement, le principe de l'inégalité du potentiel chimique <sup>56</sup> énonce : «*la constance du potentiel chimique est perturbée si on place un objet entre une paire de régions, quand le transfert de particules est assez inhibé à travers une interface on produit a peu près une différence finie dans les potentiels chimique régionaux même après que l'équilibre chimique soit totalement atteint*».

Dans la schéma 2.4, le corps perturbant est la chaîne méthylène  $(CH_2)_n$  qui relie entre les fragments A et B dans la molécule M. La contribution de la chaîne d'union  $(CH_2)_n$  dans la réactivité intramoléculaire est négligeable <sup>54</sup>, c'est-à-dire les indices d'électrophile et de nucléophilie sont négligeables, de ce fait on propose que la chaîne d'union joue le rôle de l'agent perturbant dans le modèle de Tachibana. On note que le système non perturbé devient

## Chapitre 2.

---

simplement l'interaction intermoléculaire entre A et B. En négligeant l'effet de la chaîne d'union sur la fragmentation de la molécule M (schéma 2.4), l'indice d'électrophile régionale  $\omega_{\Omega}$ <sup>55</sup> des fragments A et B est donné par l'équation (2.36).

Où :

- i.  $\mu_{\Omega}$  : le potentiel chimique électronique du fragment  $\Omega$  ( $\Omega = A$  ou B), il est donné par

$$\mu_{\Omega} = - \sum_{k \in \Omega} \frac{I}{2} f_k^{-} - \sum_{k \in \Omega} \frac{A}{2} f_k^{+} \quad (2.38)$$

$I$  et  $A$  sont le potentiel de la 1ere ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

En faisant des simplifications en utilisant le théorème de Koopmans, on peut écrire le potentiel chimique électronique pour les fragments A et B sous les formes :

$$\mu_A = \sum_{k \in A} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^{-} + \sum_{k \in A} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^{+} \quad (2.39)$$

$$\mu_B = \sum_{k \in B} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^{-} + \sum_{k \in B} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^{+} \quad (2.40)$$

- ii.  $\eta_{\Omega}$  : la dureté locale des fragments A ou B, elle est donnée par l'équation :

$$\eta_{\Omega} = \sum_{k \in \Omega} \eta_k \quad (2.41)$$

avec :

$\eta_k$  : la dureté locale sur un atome (k), elle est donnée par Meneses et al.<sup>59</sup>, elle est exprimée par les termes des indices de Fukui  $f_k^{\pm}$  pour une attaque électrochimique et nucléophile et par les énergies des orbitales moléculaire frontières  $\varepsilon_{HOMO}$  et  $\varepsilon_{LUMO}$ .

$$\eta_k = I f_k^{+} - A f_k^{-} \approx \varepsilon_L f_k^{+} - \varepsilon_H f_k^{-} \quad (2.42)$$

### 2.3.4. Indices de transférabilité $T_{\omega}$ et $T_N$

L'indice de transférabilité<sup>60</sup>  $T_{\Omega} = \omega_F / \omega$  représente le degré (le pourcentage) d'électrophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp. De même, l'indice de transférabilité  $T_N = N_F / N$  représente le degré (le pourcentage) de nucléophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp. Ces indices nous permettent de connaître le pourcentage du caractère électrophile ou nucléophile d'un fragment dans une molécule.

### 2.4. Les descripteurs duals :

Le descripteur dual de réactivité peut être défini :

- soit comme la réponse des fonctions de Fukui à la variation du nombre d'électrons du système<sup>41</sup>.
- Soit comme la variation de la dureté du système lorsque le potentiel externe change<sup>61</sup>.

Il est important de garder en mémoire que les fonctions de Fukui correspondent à la réponse de la densité électronique au changement du nombre de particules. Ceci se traduit mathématiquement par la relation suivante :

$$\Delta f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial f(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left( \frac{\delta \eta}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (2.43)$$

A partir des définitions mathématiques, il est possible de trouver des relations liant l'indice dual et les fonctions de Fukui électrophiles, nucléophiles et radicalaires.

$$f^+(\mathbf{r}) = f^\circ(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \Delta f(\mathbf{r}) \quad (2.44)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = f^\circ(\mathbf{r}) - \frac{1}{2} \Delta f(\mathbf{r}) \quad (2.45)$$

La différence entre (2.43) et (2.44) conduit directement à la relation:

$$\Delta f(\mathbf{r}) = [f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r})] \quad (2.46)$$

D'après la relation (2.45) le descripteur dual est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui  $f^+$  et  $f^-$ <sup>22, 62, 63</sup>. Il peut donc prendre des valeurs positives et des valeurs négatives. Un site avec une valeur très positive du descripteur dual correspond à un site où  $f^+(\mathbf{r}) > f^-(\mathbf{r})$ , i.e. un site plus apte à recevoir de la densité électronique qu'à en céder, où encore plus électrophile que nucléophile. A l'inverse, un site avec une valeur très négative du descripteur dual doit correspondre à un site plus apte à céder de la densité électronique qu'à en recevoir, i.e. plus nucléophile qu'électrophile. Enfin, un site avec une valeur du descripteur dual proche de zéro correspond à un site dont la capacité à recevoir et celle à céder de la densité électronique sont équivalentes.

### 2.5. L'énergie de tension de cycle

L'énergie de tension de cycle est une quantité relative, elle est définie comme un excès d'énergie entre la molécule cyclique et leur homologue choisi de façon appropriée, peut être calculé en comparant directement les énergies des deux molécules, à condition que les deux molécules diffèrent l'une de l'autre par une énergie connue du fragment  $E_X$ . Les énergies de tension de cycle ( $E_{RS}$ ) de n-membre par rapport à un cycle de r-membre (référence) calculé avec la méthode proposée par Dudev et Lim<sup>64</sup>

$$E_{RS} = E_n - E_r - (n - r)E_X \quad (2.47)$$

Dans la série de nos molécules étudiées, ce fragment est  $(-CH_2)_n$ , où  $n \geq 1$ , pour laquelle l'énergie de ce fragment est obtenue comme une différence entre l'énergie de l'hexane et de pentane.

L'énergie de tension de cycle d'une molécule organique peut également être calculée par rapport à son homologue acyclique contenant le même nombre des atomes «lourds» (C, N, O, P, etc.). Dans ce cas,  $E_{RS}$  est donnée par

$$E_{RS} = E_{\text{cyclo}} - E_{\text{acyclo}} + mE_{2H} \quad (2.48)$$

Où 
$$E_{2H} = 2E_{C-H} - E_{C-C} \quad (2.49)$$

Cette énergie est représentée par un terme d'équilibrage pour deux liaisons C-H aux deux extrémités de la chaîne acyclique, et une liaison C-C supplémentaire pour la fermeture du cycle dans les espèces cycliques, m est le nombre de cycles (m = 1 pour les molécules monocycliques, m = 2 pour bicyclique, etc.). Les deux termes de l'énergie  $E_{C-H}$  et  $E_{C-C}$  sont dérivés de l'éthane:

$$E_{C-H} = E_{CH_3CH_3} - E_{CH_3CH_2} \quad (2.50)$$

$$E_{C-C} = E_{CH_3CH_3} - 2E_{CH_3} \quad (2.51)$$

### 2.6. Conclusion

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité a permis de donner un cadre conceptuel à l'étude de la réactivité et de la sélectivité d'une réaction chimique. Au travers des dérivées successives de l'énergie par rapport au nombre d'électrons ou par rapport au potentiel externe, l'ensemble des descripteurs locaux, globaux et duals ont trouvé une définition mathématique précise et souvent une signification physique.

### Références

- <sup>1</sup> Fukui, K.; Yonezawa, Y; Shingu, H. *J.Chem. Phys.* **1952**, 20, 722.
- <sup>2</sup> Fukui, K.; *Theory of orientation and stéréoselection*, Springer-Verlag, Berlin, **1972**.
- <sup>3</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- <sup>4</sup> Pearson, R. G.; *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- <sup>5</sup> Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223.
- <sup>6</sup> Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.
- <sup>7</sup> Thomas, L. H.; *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1927**, 23, 542.
- <sup>8</sup> Fermi, E. *Z. Phys.* **1935**, 96, 431.
- <sup>9</sup> Dirac, P. A. M. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, 26, 376.
- <sup>10</sup> Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864.
- <sup>11</sup> Kohn, W.; Sham, L. *J. Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
- <sup>12</sup> Koch, W.; Holthausen, M.C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Second Edition **2001** Wiley-VCH Verlag.
- <sup>13</sup> Parr, R. G.; Yang, W. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, 46, 701.
- <sup>14</sup> Perdew, J. P.; Parr, R. G.; Levy, M. ; Balduz, J. L. Jr. *Phys. Rev. Lett.* **1982**, 49, 1691.
- <sup>15</sup> Chermette, H. *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 129.
- <sup>16</sup> Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 308.
- <sup>17</sup> Iczkowski, R. P.; Margrave, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3547.
- <sup>18</sup> Hinze, J.; Whitehead, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 148.
- <sup>19</sup> Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 782.
- <sup>20</sup> Chermette, H.; Lissillour, R. *L'actualité Chimique*, Avril **1985**, 59.
- <sup>21</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- <sup>22</sup> Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 581.
- <sup>23</sup> Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 643.
- <sup>24</sup> Parr, R. G. ; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
- <sup>25</sup> Koopmans, T. A. *Physica.* **1933**, 1, 104.
- <sup>26</sup> Chattaraj, P. K.; Cedillo, A.; Parr, R. G. *Chem. Phys.* **1996**, 204, 429.
- <sup>27</sup> Senet, P. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 275, 527.
- <sup>28</sup> Harbola, M. K.; Parr, R. G.; Lee, C. *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 6055.

## Chapitre 2.

---

- <sup>29</sup> Huheey, J.E. *J. Chem. Phys.* **1965**, 69, 3284.
- <sup>30</sup> Politzer, P. *J. Chem. Phys.* **1987**, 86, 1072.
- <sup>31</sup> Parr, R. G.; Von Sventpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
- <sup>32</sup> Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. *R. Chem. Rev.* **2006**; 106(6); 2065-2091.
- <sup>33</sup> Perez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5527.
- <sup>34</sup> Olah, J.; De Proft, F.; Veszpremi, T.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 1608.
- <sup>35</sup> Roy, R. K.; Usha, V.; Paulovic, J.; Hirao, K. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 4601-4606.
- <sup>36</sup> Domingo, L. R. ; Aurell, M. J.; Perez, P. ; Contreras, R. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 4417.
- <sup>37</sup> (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615.  
(b) Jaramillo, P.; Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *J. Mol. Struct.* **2008**, 68, 865.
- <sup>38</sup> Domingo, L. R.; Duque-Norena, M.; Chamorro, E. *J. Mol. Struct.* **2009**, 86, 895.
- <sup>39</sup> Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4550.
- <sup>40</sup> Melin, J.; Aparicio, F.; Subramanian, V.; Galvan, M.; Chattaraj, P. K. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, 108, 2487-2491.
- <sup>41</sup> Parr, R.G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
- <sup>42</sup> Ayers, P. W ; Levy, M. *Theo. Chem. Acc.* **2000**, 103, 353.
- <sup>43</sup> Roy, R. K.; Pal, S.; Hirao, K. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 8236.
- <sup>44</sup> Bartolotti, L. J.; Ayers, P. W. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 1146-1151.
- <sup>45</sup> Parr, R. G.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- <sup>46</sup> Fuentealba, P. ; Perez, P. ; Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 2544.
- <sup>47</sup> Hirshfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta* (Berlin) **1977**, 44, 129.
- <sup>48</sup> Olah, J.; Van Alsenoy, C.; Sannigrahi, A.B. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, 106, 3885-3890.
- <sup>49</sup> Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, U.K., **1990**; *Chem. Rev.* 1991, 91, 893.
- <sup>50</sup> Bulat, F.; Chamorro, E.; Fuentealba, P.; Toro-Labbé, A. *J. Chem. Phys. A.* **2004**,
- <sup>51</sup> Yang, W.; Parr, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, 82, 6723.
- <sup>52</sup> Chattaraj, P. K. ; Maiti, B. ; Sarkar, U. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 4973-4975.
- <sup>53</sup> Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Elango, M.; Subramanian, V.; Krishnamoorthy, B. S.; Gutierrez-Oliva, S.; Toro-Labbe, A. ; Roy, D. R. ; Chattaraj, P. K. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, 111, 9130-9138.

## Chapitre 2.

---

- <sup>54</sup> Soto-Delgado, J.; Domingo, L. R.; Contreras, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3678.
- <sup>55</sup> Soto-Delgado, J.; Aizman, A.; Domingo, L. R.; Contreras, R. *J. Chem. Phys. Lett.* **2010**, 499, 272.
- <sup>56</sup> Tachibana, A. ; Parr, R. G. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 41, 527.
- <sup>57</sup> Tachibana, A. *Int. J. Quantum Chem.* **1996**, 57, 423.
- <sup>58</sup> Tachibana, A. *Theor. Chem. Acc.* **1999**, 102, 188.
- <sup>59</sup> Meneses, L. ; Tiznado, W. ; Contreras, R. ; Fuentealba, P. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 388, 181.
- <sup>60</sup> Soto-Delgado, J. ; Aizman, A. ; Contreras, R. ; Domingo, L. R. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 125-131.
- <sup>61</sup> Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 581.
- <sup>62</sup> Ayers, P. W.; Morell, C.; De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8240-8247.
- <sup>63</sup> Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbe, A. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 425, 342-346.
- <sup>64</sup> Dudev, T.; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4450–4458.

*Chapitre 3.*

*ÉTUDE EN DFT DE  
LA STÉRÉO-  
SÉLECTIVITÉ DES  
HÉTÉROCYCLES  
MOYENS  
OXYGÉNÉS À 10, 11  
ET 12 CHAINONS*

### 3.1. Introduction

Nombre d'hétérocycles moyens, doués d'activité biologique, sont des composés naturels que l'on isole particulièrement des plantes ou des animaux<sup>1-6</sup>. Seulement, l'extraction des composés biologiquement actifs à partir des produits naturels est très laborieuse et ne donne que des petites quantités, d'où l'avantage de leur synthèse au laboratoire.

La réaction Diels-Alder est une façon versatile pour produire des cycles avec un bon rendement<sup>7</sup>. Cette réaction implique un diène et un diénophile présentant les différents sites actifs. L'utilisation d'un diène où le diénophile possède un hétéroatome tel que l'oxygène ou l'azote permet d'obtenir des hétérocycles. La régio-stéréo-sélectivité de la synthèse est facilement contrôlée par des facteurs électroniques et / ou stériques<sup>8</sup>. La réaction Diels-Alder, dans ses variantes intramoléculaire et intermoléculaire, constitue un large domaine de recherche pour la synthèse de plusieurs composés organiques<sup>9,10</sup>, notamment dans le domaine qui nous intéresse, à savoir la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés<sup>11,12</sup>. Les réactions Diels-Alder intramoléculaires (DAIM) ont été effectuées sur 3 molécules différentes, à savoir le 4 - ((2E, 4E)-hexa-2,4-dienyloxy) butyl / pentyle / hexylethylfumarate. Ces réactions peuvent fournir deux produits distincts diastéréoisomères (P), ci-après nommés *cis*-10/11 et 12P où *trans*-10/11 et 12P, qui diffèrent par la stéréochimie de la fusion du cycle. Le nombre 10, 11 ou 12 affecté au nom désigne le nombre de chaînons du plus grand cycle formé dans le produit, le préfixe *cis* ou *trans* se réfère à la position des deux atomes d'hydrogène liés à des atomes de carbone, où la cyclisation a lieu, si les deux atomes d'hydrogène sont dans le même côté du cycle, le composé est appelé *cis*. Ils sont autrement appelés *trans*, si les deux atomes d'hydrogène sont dans ce dernier cas, sur les côtés opposés du cycle. Les deux stéréoisomères sont représentés dans le schéma 3.1.

Avant d'aborder l'étude théorique de la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés, nous avons résumé la partie expérimentale qui est effectuée dans le laboratoire de l'université de Batna<sup>13</sup>. Pour la synthèse de ces hétérocycles, il faudra d'abord obtenir le triène préparé à partir de l'alcool sorbique. Le triène à liaison étherique (10R, 11R ou 12R) est le substrat de départ adéquat pour la réaction DAIM. C'est un réactif peu coûteux et facilement accessible à partir de l'acide fumarique monoester éthylique (schéma 3.1). La stratégie de synthèse du triène utilisant une protection/ déprotection du diène s'avère la plus effective. Après déprotection de la fonction alcool, l'alcool éther diénique est obtenu.

La cyclisation Diels-Alder intramoléculaire nécessite la présence sur la même molécule d'un diène et d'un diénophile, le premier fixé au début de la chaîne et le deuxième à l'autre

## Chapitre 3.

---

extrémité. A cet effet, ils ont couplé avec l'alcool éther diénique, l'acide fumarique monoester éthylique. La réaction nécessite le DMAP comme catalyseur dans le dichlorométhane en présence de DCC. Le triène ester est obtenu avec un rendement de 50% pour  $n=4$ , 90% pour  $n=5$  et 92% pour  $n=6$ .

Le chauffage à reflux des triènes ester (10R, 11R et 12R) dans le toluène pendant 10 jours, en solution diluée a permis d'obtenir un mélange de deux diastéréoisomères des composés cycliques à 10 chaînons, avec 30% du 1<sup>er</sup> diastéréoisomère de jonction *trans* et 70% du 2<sup>ème</sup> diastéréoisomère de jonction *cis*. Pour 11 et 12 chaînons la réaction n'a pas été sélective.

Pour une meilleure compréhension des facteurs qui déterminent la réaction, une approche théorique a été réalisée principalement par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Le descripteur dual de la réactivité chimique, issu de la DFT conceptuelle a été également calculé pour fournir les informations précieuses relatives à l'influence des effets électroniques sur la stéréo-sélectivité<sup>14,15</sup>. Donc l'objectif principal de cette étude est d'attribuer la sélectivité de la réaction au facteur électronique, à l'énergie de tension du cycle ou à une concurrence entre les deux effets.

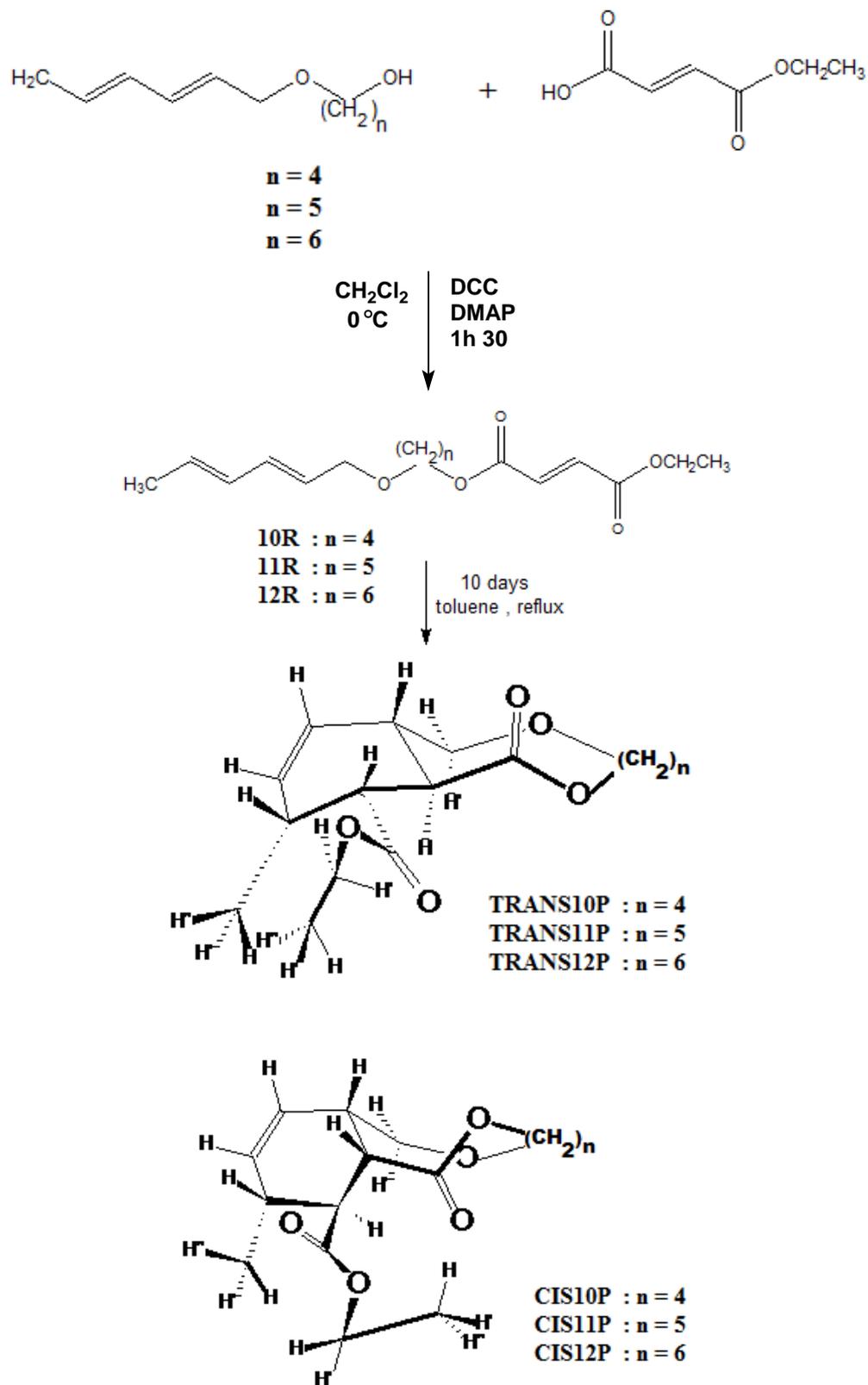


Schéma 3.1. Synthèse des hétérocycles oxygénés de 10 à 12 chaînons.

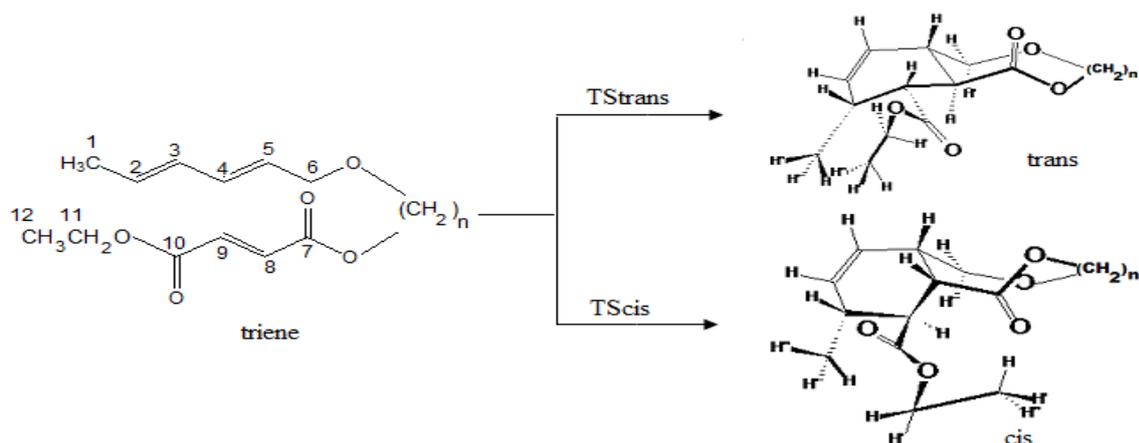
### 3.2.Méthodes de calculs

Les hétérocycles moyens produits de la réaction étudiée, possèdent des conformères proches en énergie. Le minimum global pour chaque système a été trouvé par la dynamique moléculaire en utilisant le sous-programme de MONTE Tinker 4,3 package avec champ de force MM3. L'optimisation de la géométrie des points stationnaires de la surface d'énergie potentielle a été réalisée en utilisant la fonctionnelle corrigée du gradient de Becke, Lee, Yang et Parr (B3LYP) d'échange et de corrélation<sup>16,17</sup> avec la base standard 6-31G\*<sup>18</sup> conduisant à des barrières d'énergie potentielle, qui se trouvent en bon accord avec les résultats expérimentaux, tous les points stationnaires ont été également calculés avec la fonctionnelle wB97XD<sup>19</sup> qui comprend la dispersion empirique. L'optimisation des points stationnaires, caractérisés par des calculs de fréquences (zéro et une fréquence imaginaire associées respectivement aux minimas et aux structures de transition). Des calculs IRC (Coordonnée de Réaction Intrinsèque)<sup>20,21</sup> ont été effectués pour vérifier l'existence ou non des points stationnaires, autres que ceux détectés sur la surface d'énergie potentielle. Les vecteurs de transition correspondant au vecteur propre associé à l'unique valeur propre négative de la matrice des constantes de force ont été également caractérisés. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du programme de calcul quantique Gaussian 09<sup>22</sup>. Énergies de tension du cycle ont été calculées à l'aide du programme Gaussian 09. Pour comprendre la stéréosélectivité de cette réaction, on a utilisé une analyse du descripteur dual  $\Delta f$ <sup>23,24</sup> de la réactivité chimique, issu de la DFT conceptuelle. Les transitions électroniques ont été calculées à l'aide de l'approche TDDFT<sup>25,26,27</sup> implémentée dans le programme ADF<sup>28</sup>.

### 3.3. Résultats et discussions

#### 3.3.1. Analyse des structures géométriques

La synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons a été réalisée à l'aide des réactions Diels-Alder intramoléculaires qui nécessitent la présence sur la même molécule d'un diène et d'un diénophile, l'approche des deux groupements suivant des plans parallèles, doit se faire jusqu'à recouvrement (schéma 3.2).



**Schéma 3.2.** Diels Alder intramoléculaire des triènes.

**Géométries des réactifs pliés :** Comme attendu, la réaction commence par le pliage des réactifs de telle sorte que la partie du diénophile et la partie diène se tiennent à proximité, où l'approche des deux parties s'établit suivant des plans parallèles. Les optimisations des réactifs pliés, appelés ci-après *cis*-10/11/12-pliés et *trans*-10/11/12-pliés ont été effectuées en utilisant la fonctionnelle wB97XD. Comme il a été impossible de trouver les mêmes structures avec B3LYP, tous les réactifs pliés sont présentés sur la figure 3.1. Le résultat le plus intéressant observé, concernant ces structures, est l'angle dièdre C2-C3-C4-C5 caractérisant la partie diène. On s'attend à ce que cet angle soit nul. En fait, ce n'est pas le cas. Ce fait pourrait facilement être attribué à la fonctionnelle. Cependant, il semble que l'angle est différent pour les structures *cis* et *trans*. Quelle que soit la taille du système, pour les structures *cis*, la torsion de la partie diène conduit à une diminution de la distance C4-C7. Cette distance est d'environ 3,3 Å. D'autre part, les angles de torsion des structures *trans* sont en sens inverse et conduit à une diminution de la distance entre les carbones C3 et C10. Pour les dernières structures, la distance moyenne est également d'environ 3,3 Å. Comme on le verra dans la discussion en cours, les interactions entre les atomes de carbone jouent un rôle important dans la stabilisation des structures de transitions correspondantes.

**Géométries des états de transition :** Les structures de tous les états de transition (TSs) sont illustrées dans la figure 3.2. Il a été vérifié que pour chaque TS, la fréquence imaginaire conduit à la formation de produit correspondant. En général les réactions Diels Alder sont concertées, ce qui signifie que les deux liaisons sont formées dans la même étape, mais ils peuvent être asynchrones. Dans le cadre de cette étude, L'asynchronicité peut être estimée au moyen de la différence de longueur de liaison entre C2-C9 et C5-C8.

## Chapitre 3.

On convient de noter que quelle que soit la taille du système, tous les états de transition de la voie *cis* (TSs-*cis*) présentent une longueur de liaison C5-C8 plus courte que la longueur de liaison C2-C9. À l'inverse, tous les états de transitions de la voie *trans* (TSs-*trans*) ont presque la même longueur de liaison pour C2-C9 et C5-C8. Pour tous TSs-*cis*, la longueur de la liaison C5-C8 est d'environ 2.14 Å tandis que la longueur de liaison C2-C9 est d'environ 2.33 Å. Pour tous les TSs-*trans*, les valeurs de longueurs de liaison pour le C2-C9 et C5-C8 sont presque similaires avec une valeur moyenne de 2.23 Å. Donc on peut dire que la voie *trans* semble toujours être plus synchronisée que la voie *cis*. Le tableau 3.1 rapporte les valeurs  $\Delta r = |d(\text{C2-C9}) - d(\text{C5-C8})|$ .

**Tableau 3.1.** Variation des distances des liaisons formées à l'état de transition

	TS- <i>cis</i> -10	TS- <i>trans</i> -10	TS- <i>cis</i> -11	TS- <i>trans</i> -11	TS- <i>cis</i> -12	TS- <i>trans</i> -12
$\Delta r$ (Å)	0.18	0.02	0.18	0.01	0.18	0.04

Nous pouvons noter que les structures de transition TSs-*cis* les plus basses en énergie, sont les plus asynchrones. Ceci rejoint les travaux effectués sur des variétés de réaction de cycloaddition de Diels-Alder où les auteurs ont montré que " pour les diénophiles substitués de manière dissymétrique, les TSs les plus asynchrones ont les énergies les plus basses" <sup>29-33</sup>. Le concept d'ordre de liaison peut être utilisé pour obtenir une analyse plus profonde de l'ampleur de formation ou de brisure des liaisons le long d'un chemin réactionnel. Cet outil théorique est utilisé pour étudier le mécanisme moléculaire des réactions chimiques. Pour trouver la nature du processus de formation des liaisons C5-C8 et C2-C9, l'indice de liaison de Wiberg <sup>34</sup> a été calculé en utilisant l'analyse NBO implémentée dans le programme Gaussian 09. Les résultats sont illustrés dans le Tableau 3.2.

**Tableau 3.2.** Ordre de liaison de Wiberg au niveau des structures de transition correspondent aux cyclisations de triène.

	TS- <i>cis</i> -10	TS- <i>trans</i> -10	TS- <i>cis</i> -11	TS- <i>trans</i> -11	TS- <i>cis</i> -12	TS- <i>trans</i> -12
C5-C8	0.4060	0.3690	0.4095	0.3770	0.4092	0.3707
C2-C9	0.3332	0.3580	0.3293	0.3479	0.3299	0.3604
C4-C5	1.3995	1.4461	1.4002	1.4445	1.4010	1.4482
C3-C4	1.4152	1.4138	1.4130	1.4127	1.4129	1.4140
C2-C3	1.4623	1.4315	1.4647	1.4365	1.4644	1.4283
C8-C9	1.3760	1.3881	1.3741	1.3908	1.3743	1.3878

## Chapitre 3.

L'analyse générale des valeurs obtenues pour les ordres de liaison relatifs à toutes les structures de transition indique que les TSs-*cis* sont les plus asynchrones dans le processus de formation des liaisons. Ces valeurs comprises dans l'intervalle [0.3293-0.4092], sont en bon accord avec l'analyse de l'asynchronicité discutée auparavant pour ces réactions de cyclisation de triène. Ainsi les indices des liaisons C2-C3, C3-C4, C4-C5 compris entre 1.3741 et 1.4647 montrent la délocalisation électronique.

**Géométries des produits :** Les cycloadditions Diels-Alder intramoléculaires (DAIM) des triènes qui donnent de manière prédominante des produits, possèdent 4 centres stéréogéniques notamment C2, C5, C8 et C9. Théoriquement,  $2^4 = 16$  isomères peuvent ainsi être formés. Néanmoins, le réactif de substrat de départ comprend un dérivé de l'acide fumarique et que la partie diénophile montre un "entgegen" (E) conformation, deux sur quatre des atomes de carbone stéréogéniques ont une configuration fixe. Dans le système de Cahn, Ingold et Prelog, C8 et C9 peuvent être soit SS ou RR. Dans ce contexte, seuls quatre isomères peuvent être formés à savoir deux énantiomères *cis* et deux énantiomères *trans*. Les configurations absolues des quatre isomères sont données dans le tableau 3.3.

**Tableau 3.3.** La configuration absolue des quatre centres stéréogéniques selon la nomenclature de CIP.

	C2	C5	C8	C9
<i>cis</i> - énantiomères	R	S	S	S
	S	R	R	R
<i>trans</i> - énantiomères	R	S	R	R
	S	R	S	S

Puisque les énergies des énantiomères sont rigoureusement identiques, l'investigation a été menée avec une seule série d'énantiomères. Arbitrairement, un seul énantiomère *cis* avec la configuration R-S-S-S et l'énantiomère *trans* de configuration R-S-R-R pour C2, C5, C8 et C9 respectivement ont été calculés. La figure 3.3 montre les structures des deux produits *cis* et *trans*. Tous les produits de la réaction possèdent deux cycles, un à 10, 11 et 12 chaînons respectivement et l'autre à 6 chaînons. Pour tous les produits, la meilleure conformation trouvée avec la dynamique moléculaire est chaise pour le grand cycle. Le cycle à 6 chaînons est tordu en raison de la présence de la double liaison C3 = C4, ce cycle possède deux groupes substituants vicinaux, un groupement méthyle et un carboxy-éthyl. Pour les produits

### Chapitre 3.

*trans*, ces groupements sont dans une configuration *syn* alors que pour les produits *cis* les substituants sont *anti*. Pour les produits *cis*, tous les substituants sont en position équatoriale. La meilleure conformation pour les produits *trans* est atteinte lorsque le groupe volumineux, carboxy-éther est en position équatoriale tandis que le groupe méthyle se trouve dans la conformation axiale. C'est certainement pour minimiser les effets stériques entre ces substituants. Enfin, on remarque que les groupements carbonyle sont en sens inverse de sorte que le moment dipolaire soit minimal, il est d'environ 2 Debyes pour tous les produits. Les données sont rassemblées dans le tableau 3.4-a où sont rapportées les énergies relatives de tension du cycle pour chaque produit calculé avec la méthode proposée par Dudev et Lim<sup>35</sup>. Le tableau 3.4-b indique les énergies absolues de tension du cycle calculées comme le dégagement de l'énergie obtenue par la réaction d'hydrogénation qui conduit à la formation du composé acyclique correspondant.

**Tableau 3.4-a :** Énergie relative de tension du cycle à *Cis*-12P (kJ/mol).  
B3LYP/6-31G\*

	<i>trans</i> -10P	<i>cis</i> -10P	<i>trans</i> -11P	<i>cis</i> -11P	<i>trans</i> -12P	<i>cis</i> -12P
Énergie de tension du cycle	2.08	13.18	5.24	5.70	0.75	0.00
$\Delta(\text{Cis} - \text{Trans})$	11.10		0.46		-0.75	

wB97XD/6-31G\*

	<i>trans</i> -10P	<i>cis</i> -10P	<i>trans</i> -11P	<i>cis</i> -11P	<i>trans</i> -12P	<i>cis</i> -12P
Énergie de tension du cycle	11.92	20.14	9.10	6.70	0.24	0.00
$\Delta(\text{Cis} - \text{Trans})$	8.22		-2.40		-0.24	

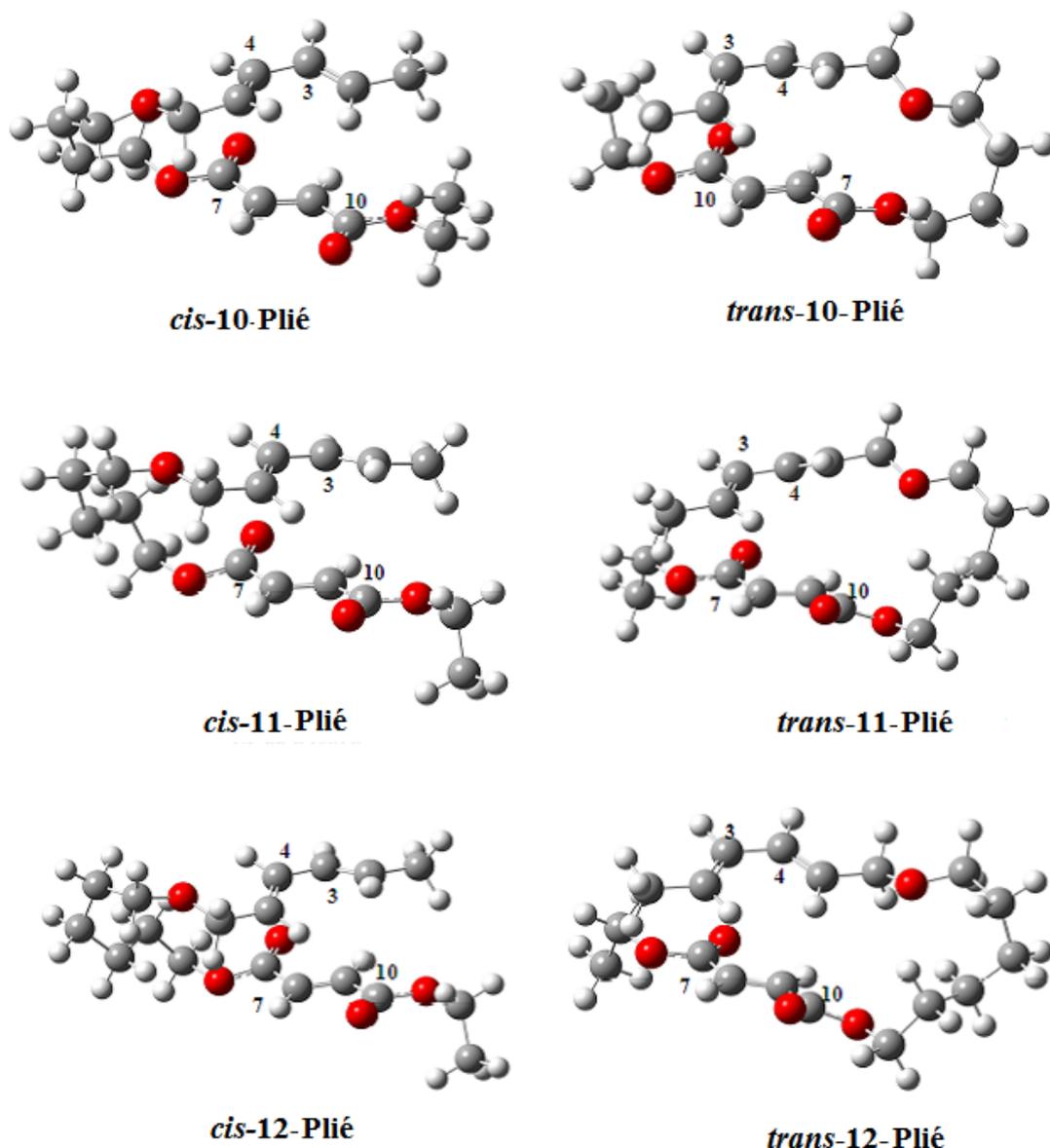
**Tableau 3.4-b :** Énergie absolue de tension du cycle.

	<i>trans</i> -10P	<i>cis</i> -10P	<i>trans</i> -11P	<i>cis</i> -11P	<i>trans</i> -12P	<i>cis</i> -12P
Énergie de tension de cycle	163.85	174.84	173.35	173.80	169.20	168.45
$\Delta(\text{Cis} - \text{Trans})$	10.99		0.45		-0.75	

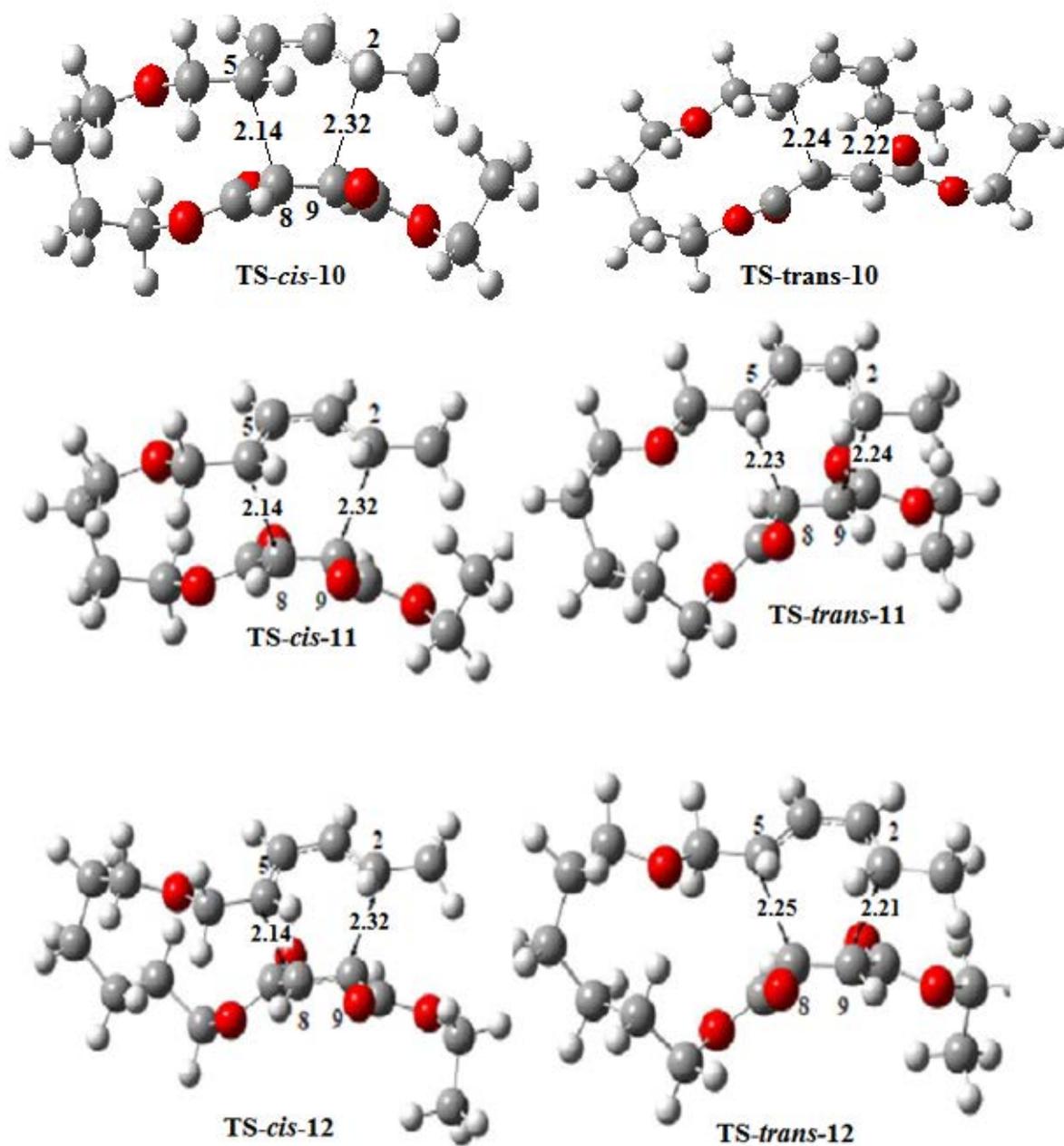
À partir de ces valeurs, deux remarques sont facilement observées. La première, pour les systèmes à 10 chaînons, le diastéréoisomère *cis* a une énergie de tension du cycle plus élevée

## Chapitre 3.

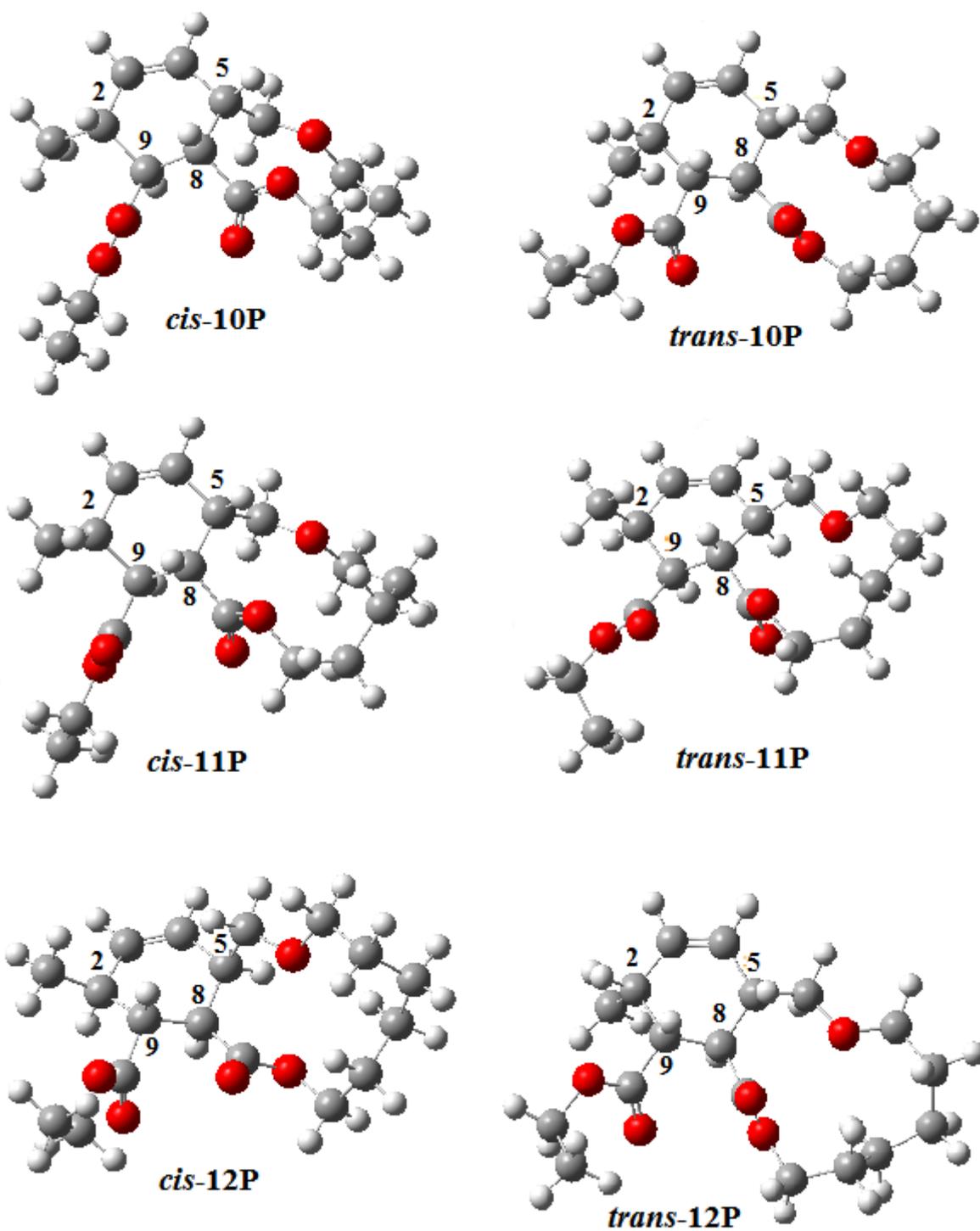
que le diastéréoisomère *trans*. On s'attend donc à une plus grande stabilité de l'isomère *trans* (*i.e. exo*) que l'isomère *cis* (*i.e. endo*). Pour les systèmes à 11 et 12 chaînons, les énergies de tension de cycle des diastéréoisomères *cis* et *trans* sont très proches. La deuxième remarque observée est que la tension de cycle diminue lorsque l'on passe de systèmes à 10 chaînons vers le système à 12 chaînons. Cette dernière observation a été attendue et explique certainement, le manque de sélectivité de système à 12 chaînons dans lequel les deux diastéréoisomères *trans* et *cis* sont produits en même quantité. Cependant, l'énergie de tension de cycle n'explique pas l'incroyable stéréosélectivité présentée par le système à 10 chaînons.



**Fig 3.1.** Les géométries optimisées des réactifs pliés, les numéros d'atomes stratégiques sont donnés.



**Fig 3.2.** Les géométries optimisées des états de transition TSs, les Longueurs en Å.



**Fig 3.3.** Les géométries optimisées des produits.

## Chapitre 3.

### 3.3.2. Aspect énergétique

Les données thermodynamiques relatives à la réaction DAIM calculées avec B3LYP et wB97XD sont présentées dans le tableau 3.5-a. Dans la discussion qui suit, la première valeur est liée au calcul avec B3LYP, tandis que la valeur calculée avec wB97XD est donnée en gras.

**Tableau 3.5-a :** Réactions Diels-Alder Intramoléculaires de cyclisation du triènes 10R, 11R et 12R: Enthalpie relative par rapport aux triènes 10R, 11R et 12R ( $\Delta_rH$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta_rG$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta_rS$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.

B3LYP/6-31G*	$\Delta_rH$	$\Delta_rS$	$\Delta_rG$	$\Delta\Delta_rG(\text{Cis-Trans})$	%(CIS/TRANS)
<i>cis</i> -10	-78.62	-127.41	-40.63		
<i>trans</i> -10	-89.44	-130.75	-50.44	+9.81	2/98
<i>cis</i> -11	-89.78	-139.15	-48.28		
<i>trans</i> -11	-89.90	-140.11	-48.12	-0.16	52/48
<i>cis</i> -12	-89.76	-148.06	-45.61		
<i>trans</i> -12	-88.86	-147.09	-45.01	-0.6	56/44

wB97XD/6-31G*	$\Delta_rH$	$\Delta_rS$	$\Delta_rG$	$\Delta\Delta_rG(\text{Cis-Trans})$	%(CIS/TRANS)
<i>cis</i> -10	-184.25	-118.88	-148.81		
<i>trans</i> -10	-192.57	-111.75	-159.25	+10.44	3/97
<i>cis</i> -11	-193.78	-132.96	-154.13		
<i>trans</i> -11	-191.57	-131.29	-152.42	-1.71	66/33
<i>cis</i> -12	-200.37	-123.68	-163.50		
<i>trans</i> -12	-199.98	-128.23	-161.75	-1.74	66/33

### Chapitre 3.

---

Une observation générale peut être tirée de ces données. La diminution des degrés de liberté due à la fermeture du cycle intramoléculaire conduit à une diminution importante de l'entropie de réaction ( $\Delta rS$ ). En conséquence, l'augmentation de la température pourrait diminuer le rendement de ces réactions. Au contraire l'augmentation de la pression conduirait à une augmentation significative du rendement. Il est intéressant de noter l'évolution des enthalpies et des enthalpies libres des réactions, quand on va des systèmes cycliques à 10 chaînons vers les systèmes cycliques à 12 chaînons. Pour les systèmes cycliques à 10 chaînons, l'enthalpie libre de diastéréoisomère *trans* est inférieure à celle de diastéréoisomère *cis*. C'est la même situation pour leur l'enthalpie. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, cette différence peut être attribuée à l'énergie de tension des cycles qui est plus élevée pour les diastéréoisomères *cis* que pour les *trans*. La différence d'enthalpie libre de 9.81/**10.44** kJ/mol implique que, la réaction est sous contrôle thermodynamique, le rendement serait de 98/**97**% pour le diastéréoisomère *trans* et de 2/**3**% pour le diastéréoisomère *cis*. Cette prévision est malheureusement en contradiction avec les résultats expérimentaux. Cela signifie que pour le système 10 chaînons, d'autres forces sont certainement impliquées.

Au contraire, pour les deux systèmes cycliques 11 chaînons et 12 chaînons, la situation est très différente, car la différence d'enthalpie libre est proche de zéro. Cette disparition de différence dans l'enthalpie libre traduit certainement la libération de la tension de cycle. Si la réaction est sous contrôle thermodynamique, elle conduirait à la formation de deux diastéréoisomères en même quantité. C'est en effet ce qui est observé expérimentalement. Ainsi, l'analyse des données thermodynamiques permet de comprendre le manque de stéréosélectivité des deux systèmes cycliques 11 chaînons et 12 chaînons, mais pas de la sélectivité du système cyclique de 10 chaînons. Pour élucider les facteurs qui déterminent cette sélectivité, il faut prendre en compte les données cinétiques.

Les valeurs des enthalpies d'activation et les enthalpies libres d'activation pour tous les systèmes sont données dans le tableau 3.5-b.

### Chapitre 3.

**Tableau 3.5-b :** Réactions Diels-Alder Intramoléculaires de cyclisation du triènes 10R, 11R et 12R: Enthalpie d'activation relative par rapport aux triènes 10R, 11R et 12R ( $\Delta H^\ddagger$ , kJ / mol), les enthalpies libres d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ , kJ / mol) et l'entropie d'activation ( $\Delta S^\ddagger$ , J / mol) calculées à 25°C et 1 atm aux points stationnaires.

B3LYP/6-31G*	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (Cis-Trans)	%(CIS/TRANS)
<i>cis</i> -10	96.28	-124.56	133.43	1.35	63/37
<i>trans</i> -10	98.81	-120.60	134.78		
<i>cis</i> -11	96.13	-126.32	133.78	1.38	64/36
<i>trans</i> -11	99.2	-201.14	135.16		
<i>cis</i> -12	96.13	-148.77	136.74	2.58	74/26
<i>trans</i> -12	101.55	-126.65	139.32		

wB97XD/6-31G*	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (Cis-Trans)	%(CIS/TRANS)
<i>cis</i> -10	65.21	-48.37	79.72	3.50	80/20
<i>trans</i> -10	79.72	-11.67	83.22		
<i>cis</i> -11	66.35	-58.19	83.81	7.12	95/5
<i>trans</i> -11	70.56	-67.87	90.92		
<i>cis</i> -12	65.75	-59.59	83.63	7.11	95/5
<i>trans</i> -12	70.11	-68.76	90.74		

Il est intéressant de remarquer que quelle que soit la taille du système, l'enthalpie libre d'activation est toujours inférieure concernant la voie *cis*. En utilisant la loi d'Arrhenius, les ratios constants des taux conduiraient à la formation de 37% du diastéréoisomère *trans* et 63% du diastéréoisomère *cis* pour les deux systèmes cycliques, 10 et 11 chaînons. Pour le 12 chaînons, le rendement du produit *cis* est encore plus élevé, d'environ 74%.

## Chapitre 3.

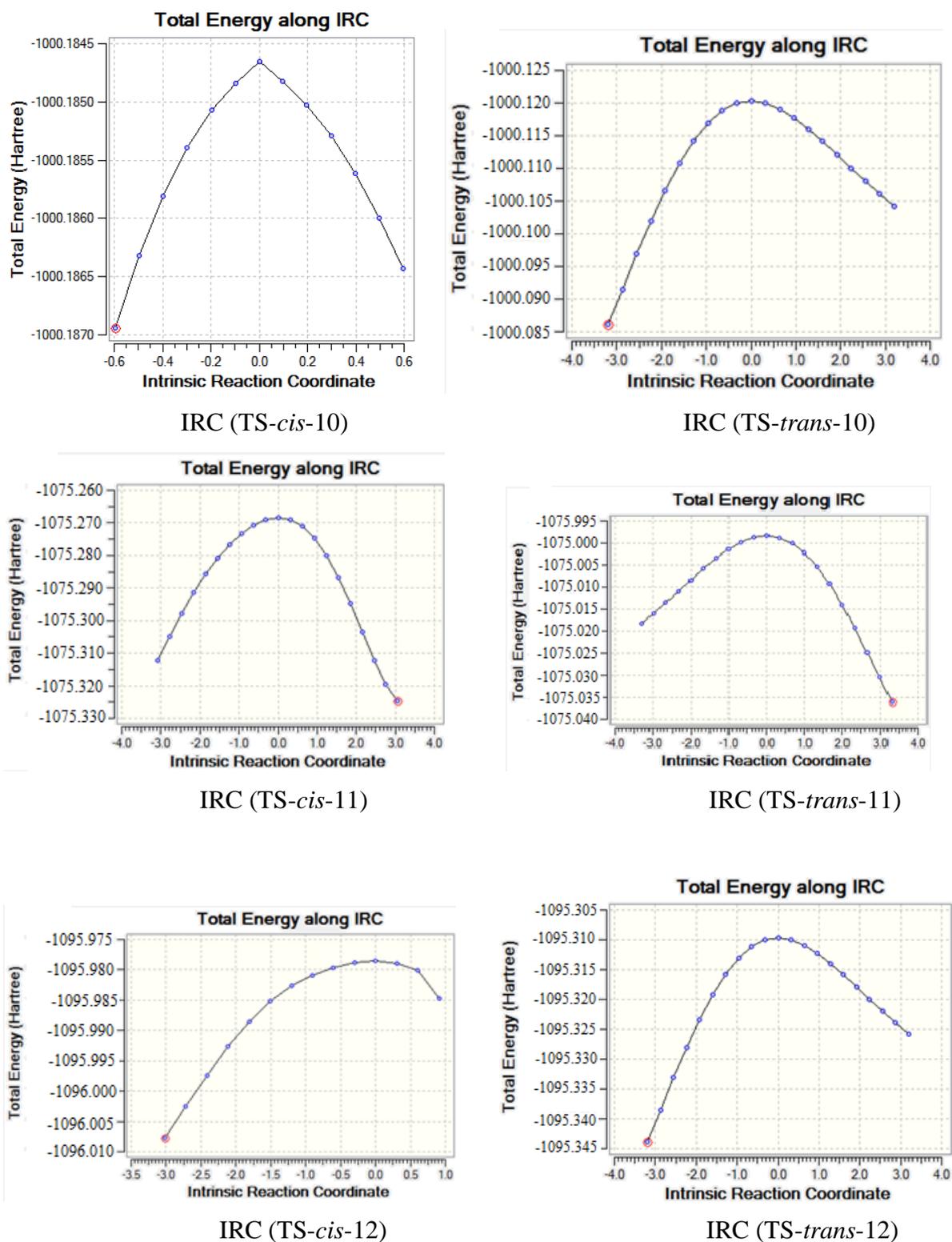
---

Les mêmes tendances peuvent être tirées des résultats obtenus avec la fonctionnelle wB97XD. Pour le système à 10 chaînons, l'enthalpie libre d'activation indique une formation préférentielle du produit *cis* (80%). Pour le système 11 et 12 chaînons, le ratio est encore plus élevé avec 95% du produit *cis* et 5% du produit *trans*. L'explication possible est que la réaction est sous contrôle cinétique pour le système à 10 chaînons et sous contrôle thermodynamique pour les deux systèmes cycliques à 11 et 12 chaînons. Néanmoins, les facteurs qui contrôlent l'ordre relatif des TSs *cis* / *trans* doivent être encore élucidés. Pour atteindre cet objectif, le descripteur dual basé sur les indices de théorie de la fonctionnelle de densité, pourrait être d'une grande aide.

Un bref commentaire peut être ajouté au sujet de l'incidence des paramètres de calcul. D'une part, certains tests (non présentés ici) indiquent que l'ensemble de choix de base n'a pas d'effet significatif sur les résultats, dans la mesure où les énergies relatives sont concernées, alors que le choix de la fonctionnelle échange-corrélation peut conduire à des variations significatives. Il est connu que les fonctionnelles GGAs ne sous-estiment pas les barrières d'énergie, qui sont améliorées dans une certaine mesure par des fonctionnelles hybrides comme B3LYP. Néanmoins, ce fait, qui n'a pas été étudié de manière approfondie dans le présent ouvrage, a moins d'importance puisque nous nous intéressons à des obstacles relatifs pour les trois systèmes. Plus importants sont les interactions faibles qui sont généralement mal prises en compte par les normes des fonctionnelles (GGA, hybride). C'est la raison de nos calculs avec la fonctionnelle wB97XD, qui n'a d'ailleurs pas conduit à des changements dramatiques dans les énergies relatives pour les trois systèmes, bien qu'elle a conduit, comme prévu, à des réactifs pliés plus stables. En effet, les trois structures ont facilement convergé avec la fonctionnelle wB97XD, alors que ce n'était pas facile avec B3LYP.

### 3.3.3. Détermination du chemin réactionnel (IRC)

La localisation d'un état de transition peut être suivie par un calcul IRC (Intrinsic Réaction Coordinate) afin de déterminer le chemin réactionnel et connecter le TS aux deux minima (réactif et produit). Les IRC correspondantes aux différentes réactions sont présentées dans la figure 3.4.



**Fig 3.4.** Calcul IRC pour tous les TSs

Ce résultat confirme l'inexistence d'un intermédiaire réactionnel.

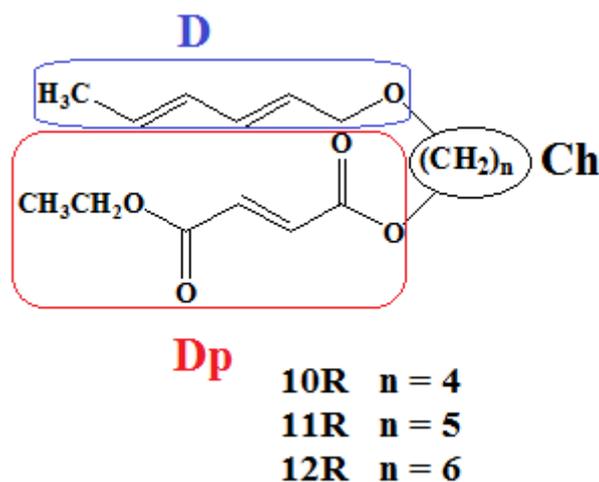
### 3.3.4. Etude de la réactivité chimique des réactions DAIM

Les résultats correspondants aux énergies HOMO et LUMO, le potentiel chimique, la dureté globale, l'indice d'électrophilie et l'indice de nucléophilie sont rapportés dans le tableau 3.6.

**Tableau 3.6.** Les indices d'électrophilie globaux ( $\omega$ ), les indices de nucléophilie globaux (N).

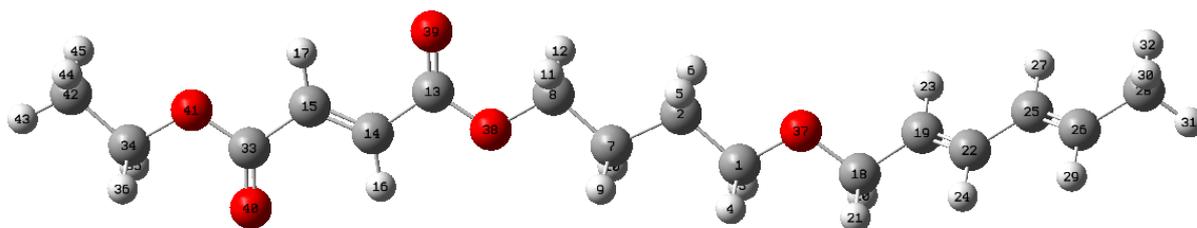
	$E_{\text{HOMO}}$ (ua)	$E_{\text{LUMO}}$ (ua)	$\mu$ (ev)	$\eta$ (ev)	$\omega$ (ev)	N
R10	-0.2172	-0.7839	-4.02	3.77	2.14	3.21
R11	-0.2177	-0.7791	-4.02	3.80	2.13	3.19
R12	-0.2159	-0.0779	-4.00	3.75	2.12	3.24

Une réaction de Diels Alder intramoléculaire DAIM est une réaction dans laquelle le Diène (D) et le Diénophile (Dp) appartiennent à la même molécule. Puisqu'on a une seule molécule qui contient à la fois les deux fragments Diène D et Diénophile Dp, il est difficile de déterminer la réactivité (caractère électrophile et nucléophile) de chaque fragment. Au début il faut d'abord définir les différents fragments (schéma 3.3).

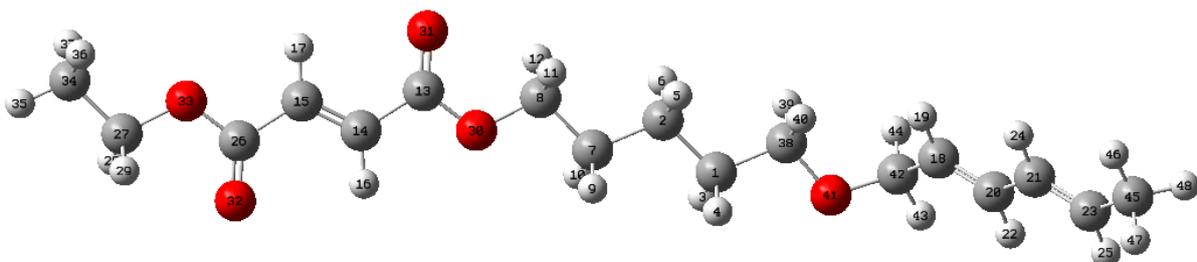


**Schéma 3.3.** Fragmentation des molécules triènes pour un processus DAIM.

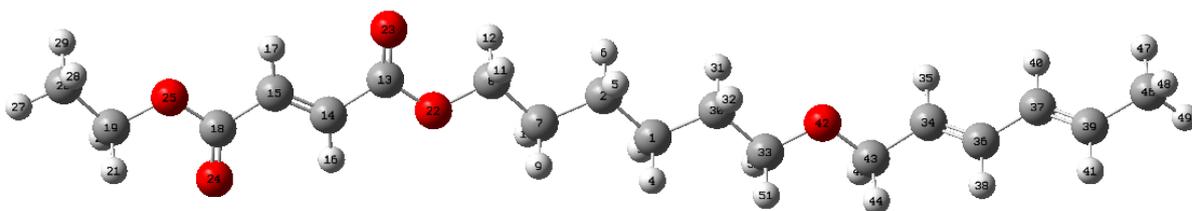
La figure 3.5 présente la numérotation sur les différents atomes des réactifs R10, R11 et R12



**R10**



**R11**



**R12**

**Fig 3.5.** Numérotation (par défaut sur le GaussView 5.1) sur les atomes des réactifs R10, R11 et R12

Les indices de Fukui  $f_{k\pm}$  des fragments diène D et diènophile Dp sont définis par les équations (2.23) et (2.24) respectivement. Ces quantités ont été calculées avec les analyses de population NPA.

Les indices de Fukui  $f_{k\pm}$  des fragments diène D et diènophile Dp sont récapitulés dans le tableau 3.7.

**Tableau 3.7-a.** Indices de Fukui des fragments Diène et Diènophile de réactif R10.

Fragment	Atomes	NPA		Fragment	Atomes	NPA	
		$f^+_k$	$f^-_k$			$f^+_k$	$f^-_k$
<i>Diène</i>	O37	0.01184	0.03841	<i>Diènophile</i>	O38	0.03987	0.01010
	C18	0.00202	0.03193		C13	0.06441	0.00483
	H20	0.00799	0.0534		O39	0.09478	0.04546
	H21	0.00355	0.02726		C14	0.11064	0.00245
	C19	0.03776	0.17596		H16	0.0309	0.00489
	H23	0.00845	0.02574		C15	0.11262	0.00937
	C22	0.02319	0.04544		H17	0.0313	0.00947
	H24	0.00926	0.02903		C33	0.0654	0.00623
	C25	0.00926	0.05994		O40	0.09572	0.07632
	H27	0.00976	0.03001		O41	0.04029	0.02329
	C26	0.05526	0.17662		C34	-0.00454	-0.0038
	H29	0.01021	0.02693		H35	0.01275	0.00487
	C28	-0.00997	-0.03541		H36	0.01344	0.00497
	H30	0.01463	0.04657		C42	-0.00626	-0.00355
	H31	0.01575	0.04670		H43	0.02121	0.00958
	H32	0.00762	0.02346		H44	0.00795	0.00143
			H45	0.00779	0.00436		

### Chapitre 3.

**Tableau 3.7-b.** Indices de Fukui des fragments Diène et Diènophile de réactif R11.

Fragment	Atomes	NPA		Fragment	Atomes	NPA	
		$f^+_k$	$f^-_k$			$f^+_k$	$f^-_k$
<i>Diène</i>	O41	0.02032	0.06578	<i>Diènophile</i>	O30	0.01223	0.01119
	C42	0.00787	-0.02925		C13	0.05174	0.00479
	H43	-0.00589	0.02181		O31	0.01929	0.04797
	H44	-0.05839	0.03519		C14	-0.08493	0.00299
	C18	0.29205	0.17073		H16	-0.04512	0.00507
	H19	0.00223	0.02408		C15	-0.08769	0.00882
	C20	0.15714	0.04659		H17	-0.04541	0.00931
	H22	-0.00431	0.02935		C26	0.05371	0.00631
	C21	0.11581	0.05632		O32	0.02266	0.07676
	H24	-0.00280	0.02899		O33	0.01023	0.01319
	C23	0.33013	0.17306		C27	-0.00541	-0.00381
	H25	-0.00249	0.02670		H29	-0.01538	0.00484
	C45	-0.01799	-0.03467		H28	-0.01535	0.00488
	H46	-0.00416	0.02271		C34	-0.00809	-0.00350
	H47	-0.02811	0.04519		H35	-0.02345	0.00943
H48	-0.02937	0.04618	H36	-0.01028	0.00423		
			H37	-0.01021	0.00437		

### Chapitre 3.

**Tableau 3.7-c.** Indices de Fukui des fragments Diène et Diènophile de réactif R12.

Fragment	Atomes	NPA		Fragment	Atomes	NPA	
		$f^+_k$	$f^-_k$			$f^+_k$	$f^-_k$
<i>Diène</i>	O42	0.01318	0.04278	<i>Diènophile</i>	O22	0.01047	0.01221
	C43	0.00398	-0.03165		C13	0.05046	0.00521
	H44	-0.00447	0.02764		O23	0.01980	0.05261
	H45	-0.02426	0.05347		C14	-0.08051	0.00323
	C34	0.29987	0.16986		H16	-0.04255	0.00323
	H35	-0.00132	0.02519		C15	-0.08236	0.00831
	C36	0.14796	0.04581		H17	-0.04303	0.00869
	H38	-0.00458	0.02815		C18	0.04940	0.00624
	C37	0.11815	0.05704		O24	0.01874	0.07208
	H40	-0.00523	0.02916		O25	0.01102	0.02194
	C39	0.32123	0.17207		C19	-0.00555	0.00368
	H41	-0.00285	0.02612		H20	-0.01489	0.00368
	C46	-0.01962	-0.03446		H21	-0.01479	0.00461
	H47	-0.00595	0.02275		C26	-0.00917	0.00335
	H48	-0.02892	0.04514		H27	-0.02303	0.00894
H49	-0.02985	0.04527	H28	-0.01014	0.00409		
			H29	-0.01017	0.00414		

## Chapitre 3.

Les indices d'électrophilie ( $\omega_F$ ) et de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments (F = diène ou diènophile) sont définies par les équations :

$$\omega_F = \omega \sum_{k \in F} f_k^+$$

$$N_F = N \sum_{k \in F} f_k^-$$

$\omega$  et  $N$  sont les indices d'électrophilie et de nucléophilie.

Les  $\omega_F$  et les  $N_F$  sont rapportés dans le tableau suivant :

**Tableau 3.8.** Les indices d'électrophilie ( $\omega_F$ ) et les indices de nucléophilie ( $N_F$ ) des fragments sont en eV et l'indice de transférabilité.

	$\omega_D$	$\omega_{Dp}$	$\omega_{Ch}$	$N_D$	$N_{Dp}$	$N_{Ch}$	Indice de transférabilité $T_\omega$	Indice de transférabilité $T_N$
10R	0.46	1.58	0.10	2.56	0.64	0.01	73.8 ( $\omega_{Dp}/\omega$ )	79.6 ( $N_D/N$ )
11R	0.53	1.47	0.13	2.33	0.69	0.17	69.0 ( $\omega_{Dp}/\omega$ )	73.0 ( $N_D/N$ )
12R	0.26	1.73	0.13	2.34	0.72	0.18	81.6 ( $\omega_{Dp}/\omega$ )	72.2 ( $N_D/N$ )

Nous avons évalué l'électrophilicité globale et nucléophilicité globale pour les triènes et avec une projection sur les trois régions définies dans le schéma 3.3.

L'indice d'électrophilie des fragments diènophiles est supérieur à celui des fragments diènes pour tous les triènes. Tandis que les indices de nucléophilie des fragments D ( $N_D = 2.3-2.6$  eV) sont très supérieurs à ceux des fragments Dp ( $N_{Dp} = 0.6-0.7$  eV). Par conséquent, les fragments diènes se comportent comme des bons nucléophiles alors que les fragments diènophiles se comportent comme des électrophiles dans les réactions DAIM.

La somme des indices d'électrophilie des fragments diène, diènophile et la chaîne d'union  $(CH_2)_n$  donne la valeur de l'électrophilie globale  $\omega$  du composé. De même, la somme des indices de nucléophilie des fragments diène, diènophile et la chaîne d'union  $(CH_2)_n$  donne la valeur de la nucléophilie globale  $N$ .

L'indice de transférabilité <sup>36</sup>  $T_\omega = \omega_F/\omega$  représente le degré (le pourcentage) d'électrophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp. De même, l'indice de

### Chapitre 3.

transferabilité  $T_N=N_F/N$  représente le degré (le pourcentage) de nucléophilie globale transférée aux deux fragments D et Dp. Ces indices nous permettent de connaître le pourcentage du caractère électrophile ou nucléophile d'un fragment dans une molécule. Le tableau 3.8 montre que les caractères nucléophiliques des triènes sont concentrés dans le fragment diène D et les caractères électrophiliques sont centrés dans le fragment diénophile Dp.

La direction du flux électronique ( $D \rightarrow Dp$  ou  $Dp \rightarrow D$ ) dans une réaction DAIM peut être déterminée en utilisant les valeurs  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  définis par les équations (2.32) et (2.33).

Le modèle des indices  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  est utilisé pour expliquer la réactivité et le mécanisme réactionnel du point de vue électronique pour une réaction intramoléculaire DAIM.

Le tableau 3.9 rassemble les valeurs  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  et  $\Delta\gamma_{12}$  des réactifs et CT transfert de charge dans l'état de transition pour les réactions DAIM, en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA).

**Tableau 3.9.** Les indices électrophilicité-nucléophilicité  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  et  $\Delta\gamma_{12}$  en eV et le transfert de charges dans l'état de transition.

	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\Delta\gamma_{12}$	CT	
10R	4.14	1.10	3.04	TScis	0.15e
				TStrans	0.16e
11R	3.60	1.22	2.38	TScis	0.16e
				TStrans	0.15e
12R	4.07	0.98	3.09	TScis	0.17e
				TStrans	0.16e

On remarque que les  $\Delta\gamma_{12}$  sont élevées et positives ce qui montre que toutes les réactions DAIM sont polaires caractérisées par des transferts de charges CT élevés, le flux électronique aura lieu du diène vers le diénophile ( $D \rightarrow Dp$ ).

L'augmentation de la quantité  $\Delta\gamma_{12}$  et le transfert de charge peuvent être expliqués par la présence du groupement électro-attracteur ( $R=CO_2Me$ ) sur le fragment diénophile Dp qui a un effet attracteur.

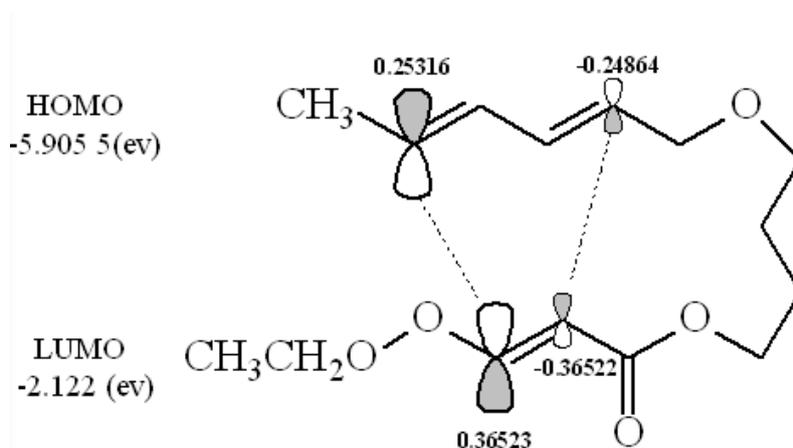
Le calcul des indices  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  ainsi que la différence  $\Delta\gamma_{12}$  pour la réaction DAIM nous permet d'estimer le transfert de charge aux états de transition.

### Chapitre 3.

Le tableau suivant rassemble les coefficients des orbitales HOMO et LUMO des triènes R10, 11R et 12R.

**Tableau 3.10.** Les coefficients des orbitales frontières HOMO et LUMO.

		HOMO	LUMO
<b>10R</b>	C2	0.25316	-0.00006
	C5	-0.24864	0.00012
	C8	-0.00202	0.36523
	C9	0.00091	-0.36522
<b>11R</b>	C2	-0.20936	0.00005
	C5	0.22330	0.00023
	C8	-0.00140	0.36345
	C9	0.00055	0.36422
<b>12R</b>	C2	0.25533	0.00001
	C5	-0.25052	0.00004
	C8	-0.00078	0.36546
	C9	0.00036	-0.36492



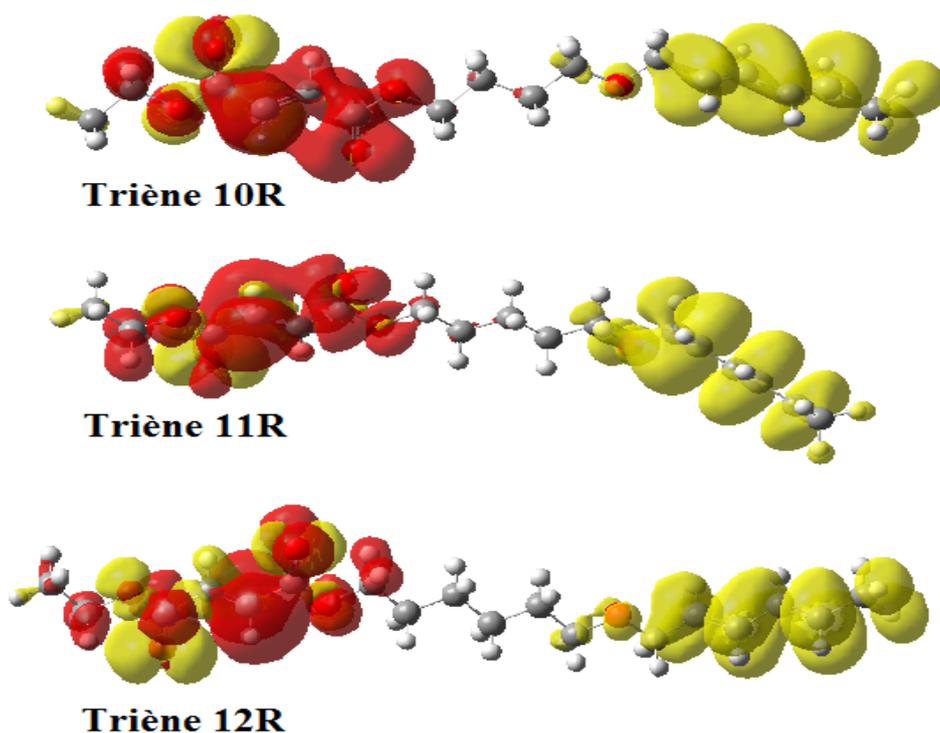
**Schéma 3.4.** Les coefficients des orbitales frontières pour les atomes qui se lient: HOMO (C2 et C5) et LUMO (C8 et C9) pour 10R.

Les atomes qui possèdent des coefficients plus hauts sont liés, l'atome de diène qui possède le coefficient plus fort de l'orbitale HOMO se lie avec l'atome du diénophile qui possède le coefficient plus élevé de l'orbitale LUMO. Le tableau 3.10 montre que l'atome de carbone C2 se lie avec l'atome de carbone C8 et l'atome C5 avec l'atome C9 pour tous les triènes, Ces résultats confirment que le produit final de la réaction de Diels Alder intramoléculaire est fusionné et non ponté.

### 3.3.5. Descripteur dual

La carte isodensité du descripteur dual  $\Delta f(r)$  calculé pour les structures optimisées au niveau B3LYP/6-31G\* est illustrée dans la figure 3.6. Le signe de  $\Delta f(r)$  est un critère important de réactivité. En effet, il a été établi que les sites moléculaires avec  $\Delta f(r) > 0$  présentent un comportement électrophile, tandis que les centres moléculaires avec  $\Delta f(r) < 0$  devraient être nucléophiles. Les zones où les valeurs des descripteurs sont négatives ( $\Delta f(r) < 0$ ) seront colorées en jaune, tandis que les zones où les valeurs du descripteur sont positives ( $\Delta f(r) > 0$ ) seront colorées en rouge.

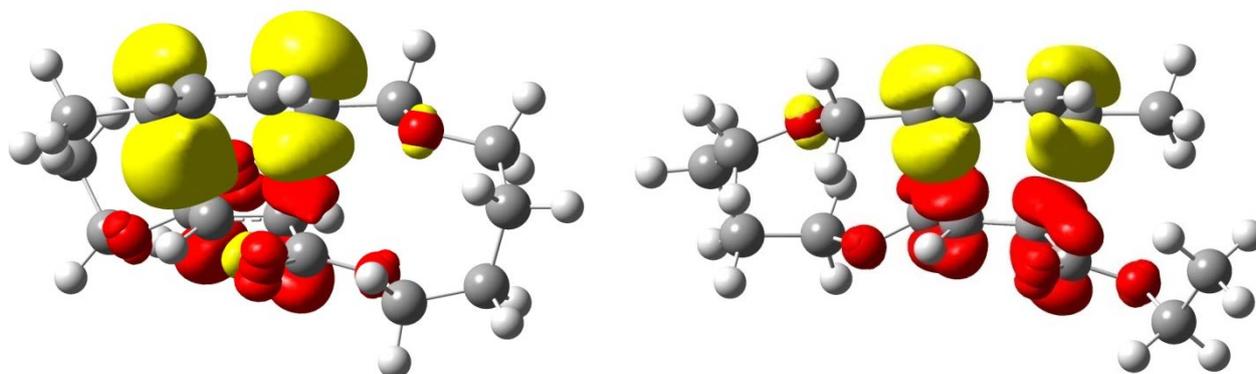
Les descripteurs dual pour les trois réactifs sont présentés dans la figure 3.6. Comme on peut le voir sur cette image, le descripteur dual présente des caractéristiques remarquables. En général, les positions d'électrophiles et nucléophiles peuvent être proches et parfois même fusionnées. Pour les trois réactifs, les positions qui ont un comportement chimique inverse sont très bien séparées. La zone électrophile  $\Delta f(r) > 0$  est centrée sur la fraction diénophile. La partie nucléophile  $\Delta f(r) < 0$  est située sur l'unité du diène. La réaction entre ces deux parties est donc inévitable. Par ailleurs, la réaction peut être considérée comme une demande électronique normale Diels-Alder, puisque la densité des électrons devrait découler de la partie diène à la fraction diénophile. Ce genre de réactions de Diels-Alder est généralement plus rapide que ceux des demandes électroniques inversées. Ce résultat est en accord avec la structure de la molécule. D'une part, la fraction de diène peut être considérée comme substituée par des groupements donneurs des électrons tels que des groupes méthyle et méthoxy. D'autre part la partie de diénophile de la molécule est substituée par des groupes carboxyle qui sont bien connus des groupes attracteurs des électrons.



**Fig 3.6.** Carte isodensité du descripteur dual des triènes.

Pour une meilleure compréhension des facteurs qui contrôlent la différence entre les TS qui conduisent au produit *cis* ou *trans*, les descripteurs dual de ces structures ont été calculés. Les TSs du système cyclique à 10 chaînons à titre d'exemple sont représentés aux figures 3.7a et 3.7b. D'un point de vue qualitatif, on peut observer pour tous les TSs qu'en plus de l'interaction électronique primaire entre C2 et C9 et entre C5 et C8, des interactions de stabilisation électroniques secondaires sont également observées entre les fractions de diène et les carbonyles à proximité. Ces interactions secondaires sont principalement survenues entre C3 et C10 pour TS-*trans* et entre C4 et C7 pour le TS-*cis*. Comme on peut le voir sur la figure 3.7a, l'interaction secondaire entre les deux carbones C3 et C10 ou C4 et C7 stabilisent. Pour une meilleure vue, un contour de la carte isodensité du descripteur dual projetée sur un plan qui coupe les carbones impliqués est présenté sur la figure 3.7b. Les carbones intervenant dans les interactions secondaires sont les carbones C4 et C7 pour la structure *cis* et C3 et C10 pour la structure *trans*. Comme on peut le voir sur la figure 3.7b, les carbones C3 et C4 présentent un comportement chimique nucléophile ( $\Delta f < 0$ , représenté en jaune), tandis que C7 et C10 présentent un caractère électrophile ( $\Delta f > 0$  en rouge). Quelle que soit la taille des systèmes, les distances entre les atomes qui interagissent C4-C7 pour les TSs-*cis* sont toujours inférieures à celles des C3-C10 pour les TSs-*trans*. Ces distances sont réflexion de la distance C2-C9 pour le TS-*cis* et la distance C5-C8 pour le TS-*trans*

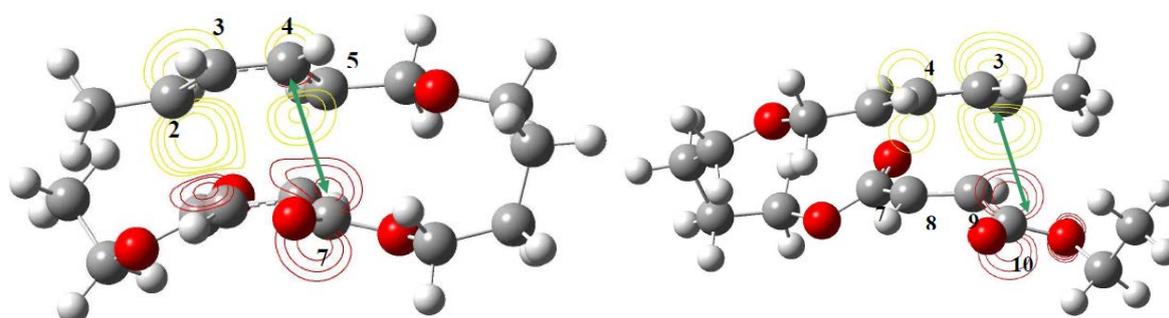
respectivement. En conséquence, les interactions primaires et secondaires devraient donc être plus fortes pour le TS-*cis* que pour le TS-*trans* et induire une stabilisation plus importante de TS-*cis* que pour TS-*trans*.



**TS-*cis*-10**

**TS-*trans*-10**

**Fig 3.7a.** La carte isodensité du descripteur dual  $\Delta f(r)$  calculé sur les TSs du système cyclique à 10 chaînons optimisée au niveau B3LYP/6-31G\*.



**TS-*cis*-10**

**TS-*trans*-10**

**Fig 3.7b.** La carte isodensité du descripteur dual  $\Delta f(r)$  calculé sur les TSs et projeté sur un plan qui coupe les atomes de carbone intervenant dans les interactions secondaires.

Dans le but d'obtenir une confirmation quantitative, l'intégrale du descripteur dual d'auto-interaction a été calculée par l'intégrale de Coulomb<sup>37</sup> suivante :

$$I_{\Delta f} = \iint \frac{\Delta f(r)\Delta f(r')}{|r-r'|} drdr' \quad (3.1)$$

Évidemment, lorsque l'intégrale de Coulomb est plus faible, les interactions sont plus stabilisantes. En effet, l'intégrale  $I$  est plus faible, les interactions entre les positions avec des valeurs opposées du descripteur dual sont plus fortes. En d'autres termes, les faibles valeurs

## Chapitre 3.

---

de I traduisent une forte interaction entre les sites électrophilique et nucléophilique. Les valeurs de  $I_{\Delta f}$  sont rapportées dans le tableau 3.11.

**Tableau 3.11.** L'intégrale du descripteur dual d'auto-interaction de TSs (kJ/mol).

Systeme	<i>Cis</i>	<i>Trans</i>	$\Delta(\text{cis-trans})$
10	2.33E-03	4.03E-03	1.70E-03
11	2.29E-03	3.61E-03	1.32E-03
12	2.32E-03	4.26E-03	1.94E-03

Il est important de noter que même si les valeurs de  $I_{\Delta f}$  sont très faibles, elles doivent être comparées à la différence d'énergie ou enthalpie entre les TSs-*cis* et les TSs-*trans*. Dans ce contexte, l'importance des contributions électroniques n'est pas négligeable, en particulier pour les systèmes cycliques à 11 chaînons et 12 chaînons. Pour chaque système, on remarque que les TSs-*cis* ont toujours des valeurs de  $I_{\Delta f}$  plus basses que celles des TSs-*trans*. Quand on va du système cyclique à 10 chaînons vers le système à 12 chaînons, les valeurs de chaque TS sont presque les mêmes. Cela signifie que les énergies de stabilisation électroniques dues au descripteur dual de l'auto-interaction sont presque les mêmes quelle que soit la taille du système.

### 3.3.6. Propriétés optiques

L'absorption de la lumière visible ou ultra-violette par une molécule provoque une excitation électronique qui entraîne des processus photophysiques de luminescence (retour à l'état fondamental par fluorescence ou phosphorescence), de conversions internes ou de croisements inter systèmes, et des processus photochimiques (rupture de liaison, isomérisation

menant à de nouveaux produits dans leur état fondamental ou dans un état excité).

Les propriétés photophysiques et photochimiques des hétérocycles moyens oxygénés peuvent être révélées par des études théoriques. Le choix de la stratégie de calcul est la partie la plus délicate. En principe, la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT : Time Dependent Density Functional Theory)<sup>25,26,27</sup> est une méthode de choix pour calculer les propriétés de réponse des molécules, pour des perturbations dépendantes du temps. Deux quantités en rapport avec le spectre UV- visible sont accessibles à partir des

## Chapitre 3.

---

calculs TDDFT, l'énergie de chaque transition électronique et la force d'oscillateur correspondante. Grâce à ces deux données, les spectres UV- visible sont ensuite simulés.

### *Le spectre UV/Vis*

Les calculs en TDDFT ont été effectués sur les hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons, dans le but de déterminer la nature des transitions électroniques et les propriétés optiques. Les spectres simulés UV-visible calculés sur les hétérocycles à 10, 11, et 12 chaînons sont visualisés sur les figures 3.8, 3.9 et 3.10 respectivement.

Tous les produits absorbent dans le même domaine de longueurs d'onde. Afin de comprendre ce phénomène, nous avons essayé d'analyser l'allure des spectres en fonction de la structure des composés correspondants.

Les spectres UV-Visible des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons, qui s'étendent dans la région UV, avec des maximums bandes intenses et dissymétriques, se situent approximativement entre 190nm et 210nm.

Le rôle de la partie diénique est bien mis en évidence, en effet dans toutes les transitions électroniques, la partie donneuse coïncide avec le diène de la cyclisation.

Elles résultent essentiellement d'excitations électroniques des orbitales :

#### **Pour P-cis-10**

HOMO  $\longrightarrow$  LUMO, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+2, HOMO-1  $\longrightarrow$  LUMO+2, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+3 et HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+6 (voir la figure 3.11-a).

#### **Pour P-trans-10**

HOMO  $\longrightarrow$  LUMO, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+2, HOMO-1  $\longrightarrow$  LUMO+2, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+4 et HOMO-3  $\longrightarrow$  LUMO+3, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+8 (voir la figure 3.11-b).

#### **Pour P-cis-11**

HOMO  $\longrightarrow$  LUMO, HOMO-2  $\longrightarrow$  LUMO+1, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+3, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+5 et HOMO-3  $\longrightarrow$  LUMO+7 (voir la figure 3.12-a).

#### **Pour P-trans-11**

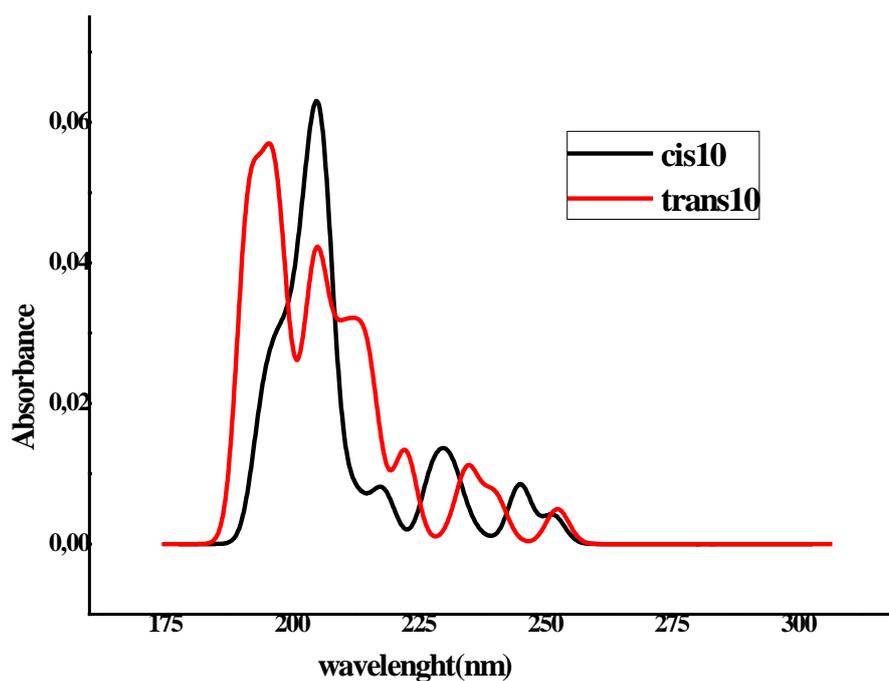
HOMO  $\longrightarrow$  LUMO, HOMO-2  $\longrightarrow$  LUMO, HOMO-1  $\longrightarrow$  LUMO+2, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+3 et HOMO-1  $\longrightarrow$  LUMO+4, HOMO  $\longrightarrow$  LUMO+7 (voir la figure 3.12-b).

### Pour *P-cis-12*

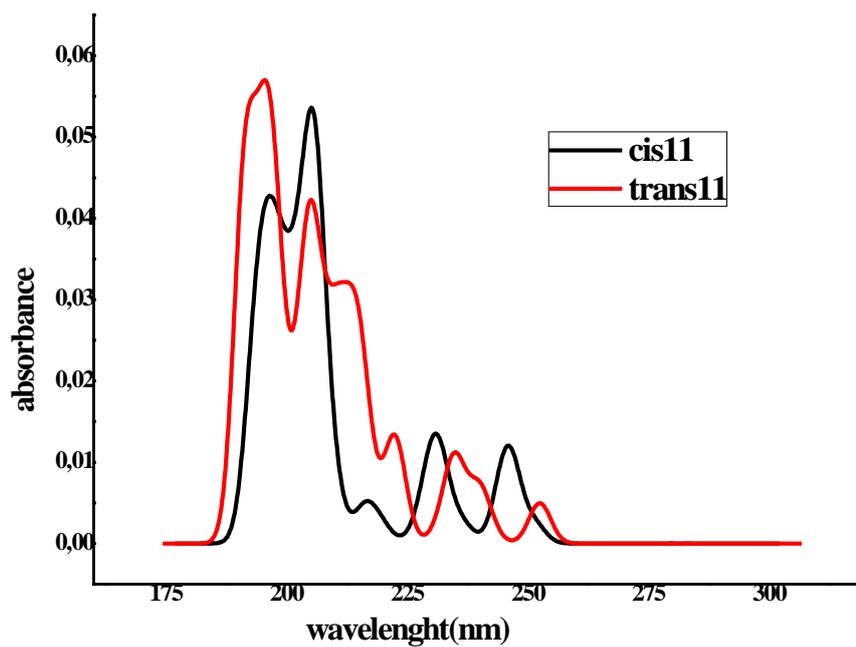
HOMO  $\rightarrow$  LUMO, HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1, HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+1, HOMO  $\rightarrow$  LUMO+3 et HOMO  $\rightarrow$  LUMO+4, HOMO  $\rightarrow$  LUMO+6 (voir la figure 3.13-a).

### Pour *P-trans-12*

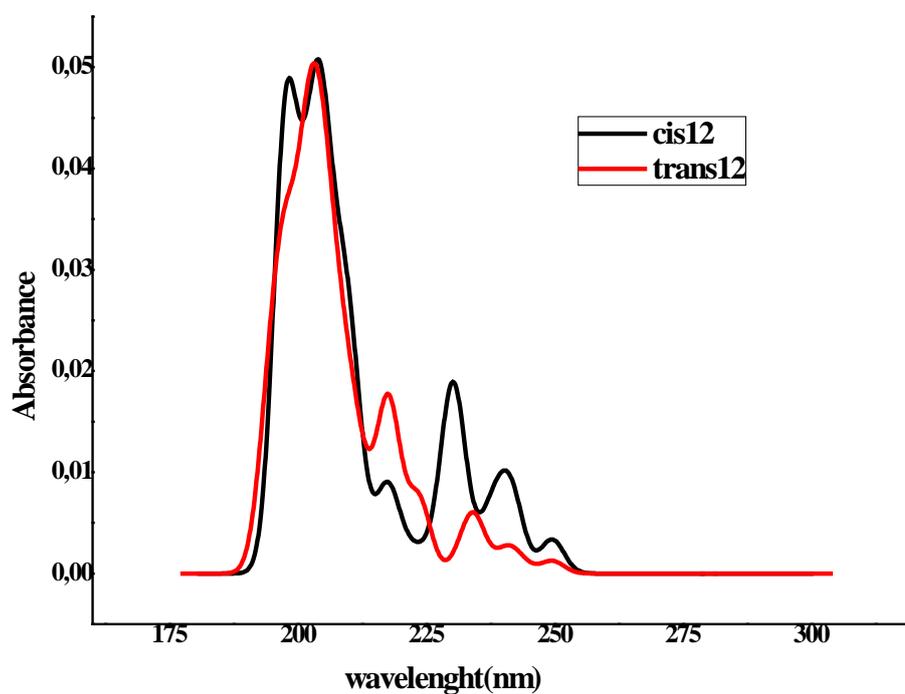
HOMO  $\rightarrow$  LUMO, HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+1, HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO, HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+2 et HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO+2, HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+5 (voir la figure 3.13-b)



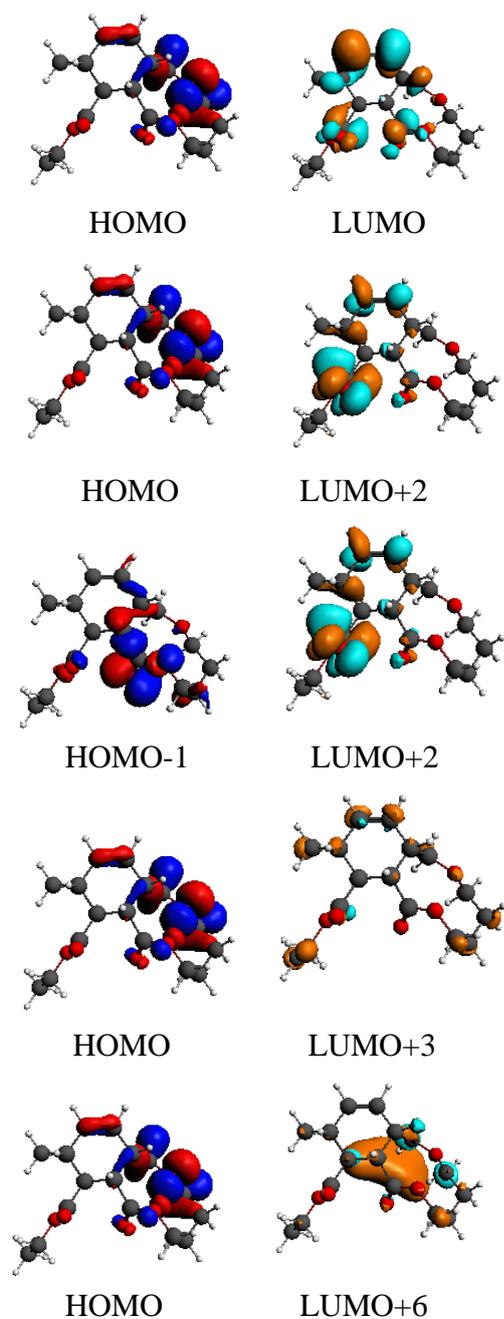
**Fig 3.8.** Spectre d'absorption UV-visible des composés *P-cis-10* et *P-trans-10*.



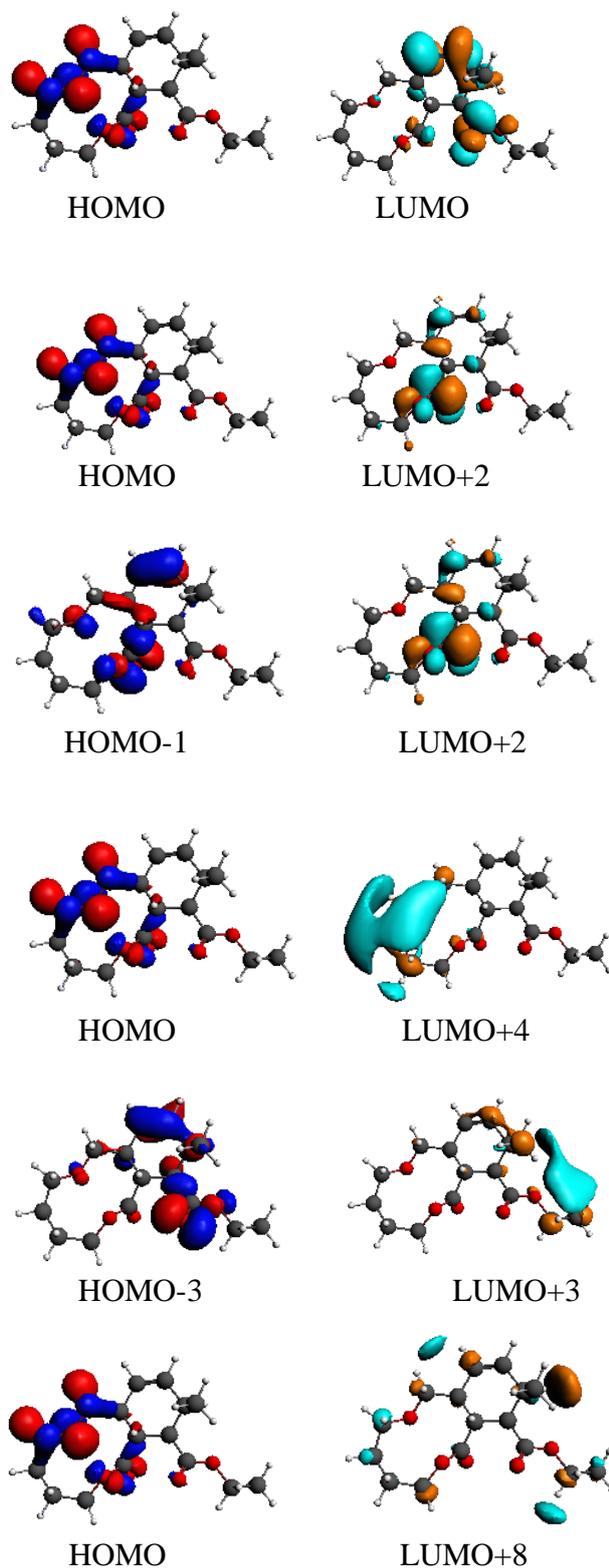
**Fig 3.9.** Spectre d'absorption UV-visible des composés **P-cis-11** et **P-trans-11**.



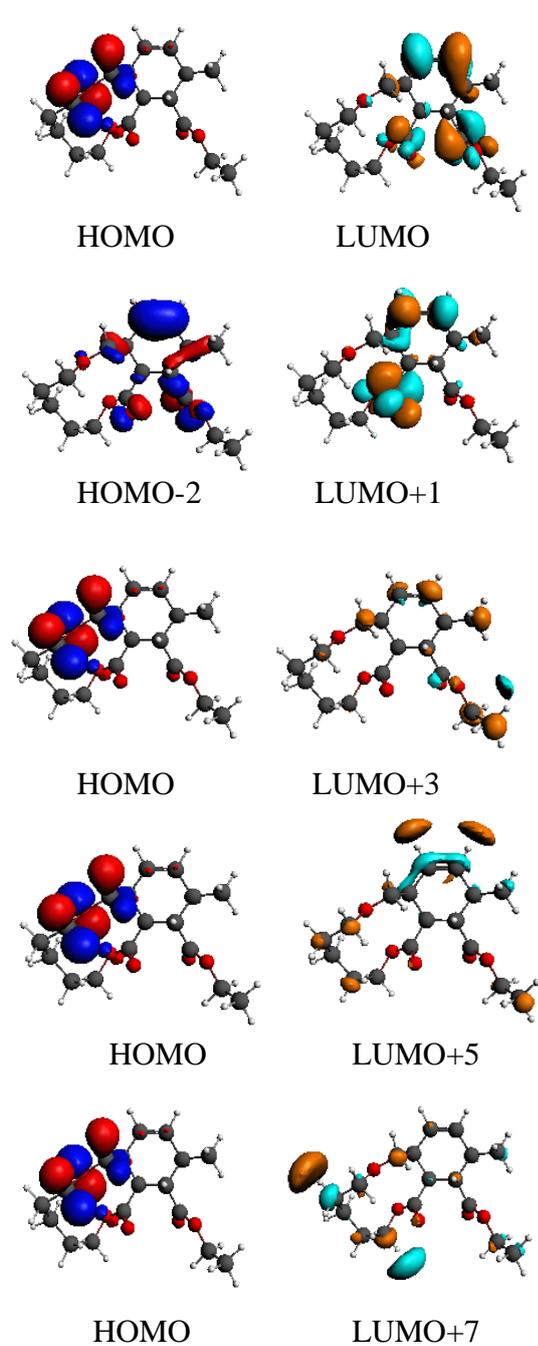
**Fig 3.10.** Spectre d'absorption UV-visible de composé **P-cis-12** et **P-trans-12**.



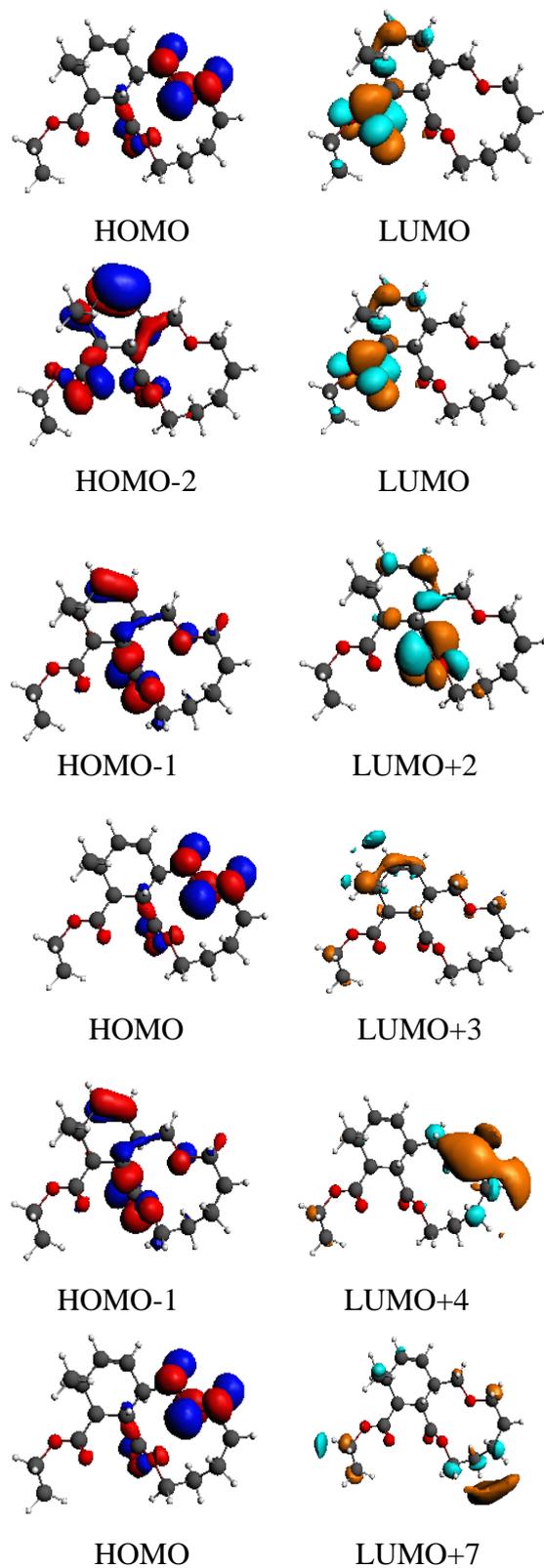
**Fig 3.11-a.** Représentation des orbitales du P-*cis*-10 qui sont responsables des transitions électroniques.



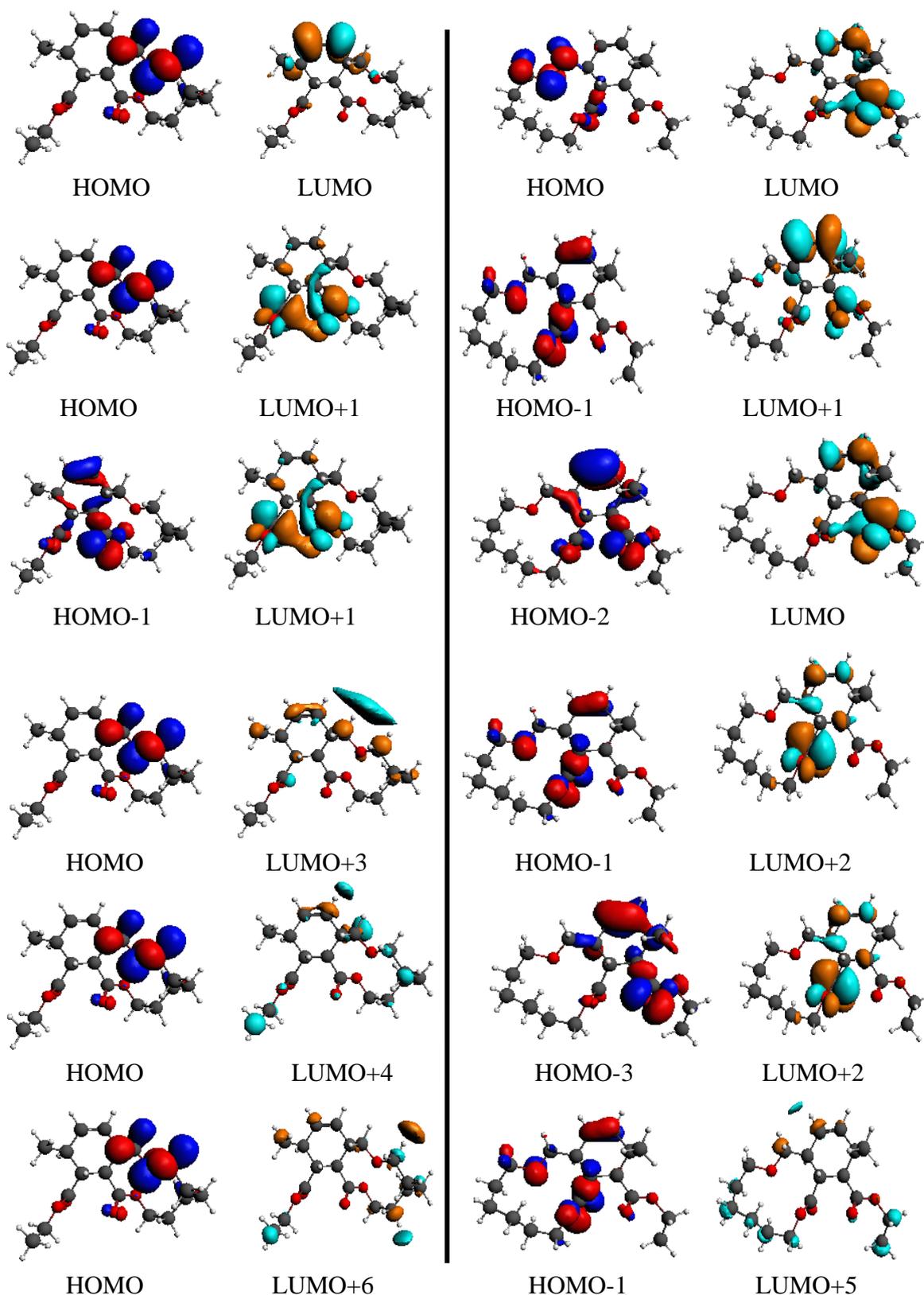
**Fig 3.11-b.** Représentation des orbitales du P-*trans*-10 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 3.12-a.** Représentation des orbitales du *P-cis*-11 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 3.12-b.** Représentation des orbitales du *P-trans*-11 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 3.13-a.** Représentation des orbitales du P-*cis*-12 qui sont responsables des transitions électroniques.

**Fig 3.13-b.** Représentation des orbitales du P-*trans*-12 qui sont responsables des transitions électroniques.

## Chapitre 3.

### 3.3.7. Effet de solvant

Dans la partie précédente, nous avons négligé l'effet du solvant, tous les calculs ont été effectués en phase gazeuse. Afin de voir l'influence du solvant sur la vitesse de la réaction et également sur son mécanisme, nous allons reprendre les calculs en introduisant le solvant toluène  $\epsilon = 2,38$  utilisé dans la partie expérimentale.

Le calcul d'énergie consiste en un single point sur les structures optimisées en phase gazeuse, en utilisant une méthode relativement simple de SCRF avec le modèle "the Onsager réaction field model". Les énergies totales et relatives des points stationnaires correspondant à la réaction de cycloaddition du triène en toluène sont rapportées dans le tableau 3.12.

**Tableau 3.12.** Energies Relatives <sup>a</sup> ( $\Delta E$ ) des Points Stationnaires Correspondant à la Réaction Intramoléculaire Diels-Alder du triène.

Réactif	B3LYP/6-31G*	B3LYP/6-31G* dans le toluène
<i>Cis</i> -10P	-8.122	-13.797
<i>Trans</i> -10P	-15.806	-20.821
TS- <i>cis</i> -10	38.685	36.061
TS- <i>trans</i> -10	35.615	33.866
<i>Cis</i> -11P	7.311	1.568
<i>Trans</i> -11P	-13.651	-18.564
TS- <i>cis</i> -11	38.059	35.622
TS- <i>trans</i> -11	34.600	32.863
<i>Cis</i> -12P	-6.643	-12.104
<i>Trans</i> -12P	-13.964	-18.877
TS- <i>cis</i> -12	41.948	39.259
TS- <i>trans</i> -12	37.135	35.371

<sup>a</sup>Relative aux triènes 10R, 11R et 12R.

L'influence du solvant sur le mécanisme de la réaction est mesurée par la diminution de la barrière d'énergie d'activation de 1.7-2.7 Kcal.mol<sup>-1</sup>, ainsi les TSs sont plus stabilisés. Cependant, si nous considérons que les réactifs sont stabilisés de 2,0 kcal/mol, par conséquent l'effet du solvant est faible dans ces cycloadditions. Ces résultats peuvent être attribués à la délocalisation efficace de la charge transférée et aussi en raison de la basse polarité du toluène.

### 3.4. Conclusion

L'objectif principal de cette étude théorique était d'attribuer les facteurs qui déterminent l'étrange stéréosélectivité du système à 10 chaînons et l'absence de sélectivité des deux systèmes cycliques à 11 et 12 chaînons. Il apparaît que deux facteurs principaux sont en cause. Le premier est la tension du cycle. Le second est la stabilisation électronique entre les positions ayant des comportements chimiques inverses qui se produisent à l'état de transition. Le calcul de  $I_{\Delta f}$  est une manière d'évaluer ces interactions. Les arguments ci-dessus indiquent que la tension de cycle entraîne les réactions sous contrôle thermodynamique. D'autre part, les effets électroniques entraînent les réactions sous contrôle cinétique.

Pour prédire les propriétés dynamiques comme la barrière de réaction (réaction DA), la capacité du descripteur dual est encore un objet de controverse. Fuentealba<sup>38</sup>, par exemple dit que les propriétés cinétiques et thermodynamiques sont décrites, alors que Liu<sup>39,40</sup>, indique que la description ne porte que sur les propriétés thermodynamiques. Les résultats obtenus dans ce travail soutiennent le point de vue du Fuentealba, à savoir que les indices théoriques proposés ne constituent ni des effets thermodynamiques ni cinétiques, mais une combinaison des deux, selon le type de réaction.

L'énergie de tension du cycle favorise la formation des produits *trans*, tandis que les effets électroniques stabilisent les états de transition qui conduisent à des produits *cis*. Alors que l'évolution des enthalpies libres de réaction dépend principalement des effets de tension du cycle, l'évolution des enthalpies libres d'activation semble déterminée par une concurrence entre les effets électroniques et la tension du cycle. En effet, les énergies de tension du cycle diminuent quand on va du système cyclique à 10 chaînons vers le système cyclique à 12 chaînons, tandis que l'énergie de stabilisation électronique reste à peu près constante. Par conséquent, l'enthalpie libre de réaction diminue quand on va du système cyclique à 10 chaînons vers le système cyclique à 12 chaînons et favorise la formation du produit *cis*. Enfin, il est essentiel de souligner que la stabilisation de TS-*cis*-10 est principalement due à l'interaction secondaire entre le carbone du diène et le carbone du carbonyle. À partir d'une configuration différente du diénophile de départ, comme par exemple avec l'acide maléique, les interactions impliquées dans la structure de transition seraient totalement différentes et conduiraient probablement à un changement dramatique des rendements des différents produits de la réaction.

La synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons a été réalisée à l'aide des réactions Diels-Alder intramoléculaires. La première étude systématique des

### Chapitre 3.

---

réactions DAIM du système à 10 chaînons a démontré que la réaction est stéréosélective. Pour 11 et 12 chaînons, elles ne montrent aucune sélectivité. L'étude théorique a été entreprise pour comprendre cette différence marquée de la sélectivité. Il semble que si la réaction est sous contrôle thermodynamique, le seul facteur qui dirige la réaction est la tension de cycle qui a favorisé le produit *trans*. D'autre part, si la réaction est sous contrôle cinétique deux facteurs, à savoir la tension de cycle et les effets électroniques, l'interaction forte semble avoir des effets électroniques qui stabilisent l'état de transition, et conduisent à des produits *cis*. Cette interaction se produit principalement en raison de la conformation "Entgegen" du diènophile (acide fumarique).

Une réaction à partir de l'acide maléique, entraînerait certainement un ratio de produits totalement différent. Cette situation est actuellement en étude.

### Références :

- <sup>1</sup> Dos Anjos, J.V.; Neves Filho, R.A.W.; do Nascimento, S.C.; Srivastava, R.M.; de Melo, S.J.; Sinou, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3571–3576.
- <sup>2</sup> Messaoudi, S.; Anizon, F.; Peixoto, P.; David-Cordonnier, M.H.; Golsteyn, R.M.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Prudhomme, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7551–7562.
- <sup>3</sup> Hille, U.E.; Qingzhong Hu ; Pinto-Bazurco Mendieta, M.A.E. ; Bartels, M.; Vock , C.A.; Lauterbach , T.; Hartmann, R.W. *C.R. Chimie.* **2009**, 12, 1117-1126.
- <sup>4</sup> Lounis, N; Guillemont, J.; Veziris, N.; Koul, A.; Jarlier, V.; Andries, K. *Médecine et Maladies infectieuses.* **2009**, 40, 383-390.
- <sup>5</sup> Banaszak, E.; Comoy, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Letters.* **2006**, 47 ,6235–6238.
- <sup>6</sup> Landreau, C.; Janvier, P.; Julienne, K.; Meslin, J-C.; Deniaud, D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9226–9231.
- <sup>7</sup> Diels, O. ; Alder, K. *Ann.* **1928**, 460, 98.
- <sup>8</sup> Martin, J.G.; Hill, R.K. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 537.
- <sup>9</sup> Fallis, A.G. *Can. J.Chem.* **1984**, 62, 183.
- <sup>10</sup> Craig, D. *Chem Soc. Rev.* **1987**, 187.
- <sup>11</sup> Cayzer, T.N.; Wong, L. S-M.; Turner, P.; Paddon-Row, M.N.; Sherburn, M.S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 739.
- <sup>12</sup> Pearson, E.L.; Kwan, L. C. H.; Turner, C.I.; Jones, C.A.; Willis, A.C.; Paddon-Row, M.N.; Sherburn, M.S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6099.
- <sup>13</sup> Ouddai, N. Thèse de magister de l'université de Batna. **1997**.
- <sup>14</sup> Chermette, H. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 129.
- <sup>15</sup> Geerlings, P. ; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.
- <sup>16</sup> Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- <sup>17</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785.
- <sup>18</sup> Gordon, M.S. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, 76, 163.
- <sup>19</sup> Chai, J.D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6615.
- <sup>20</sup> Gonzalez, C.; Schlegel, H.B. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154.
- <sup>21</sup> Gonzalez, C.; Schlegel, H.B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.
- <sup>22</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.;

- Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M. J.; Knox, E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O. ; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.
- <sup>23</sup> Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 205.
- <sup>24</sup> Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 425, 342.
- <sup>25</sup> Fukui, K. *Thèory of Orientation and Stereoselection*. **1970**, Springer, Berlin.
- <sup>26</sup> Cassida, M. E.; Chermette, H. ; Jacquemin, D. *J. Mol. Struct. : THEOCHEM*, **2009**, 914, 1.
- <sup>27</sup> Cassida, M. E. *J. Mol. Struct. : THEOCHEM*. **2009**,914, 3.
- <sup>28</sup> Baerends, E. J. et al. Amsterdam Density Functional (ADF) program, version 2.3, Vrije Universiteit, Amsterdam, Pays Bas, **1997**.
- <sup>29</sup> Jorgensen, W.L.; Lim, D.; Blake, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* 115, **1998**, 2936.
- <sup>30</sup> Froese, R.D.J.; Organ, M.G.; Goddard, J.D.; Stack, T.D.P.; Trost, B.M. *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 1093.
- <sup>31</sup> Garcia, J.I. ; Martinez-Merino , V. ; Mayoral, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* 120, **1998**, 2415.
- <sup>32</sup> Varandas, A.J.C.; Formosinho, S.J.F. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1986**, 282.
- <sup>33</sup> Lendvay, G. *J. Mol. Struct.* 167, **1988**, 331.
- <sup>34</sup> Wiberg, K.B. *Tetrahedron* 24 , **1968**, 1083.
- <sup>35</sup> Dudev, T. ; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4450-4458.
- <sup>36</sup> Soto-Delgado, J.; Aizman, A.; Contreras, R.; Domingo, L.R. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 125-131.
- <sup>37</sup> Ayers, P.W.; Morell, C.; De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem Europ J*. **2007**, 13, 8240.
- <sup>38</sup> Fuentealba, P.; David, J.; Guerra, D. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*. **2010**, 943, 127.
- <sup>39</sup> Liu, S.; Ess, D.H.; Schauer, C.K. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 4738.
- <sup>40</sup> Kumar, N.; Liu; Kozłowski, P.M. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, 3,1035.

Canadian Journal of  
**Chemistry**

Revue canadienne de  
**chimie**

**Volume 91**

An NRC Research  
Press Journal

Une revue de  
NRC Research  
Press

2013

[www.nrcresearchpress.com](http://www.nrcresearchpress.com)



**NRC**  
Research Press

# DFT study of the stereo-selectivity of oxygenated heterocycles from 10 to 12 links

Hafida Merouani, Christophe Morell, Nadia Ouddai, and Henry Chermette

**Abstract:** Intra-molecular Diels–Alder (IMDA) reactions of tethered trienes can furnish two distinct diastereoisomeric products, the *cis* (i.e., *endo*) stereoisomer and the *trans* (i.e., *exo*) stereoisomer. Experimental evidence shows a quite high *cis* stereo-selectivity for 10-link compounds (*cis/trans* = 70:30), while 11- and 12-links compounds exhibit no particular selectivity. DFT (B3LYP/6-31G\*) computations provide useful insights into the origins of this amazing stereo-selectivity. The cyclization path towards *trans* stereo-isomer is always thermodynamically favored, whatever the size of the system. The high *cis* stereo-selectivity displayed by the 10-link system is kinetically controlled by a tug-of-war between ring strain and electronic effects in the transition structure. The dual descriptor of chemical reactivity, a conceptual DFT based descriptor designed to delineate electronic effects, has been used to unravel the stabilizing processes that take place at the TSs.

**Key words:** Diels–Alder, stereoisomer, DFT, reactivity.

**Résumé :** Les réactions Diels–Alder intra-moléculaires (IMDA) de triènes attachés peuvent conduire à deux diastéréoisomères distincts, un stéréoisomère *cis* (i.e., *endo*) et un *trans* (i.e., *exo*). L'expérience montre une grande *cis* stéréo-sélectivité pour les composés à 10 chaînons (*cis/trans* = 70:30) alors que ceux à 11 et 12 chaînons ne montrent pas de sélectivité particulière. Des calculs DFT (B3LYP/6-31G\*) fournissent un aperçu des raisons de cette étrange stéréo-sélectivité. Le chemin de cyclisation vers le stéréo-isomère *trans* est toujours thermodynamiquement favorisé quelle que soit la taille du système. La grande stéréo-sélectivité affichée pour le composé à 10 chaînons est cinétiquement contrôlée par une concurrence entre les effets de contrainte de cycle et les effets électroniques à l'état de transition. Le descripteur dual de réactivité chimique, issu de la DFT conceptuelle pour délimiter les effets électroniques, a été utilisé pour éclaircir les mécanismes stabilisants ayant lieu à l'état de transition.

**Mots-clés :** Diels–Alder, stéréoisomère, DFT, réactivité.

## Introduction

Bio-molecules often contain one or several cycles that may or may not involve a hetero-atom. They generally exhibit biologic activities, and it can be desirable to be capable of isolating fair quantities of it. Natural compounds are generally extracted from plants or animals.<sup>1,2,3,4,5,6</sup> However, isolation of bioactive compounds from natural products is quite often tricky and can yield to small amounts of the desired compounds. In this context, their synthesis in laboratories might be competitive, even though a synthetic pathway that includes a ring closure can be proved rather thorny to achieve, since it always competes with polymerization.

A versatile way to produce rings with good yield is the Diels–Alder reaction.<sup>7</sup> This reaction, involving a diene and a dienophile, exhibits different assets. The use of diene or dienophile possessing a hetero-atom, such as oxygen or nitrogen, allows the production of heterocycles. The region- and stereo-selectivity of the synthesis is easily controlled by electronic and (or) steric factors.<sup>8</sup> The Diels–Alder reaction, in both its intramolecular and intermolecular variants, therefore constitutes a large research domain for the synthesis of several organic compounds,<sup>9,10</sup> specifically for the medium sized oxygenated heterocycles in which we are interested.<sup>11,12</sup> The viability of the intramolecular approach for the rings has led to attempting the synthesis of larger heterocycles with 10, 11, and 12 links. Thus, intra-molecular Diels–Alder (IMDA)

reactions have been performed on 3 different molecules, namely, 4-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienyl)oxy)butyl/pentyl/hexyl-ethylfumarate. These reactions can furnish two distinct diastereoisomeric products (**P**), hereafter named *cis*-**10/11** or **12P** and *trans*-**10/11** or **12P**, which differ in the stereochemistry about the ring fusion. The number **10**, **11**, or **12** assigned to the name refers to the number of links of the biggest ring formed in the product. The prefix *cis* or *trans* refers to the position of the two hydrogens linked to the carbons where the ring closure takes place. If those two hydrogens are on the same side of the ring, the compound is called *cis*, otherwise they are called *trans*. The two hydrogens are in the latter case on opposite sides of the ring. Both stereo-isomers are represented in Scheme 1. All the experimental data, including the experimental protocol, the synthesis, and the characterization of the product are to be reported and discussed in an organic oriented journal. To summarize the experimental findings, it appears that the reaction exhibits a quite strongly *cis* selectivity (*trans/cis* 25:75) only for the system with 10 links. For systems with 11 or 12 links, both stereo-isomers are produced in almost the same amounts. For a better understanding of the key factors that drive the reaction, a theoretical approach to the reaction has been undertaken, principally through density functional theory (DFT) calculations. In addition, DFT-based descriptors have also been calculated and provide valuable insights in the influence of electronic effects upon the stereo-selectivity.<sup>13,14</sup> The main goal this paper is therefore to ascribe the selectivity of the reaction to

Received 18 December 2012. Accepted 25 March 2013.

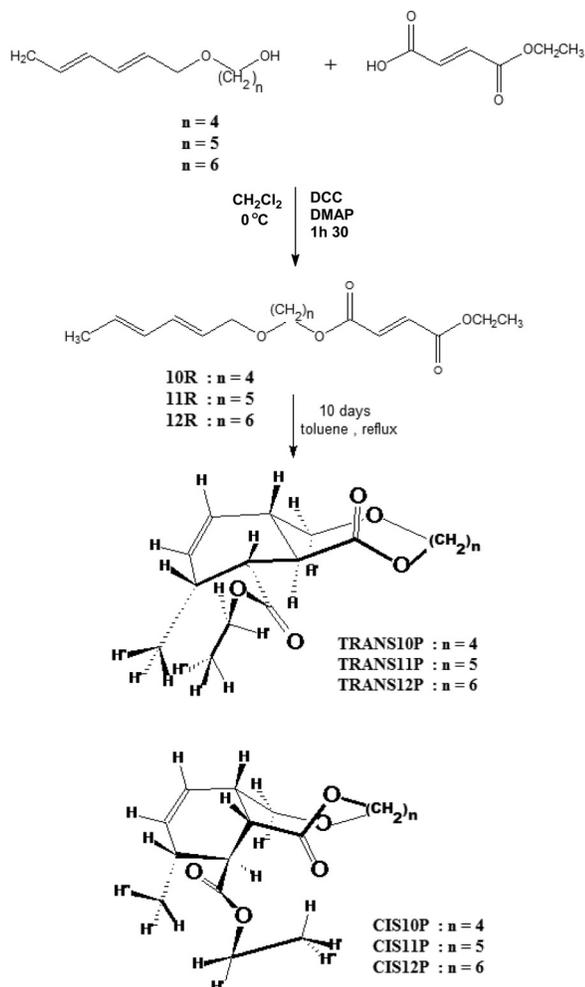
H. Merouani and N. Ouddai. Laboratoire chimie des matériaux et des vivants: Activité, Réactivité, Université Hadj-Lakhdar Batna, 05000 Batna, Algeria. C. Morell\* and H. Chermette. Université de Lyon; Université Lyon 1 (UCBL) et UMR CNRS 5280 Institut Sciences Analytiques, F-69622 Villeurbanne Cedex, France.

**Corresponding authors:** Christophe Morell (e-mail: [Christophe.Morell@univ-lyon1.fr](mailto:Christophe.Morell@univ-lyon1.fr)) and Henry Chermette (e-mail: [Henry.Chermette@univ-lyon1.fr](mailto:Henry.Chermette@univ-lyon1.fr)).

\*Present address: Leaving CEA-Grenoble and University Joseph Fourier to University of Lyon 1 (UCBL) and UMR CNRS 5280 Institut des Sciences Analytiques.

This article is part of a Special Issue dedicated to Professor Dennis Salahub in recognition of his contributions to theoretical and computational chemistry.

Scheme 1.



electronic factors or ring strain energy or a tug-of-war between those effects. The paper is accordingly organized as follows: (i) computational methods, (ii) analysis and the discussion of the computational results, (iii) summary of the theoretical findings, and (iv) ends with some concluding remarks.

## Computational approach

### Computational details

The investigated reaction produces medium sized heterocyclic compounds that display many conformations that lie quite close in energy. The global minimum for each system has been found by molecular dynamics, using the subroutine MONTE of Tinker 4.3 package with MM3 force field. Then, the geometry optimisation of all the stationary points has been performed using DFT methods. All the structures have been computed with the hybrid B3LYP exchange-correlation functional<sup>15,16</sup> proposed by Becke, with the 6-31G\* standard basis set.<sup>17</sup> This model is known to give reliable results for organic compounds, even though the energetic barriers are generally underestimated. As dispersion effects might be of great importance for these systems, all the stationary points have also been computed with the functional wB97XD<sup>18</sup> that includes empirical dispersion. Finally, all the stationary points have been characterized by a vibration analysis, leading to zero imaginary frequency for minima, and one imaginary frequency for transition states. The latter states have been followed by intrinsic reaction coordinates (IRC) calculations<sup>19,20</sup> to check whether the transition states do link the reactants to the prod-

ucts. The Gaussian09 code<sup>21</sup> has been used for the purpose. Strain energies have been computed as detailed in the next subsection, also with the help of the Gaussian package. To understand the striking stereo-selectivity of this reaction, an analysis using conceptual DFT descriptors, such as the dual descriptor<sup>22,23</sup>  $\Delta f(r)$  has been performed.

### Ring strain energy

Ring strain energy is defined as an energy excess between the cyclic molecule and an appropriately chosen strain-free counterpart. The strain energies of an  $n$ -member ring relative to a  $r$ -member (reference) ring calculated with the method proposed by Dudev and Lim are,<sup>24</sup>

$$(1) \quad E_{\text{RS}} = E_n - E_r - (n - r)E_{-\text{CH}_2}$$

The strain energy of a given ring molecule relative to another structurally related cyclic compound (reference) can be calculated by directly comparing the energies of the two molecules, provided the energy of the fragment, by which the two species differ from each other, is known. In the series of our studied molecules, this fragment is  $(-\text{CH}_2)_n$ , where  $n \geq 1$ , for which the energy is obtained as a difference between the energy of hexane and that of pentane.

The strain energy of an organic molecule can also be calculated relative to its acyclic counterpart containing the same number of “heavy” atoms (C, N, O, P, etc.). In this case,  $E_{\text{RS}}$  is given by,

$$(2) \quad E_{\text{RS}} = E_{\text{cyclo}} - E_{\text{acyclo}} + mE_{2\text{H}}$$

where

$$(3) \quad E_{2\text{H}} = 2E_{\text{C-H}} - E_{\text{C-C}}$$

is a balancing term accounting for two more C–H bonds at both ends of the acyclic chain, and an additional C–C bond for closure of the ring in the cyclic species;  $m$  is the number of rings in the cyclic system ( $m = 1$  for monocyclic molecules,  $m = 2$  for bicyclic species, etc.). The two energy terms on the right-hand side of eq. (3) are derived from ethane:

$$(4) \quad E_{\text{C-H}} = E_{\text{CH}_3\text{CH}_3} - E_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$$

$$(5) \quad E_{\text{C-C}} = E_{\text{CH}_3\text{CH}_3} - 2E_{\text{CH}_3}$$

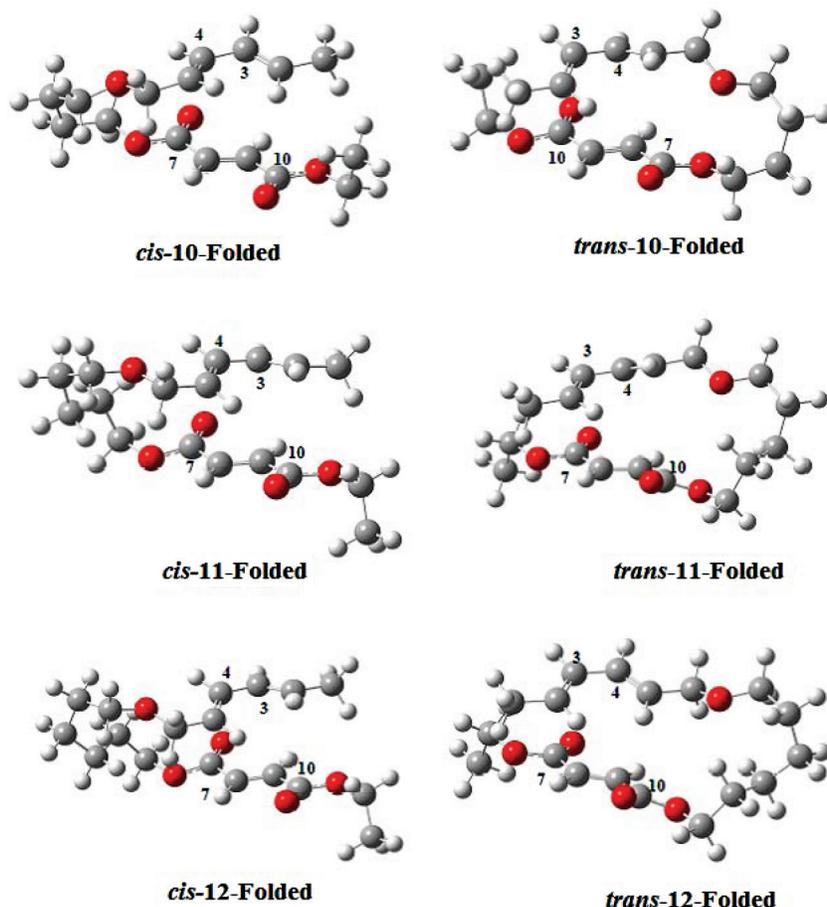
### The dual descriptor

For a better understanding of the chemical processes, it can be appealing to calculate conceptual DFT descriptors.<sup>25</sup> As a matter of fact, this approach has already been successfully tested on several cyclo-additions<sup>26,27,28</sup> and specifically on the Diels–Alder Reaction.<sup>29</sup> For instance, the dual descriptor has been used to rationalize the regio- and stereo-selectivity of intermolecular Diels–Alder reactions. Thus, it can be expected that such a descriptor provides a useful insight into their intra-molecular counterparts. The Dual descriptor,  $\Delta f(r)$  is defined either in terms of the variation of the chemical hardness<sup>30</sup> ( $\eta$ ) with respect to the external potential, or in terms of the variation of the Fukui function<sup>31</sup>  $f(r)$  on changes in the total number of electrons:

$$(6) \quad \Delta f(r) = \left( \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right)_{v(r)}$$

Using the well-known finite difference approximation, the dual descriptor ( $\Delta f(r)$ ) can be written as the difference between nucleophilic and electrophilic Fukui functions and approximated by the difference between the density of the LUMO and the HOMO.

Fig. 1. Optimized geometries of folded reagents. Strategic atom numbers are given.



$$(7) \quad \Delta f(r) = f^+(r) - f^-(r) = \rho_{\text{LUMO}}(r) - \rho_{\text{HOMO}}(r)$$

## Discussion

As expected, the reaction begins by the folding of the reagents so that the dienophile part and the diene moiety stand close. Then, the intra-molecular Diels–Alder proceeds from this structure towards the products. In this section, the first paragraph reports the geometries of the folded reagents, of the transition structures, and of the products along with a discussion of the ring strain energies. Then, the thermodynamic and kinetic data are discussed. The third part is dedicated to an analysis of the electronic effects through the use of the dual descriptor, a DFT-based descriptor. Finally this section ends with a summary of the findings.

## Geometry

### Geometry of folded reagents

The optimizations of the folded reagents, called hereafter *cis-10/11/12-Folded* and *trans-10/11/12-Folded* have been performed using the functional wB97XD, since it has been impossible to find the same structures with B3LYP, dispersion energy certainly plays a major role in the stabilization of such structures. All the folded reagents are displayed in Fig. 1. The most interesting fact with these structures is the dihedral angle C2–C3–C4–C5 that characterizes the diene moiety. One expects this angle to be nil, but this is not the case. This fact could easily be attributed to a weakness of the functional. This computational aspect has not been investigated further. However, it appears that the angle is different for cis and trans structures. Regardless of the size of the system, for cis structures, the torsion of the diene moiety leads to a decrease

in the C4–C7 distance. This distance is about 3.3 Å. On the other hand, the torsional angles for trans structures are in the opposite direction and lead to a decrease in the distance between carbons C3 and C10. For the latter structures, the average distance is also about 3.3 Å. As will be seen in the ongoing discussion, the interactions between those carbons play an important role in the stabilization of the corresponding transition structures.

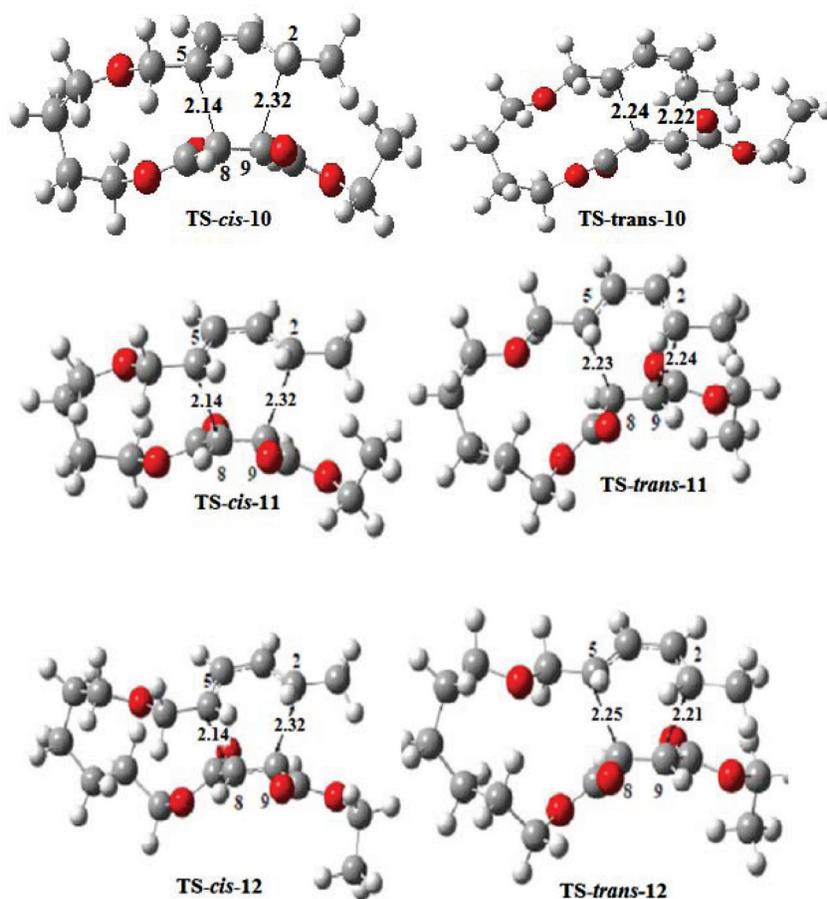
### Geometry of transition states

The structures of all transition states (TS) are displayed in Fig. 2. It has been verified that for each TS, the imaginary frequency leads to the formation of right product. Generally Diels–Alder reactions are concerted, which means that the two bonds are formed in the same step, but they can be asynchronous. In the case at hand, a way to assess the degree of synchronism is the length difference between C2–C9 and C5–C8. It is worth noting that regardless of the size of the system, all transition states of the cis-pathways (*cis-TS*) display a C5–C8 bond length shorter than C2–C9. Conversely, all transition states of the trans-pathway have almost the same bond length for C2–C9 and C5–C8. Interestingly, regardless of the size of the systems, C2–C9 and C5–C8 bond lengths are almost the same value. For all *cis-TS*s, the C5–C8 bond length is about 2.14 Å, while the C2–C9 bond length is about 2.33 Å. For all *trans-TS*s, the bond length values for C2–C9, and for C5–C8 are similar with an average value of 2.23 Å. The trans pathway always appears to be more synchronous than the cis pathway.

### Geometry of the products

The molecules produced by the IMDA possess 4 stereogenic centers, namely C2, C5, C8, and C9. Theoretically,  $2^4 = 16$  isomers

Fig. 2. Optimized geometries of TSs. Lengths in Å.



can thus be formed. However, as the starting material comprises a derivative of the fumaric acid, and as the dienophile part displays an “entgegen” (E) conformation, two out of four stereogenic carbons have a fixed configuration. Within the Cahn, Ingold, and Prelog system, C8 and C9 can be either S–S or R–R. In this context, only four isomers can be formed, namely two cis enantiomers and two trans enantiomers. The absolute configurations of the four isomers are given in Table 1.

Since the energies of enantiomers are rigorously identical, the investigation was conducted with only one set of enantiomers. Arbitrarily, only the cis-enantiomer with the configuration R-S-S and trans-enantiomer with the configuration R-S-R-R respectively for C2, C5, C8, and C9 have been computed. Figure 3 displays the structure of both cis and trans products.

All the products of the reaction possess two rings, one with respectively 10, 11, and 12 links and a 6-member ring. For all the products, the best conformation found with molecular dynamics is chair-like for the larger ring. The 6-member ring is twisted due to the presence of the C3=C4 double bond. This latter ring possesses two vicinal substituent groups, namely a methyl group and carboxy-ethyl group. For trans products, those groups are in a syn configuration, while for cis products the substituents are in anti. For cis products, all the substituent groups are in an equatorial position. For trans products the best conformation is reached when the bulkier group, namely the carboxy-ether, is in equatorial, while the methyl is in axial conformation. This is certainly to minimize the steric effects between these substituents. Finally, it is worth noting that the carbonyl groups point in opposite directions, so that the dipole moment is minimal. It is about 2 Debye for all the products. The data gathered in Table 2a report the relative ring strain energies for each product calculated with the

Table 1. Absolute configuration of the four stereogenic centers according to the CIP nomenclature.

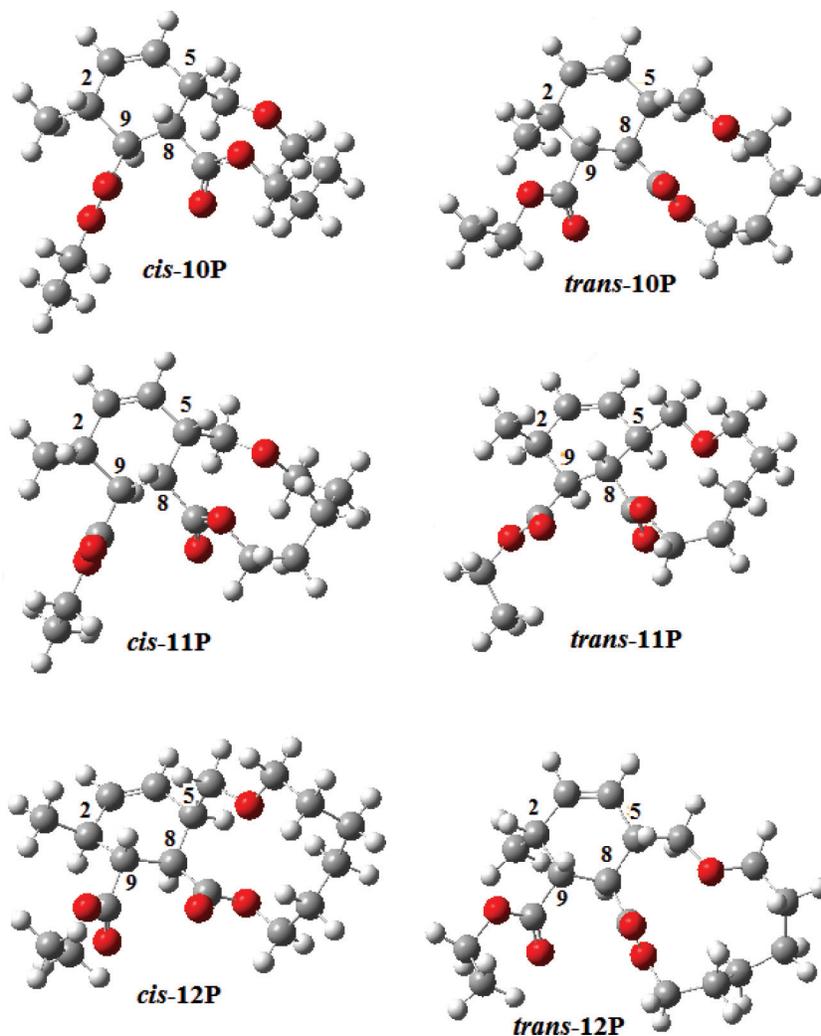
	C2	C5	C8	C9
cis- enantiomers	R	S	S	S
	S	R	R	R
trans- enantiomers	R	S	R	R
	S	R	S	S

method proposed by Dudev and Lim.<sup>32</sup> Table 2b displays absolute ring strain energies computed as the release of energy obtained by the hydrogenation reaction that leads to the formation of the corresponding acyclic compound. From those values, two tendencies are easily observed. First, for the 10-link system, the cis diastereo-isomer has a higher ring strain energy than the trans diastereo-isomer. One therefore expects a higher stability of the trans (i.e., exo) isomer over the cis (i.e., endo) isomer. For the 11-link and 12-link systems, the ring strain energies of the cis and trans diastereo-isomers are quite close. The second observed tendency is that the ring strain decreases when one goes from systems with 10 links to systems with 12 links. This latter observation was expected and certainly explains the lack of selectivity of the 12-link system in which both trans-link and cis-link are produced in equal amounts. However, ring strain energies alone do not explain the amazing stereo-selectivity exhibited by the 10-link system.

### Energetics

The relevant thermodynamically data for the IMDA reactions calculated with B3LYP and wB97XD are given in Table 3a. In the

Fig. 3. Optimized geometries of the products.

Table 2. (a) Relative ring strain values to *cis*-12 (kJ/mol). (b) Absolute ring strain values (kJ/mol).

<b>(a)</b>						
<b>B3LYP/6-31G*</b>	<i>trans</i> -10P	<i>cis</i> -10P	<i>trans</i> -11P	<i>trans</i> -10P	<i>trans</i> -12P	<i>cis</i> -10P
Strain energies	2.08	13.18	5.24	5.7	0.75	0
$\Delta(\text{trans-cis})$	11.10		0.46		-0.75	
<b>wB97XD/6-31G*</b>	<i>trans</i> -10	<i>cis</i> -10	<i>trans</i> -11	<i>cis</i> -11	<i>trans</i> -12	<i>cis</i> -12
Strain energies	11.92	20.14	9.1	6.7	0.24	0
$\Delta(\text{trans-cis})$	8.22		-2.40		-0.24	
<b>(b)</b>						
	<i>trans</i> -10P	<i>cis</i> -10P	<i>trans</i> -11P	<i>cis</i> -11P	<i>trans</i> -12P	<i>cis</i> -12P
Strain energies	163.85	174.84	173.35	173.80	169.20	168.45
$\Delta(\text{trans-cis})$	10.99		0.45		-0.75	

following discussion, the first value is related to the computation with B3LYP, while the corresponding value calculated w97XD is given in bold.

A general observation can be drawn from those data. The decrease in the degrees of freedom due to the intra-molecular ring closure leads to a significant decrease of the reaction entropy ( $\Delta S$ ). Consequently, the increase in temperature would diminish the yield of these reactions. On the contrary, an increase of pressure would lead to a significant increase of the yield.

It is interesting to note the evolutions of the enthalpies and free reaction enthalpies when one goes from the 10-member ring systems to the 12-member ring systems. For the 10-member ring systems, *trans* diastereo-isomer reaction free enthalpy is lower than *cis* reaction free enthalpy. The same applies for enthalpy itself. As already seen in the previous part, this difference can safely be ascribed to the ring strain energies that are higher for *cis* diastereo-isomers than for *trans*. The free enthalpy difference of 9.81/10.44 kJ/mol implies that under thermodynamic control the

**Table 3.** (a) Intra-molecular Diels–Alder cyclization reactions of **3a**, **3b**, and **3c** trienes: enthalpies relative to 10R, 11R, and 12R trienes ( $\Delta_r H$ , kJ/mol), free energies ( $\Delta_r G$ , kJ/mol), and entropies ( $\Delta_r S$ , J/mol) calculated at 25 °C and 1 atm of stationary points. (b) Intra-molecular Diels–Alder cyclization reactions of **3a**, **3b**, and **3c** trienes: activation enthalpies relative to 10R, 11R, and 12R trienes ( $\Delta H^\ddagger$ , kJ/mol), activation free energies ( $\Delta G^\ddagger$ , kJ/mol), and activation entropies ( $\Delta S^\ddagger$ , J/mol) calculated at 25 °C and 1 atm of stationary points.

(a)	$\Delta_r H$	$\Delta_r S$	$\Delta_r G$	$\Delta\Delta_r G(\text{cis-trans})$	%(cis/trans)
<b>B3LYP/6-31G*</b>					
<i>cis</i> -10	-78.62	-127.41	-40.63	+9.81	2/98
<i>trans</i> -10	-89.44	-130.75	-50.44		
<i>cis</i> -11	-89.78	-139.15	-48.28	-0.16	52/48
<i>trans</i> -11	-89.90	-140.11	-48.12		
<i>cis</i> -12	-89.76	-148.06	-45.61	-0.6	56/44
<i>trans</i> -12	-88.86	-147.09	-45.01		
<b>wB97XD/6-31G*</b>					
<i>cis</i> -10	-184.25	-118.88	-148.81	+10.44	3/97
<i>trans</i> -10	-192.57	-111.75	-159.25		
<i>cis</i> -11	-193.78	-132.96	-154.13	-1.71	66/33
<i>trans</i> -11	-191.57	-131.29	-152.42		
<i>cis</i> -12	-200.37	-123.68	-163.50	-1.74	66/33
<i>trans</i> -12	-199.98	-128.23	-161.75		
(b)	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G^\ddagger(\text{cis-trans})$	%(cis/trans)
<b>B3LYP/6-31G*</b>					
<i>cis</i> -10	96.28	-124.56	133.43	1.35	63/37
<i>trans</i> -10	98.81	-120.60	134.78		
<i>cis</i> -11	96.13	-126.32	133.78	1.38	64/36
<i>trans</i> -11	99.2	-201.14	135.16		
<i>cis</i> -12	96.13	-148.77	136.74	2.58	74/26
<i>trans</i> -12	101.55	-126.65	139.32		
<b>wB97XD/6-31G*</b>					
<i>cis</i> -10	65.21	-48.37	79.72	3.50	80/20
<i>trans</i> -10	79.72	-11.67	83.22		
<i>cis</i> -11	66.35	-58.19	83.81	7.12	95/5
<i>trans</i> -11	70.56	-67.87	90.92		
<i>cis</i> -12	65.75	-59.59	83.63	7.11	95/5
<i>trans</i> -12	70.11	-68.76	90.74		

yield would be 98%/97% for the trans diastereoisomer and 2%/3% for the cis diastereoisomer. This forecast is unfortunately in total contradiction with experimental results. This means that for 10-member systems, other forces are certainly involved. On the other hand, for both the 11-member and the 12 member ring systems, the situation is quite different since the free enthalpy difference is close to zero. This vanishing free enthalpy difference certainly translates into the release of the ring strain. If the reaction is under thermodynamic control, it would lead to the formation of both diastereoisomers in equal amount. This is indeed what is experimentally observed. Thus, the analysis of the thermodynamic data enables to understand the lack of stereoselectivity of both the 11 and 12-member ring systems but not the plain selectivity of the 10-member ring system. To unravel the factors that drive this selectivity one must take into account the kinetic data.

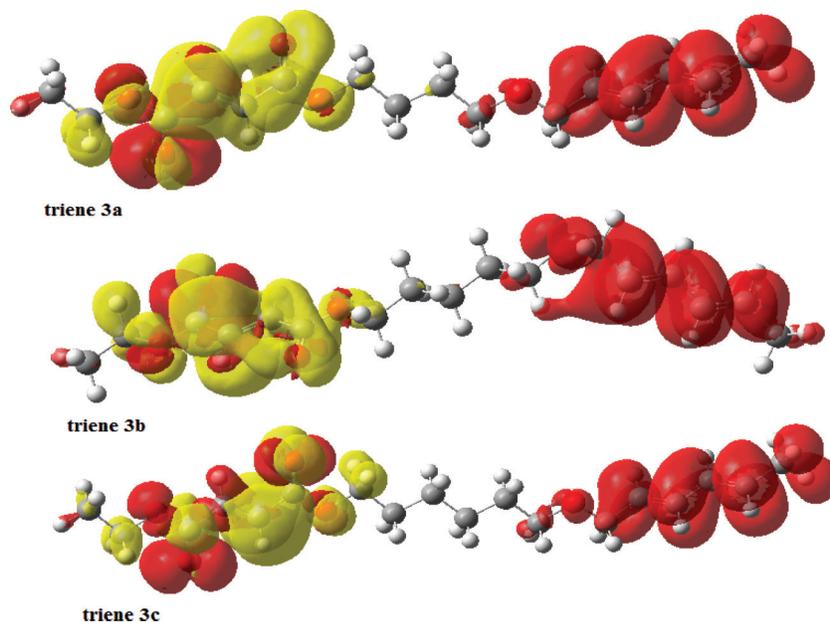
The activation enthalpies and the activation free enthalpies for all systems are given in Table 3b. It is interesting to point out that regardless of the size of the system, the activation free enthalpy is always lower for the cis pathway. Using Arrhenius' law, the rate constant ratios would lead to the formation of 37% trans product and 67% cis product for both 10 and 11-member ring systems. For 12-member ring system, the yield for the cis product is even higher, at about 74%.

The same tendencies can be drawn from the results obtained with wB97XD functional. For the 10-link system, the activation free enthalpy indicates a preferential formation of the cis product (80%). For the 11-link and the 12-link systems, the ratio is even

higher with 5% trans and 95% cis product. The only possible rationale is that the reaction is under kinetic control for 10-member ring systems and under thermodynamic control for both 11 and 12-member ring systems. However the factors that control the relative ordering of cis/trans TSs are still to be unraveled. To achieve this goal, the dual descriptor, a DFT-based index, might be of great help.

Before proceeding, a short comment may be added concerning the incidence of the computation parameters. On the one hand, some tests (not reported here) indicate that the basis set choice has no significant effect on the results, as far as the relative energies are concerned, whereas the choice of the exchange-correlation functional may lead to significant variations. It is known that GGA functionals do underestimate energy barriers, which are improved to some extent by hybrid functionals like B3LYP. However this fact, which has not been thoroughly studied in the present work, is less relevant since we are interested in relative barriers for the three systems. More important are the weak interactions that are usually poorly taken into account by standard (GGA, hybrid) functionals. This is the reason for doing our calculations using the wB97XD functional, which incidentally has not lead to dramatic changes in the relative energies for the three systems, although leading to more stable folded reagents, as expected. Indeed, the structures of the three were easily converged with the wB97XD functional, whereas it was not so easy using B3LYP.

Fig. 4.  $\Delta f$  calculated at the B3LYP/6-31G(d) for triene 10, 11, and 12.



#### Analysis using the dual descriptor

The  $\Delta f(r)$  functions calculated on structures optimized at the B3LYP/6-31G\* level are displayed in Fig. 4. The sign of  $\Delta f(r)$  is an important criterion of reactivity. Indeed, it has been established that molecular sites with  $\Delta f(r) > 0$  exhibit an electrophilic behavior, while molecular centers with  $\Delta f(r) < 0$  are expected to be nucleophilic. It has been decided to represent in yellow the regions with positive values of the dual descriptor ( $\Delta f(r) > 0$ ) and those with negative value in red ( $\Delta f(r) < 0$ ). The dual descriptors for three reagents are displayed in Fig. 4. As seen in this picture, the dual descriptor presents striking features. Generally, electrophilic positions and nucleophilic positions can be close and sometimes even merged. For the three reagents, the positions with opposite chemical behavior are quite well separated. The electrophilic zone  $\Delta f(r) > 0$  is centered on the dienophile moiety. The nucleophilic part  $\Delta f(r) < 0$  is located on the diene unit. The reaction between those two parts is therefore bound to happen. Besides, the reaction can be classified as a normal electronic demand Diels-Alder, since the electron density is expected to flow from the diene part to the dienophile moiety. These kinds of Diels-Alder reactions are generally quicker than those of reverse electronic demands. This result is in agreement with the structure of the molecule. On the one hand, the diene moiety can be seen as substituted by electron donating groups, such as methyl and methoxy groups. On the other hand, the dienophile part of the molecule is substituted by carboxyl groups, which are well known electron-withdrawing groups.

For a better understanding of the factors that control the difference between the TSs that lead to either the cis or the trans products, the dual descriptors on those structures have been calculated. TSs for the 10-member ring system are represented in Fig. 5 as example. From a qualitative point of view, it can be observed for all TSs that besides primary electronic interaction between C2 and C9 and between C5 and C8, secondary electronic stabilizing interactions are also observed between the diene moieties and the nearby carbonyls. These secondary interactions mainly occurred between C3 and C10 for trans-TSs and between C4 and C7 for cis-TSs. As can be seen in Fig. 5, the secondary interaction between either C3 and C10 or C4 and C7 are stabilizing. For a better view, a contour of the dual descriptor map projected on a plan that intersects the involved carbons is displayed in Fig. 5b. The carbons involved in the secondary interactions are

carbons C4 and C7 for the cis structure and C3 and C10 for the trans structure. As it can be seen on Fig. 5b, carbons C3 and C4 display a nucleophilic chemical behavior ( $\Delta f < 0$ , represented in yellow), while C7 and C10 exhibit an electrophilic character ( $\Delta f > 0$  colored in red). Regardless of the size of the systems, the distances between the interacting atoms C4–C7 for the cis-TSs are always lower than those of C3–C10 for the trans-TS. Those distances are actually mirroring the distance C2–C9 for the cis-TSs and the distance C5–C8 for the trans-TSs, respectively. As a consequence, primary and secondary interactions are therefore expected to be stronger for the cis-TS than for the trans-TSs and induce a higher stabilization of the cis-TSs over the trans-TSs.

Aiming to get a quantitative confirmation, the dual descriptor self interaction integral has been calculated via the following Coulomb integral.<sup>33</sup>

$$(8) \quad I_{\Delta f} = \iint \frac{\Delta f(r)\Delta f(r')}{|r - r'|} dr dr'$$

The results are reported in Table 4. Obviously, the lower the Coulomb integral is, the more stabilizing the interactions are. Indeed, the lower the integral, the higher the interactions between positions with opposite values of the dual descriptor. In other words, low values of  $I$  translate strong interaction between electrophilic and nucleophilic chemical sites. The values of  $I_{\Delta f}$  are reported in Table 4. It is important to notice that even though the values are quite small, they have to be compared with the energy or enthalpy difference between the cis-TSs and the trans-TSs. In this context, it can be seen that the importance of the electronic contributions are not that negligible, particularly for the 11-member and 12-member ring systems. For each system, one notices that cis-TSs always display lower values of  $I_{\Delta f}$  than trans-TSs. When one goes from the 10-member ring system to the 12-member ring system, the values for each TS are almost the same. This means that the electronic stabilizing energies due to the dual descriptor self-interaction are almost the same regardless of the size of the system.

Fig. 5. (a)  $\Delta f$  maps calculated at the B3LYP/6-31G(d) for the TSs of the 10-member ring system. (b)  $\Delta f$  maps calculated at the B3LYP/6-31G(d) for the TSs and projected on a plan that intersects the carbon involved in the secondary interactions.

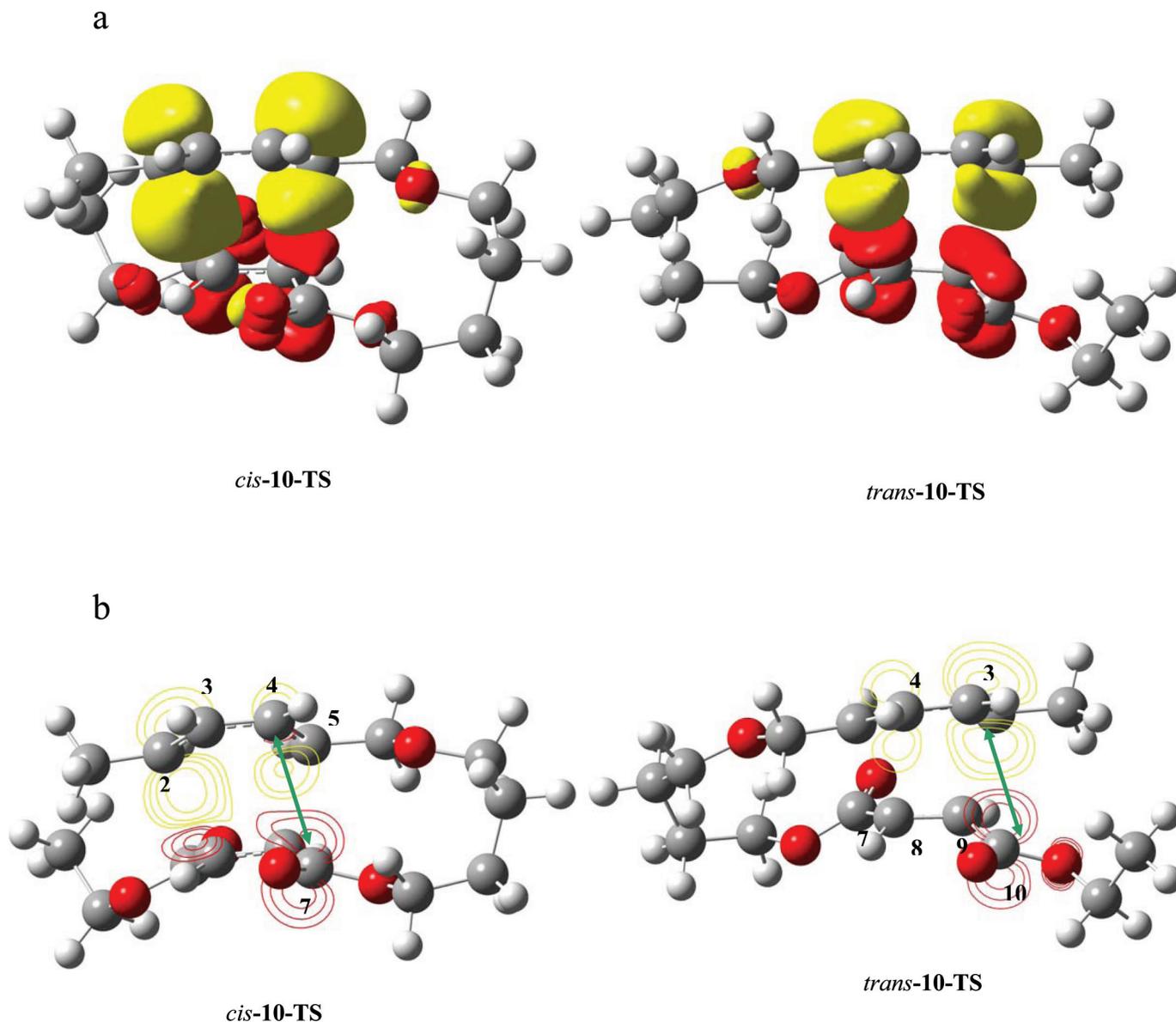


Table 4. Self-interaction integral of the dual descriptor at TSs (kJ/mol).

System	cis	trans	$\Delta(\text{cis-trans})$
10	2.33E-03	4.03E-03	1.70E-03
11	2.29E-03	3.61E-03	1.32E-03
12	2.32E-03	4.26E-03	1.94E-03

### Concluding remarks

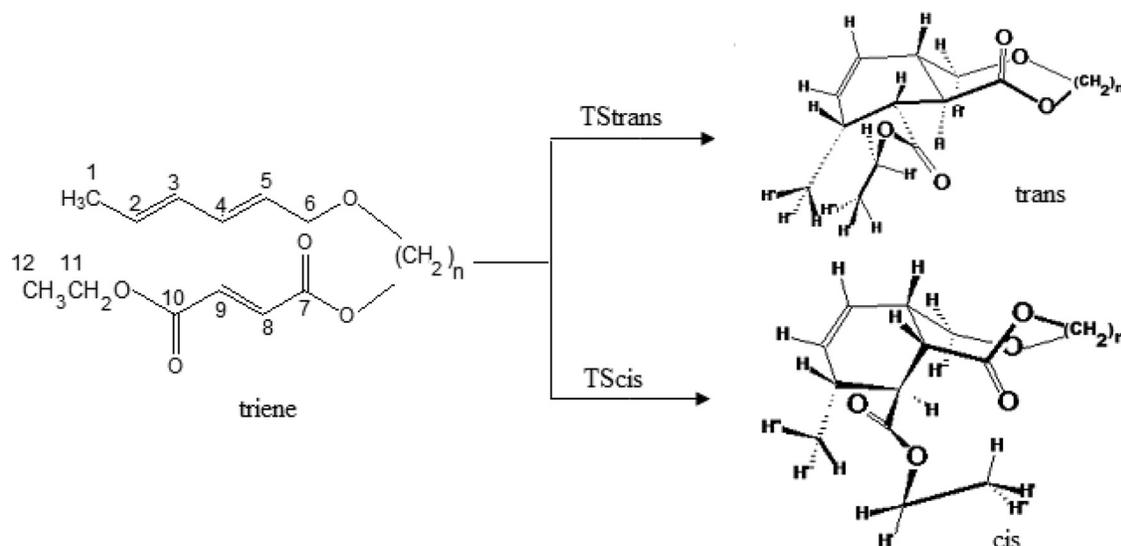
The main goal of this theoretical investigation was to describe the factors that drive the amazing stereo-selectivity of the 10-member ring system with respect to the lack of selectivity of both the 11-member and 12-member ring systems. It appears that two main factors are involved. The first is the ring strain. The second is the electronic stabilization between positions with opposite chemical behavior that occur at the transition state. The computation of  $I_{\Delta f}$  is a way to assess those interactions. The aforementioned arguments indicate that ring strain energies drive the

thermodynamically controlled reactions. On the other hand, electronic effects drive the kinetically controlled reactions.

The ability of the dual descriptor to predict dynamic properties, such as the reaction barrier of a D-A reaction, is still a topic of controversy. Fuentealba,<sup>34</sup> for instance, argues that kinetic properties are described in part, whereas Liu,<sup>35,36</sup> argues the description applies only to thermodynamic properties. The results obtained in the present work support Fuentealba's point of view, namely that the theoretical proposed indexes represent neither thermodynamic nor kinetic effects but a combination of both, depending on the type of reaction.

Ring strain energies favored the production of the trans products, while electronic effects stabilize the TSs that lead to the cis-linked products. While the evolution of the reaction free enthalpies mainly depends on the ring strain effects, the evolution of the activation free enthalpies seems to be driven by a tug-of-war between electronic effects and ring strain. Indeed, the ring strain energies decrease when one goes from the 10-member ring system to the 12-member ring system, while the stabilizing electronic

Scheme 2.



energy remains almost constant. Therefore the reaction free enthalpy is bound to decrease when one goes from 10-member ring to 12-member ring system and favors the formation of the cis adduct. Finally, it is crucial to underline that the overstabilization of the cis-10TS is mainly due to the secondary interaction between the carbon of the diene and the carbon of carbonyl. From a different configuration of the starting dienophile, as for instance with the malleic acid, the interactions involved at the transition structure would be totally different and would presumably lead to a dramatic change of the yields of the different products of the reaction.

The synthesis of oxygenated medium-size heterocycles with 10, 11, and 12 links was realized using IMDA reactions. The first systematic survey of IMDA reactions of 10-link systems has demonstrated that the substrate of the general structure indicated in Scheme 2 undergoes cis-selective reactions. For 12-link heterocycles, the reaction is not selective. For the 11-link system, no separation has been possible. A theoretical investigation has been undertaken to understand this striking difference in selectivity. It appears that if the reaction is under thermodynamic control, the only factor that drives the reaction is the ring strain that favored the trans-linked product of the constrained system, such as both the 10-link and the 11-link systems. On the other hand, if the reaction is under kinetic control two factors, namely ring strain and electronic effects, struggle to drive the reaction. The strongest interaction appears to be electronic effects that stabilize the TS that lead to the cis-linked products. This interaction occurs mainly because of the entgegen conformation of the dienophile (fumaric acid). A reaction starting from maleic acid, would certainly lead to totally different product ratio. This situation is currently under investigation.

### Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the GENCI/CINES for HPC resources/computer time (Project cpt2130). C.M thanks GENCI through project gen6834 and gen6836 for computational support. Professor Mohamed Abbassi is acknowledged for his help in the synthesis of the compounds. HC is pleased to dedicate this paper to Dennis Salahub.

### References

- (1) dos Anjos, J. V.; Neves Filho, R. A. W.; do Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; de Melo, S. J.; Sinou, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3571–3576. doi:10.1016/j.ejmech.2009.03.002.
- (2) Messaoudi, F.; Anizon, F.; Peixoto, P.; David-Cordonnier, M. H.; Golsteyn, R. M.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Prudhomme. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7551–7562. doi:10.1016/j.bmc.2006.07.013.
- (3) Hille, U. E.; Qingzhong Hu, M. A. E.; Pinto-Bazurco Mendieta, M.; Bartels, C. A.; Vock, T.; Lauterbach, R. W. C. R. *Chimie* **2009**, *12*, 1117–1126. doi:10.1016/j.crci.2009.03.007.
- (4) Lounis, N.; Guillemont, J.; Veziris, N.; Koul, A.; Jarlier, V.; Andries, K. *Med. Mal. Infect.* **2009**, *40*, 383–390.
- (5) Banaszak, E.; Comoy, C.; Fort, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6235–6238. doi:10.1016/j.tetlet.2006.06.139.
- (6) Landreau, C.; Janvier, P.; Julienne, K.; Meslin, J.-C.; Deniaud, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9226–9231. doi:10.1016/j.tet.2006.07.037.
- (7) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98. doi:10.1002/jlac.19284600106.
- (8) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537. doi:10.1021/cr60214a001.
- (9) Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (2), 183. doi:10.1139/v84-037.
- (10) Craig, D. *Chem Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187. doi:10.1039/CS9871600187.
- (11) Cayzer, T. N.; Wong, L. S.-M.; Turner, P.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 739. doi:10.1002/1521-3765(20020201)8:3<739::AID-CHEM739>3.0.CO;2-1.
- (12) Pearson, E. L.; Kwan, L. C. H.; Turner, C. I.; Jones, C. A.; Willis, A. C.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6099. doi:10.1021/jo0607818.
- (13) Chermette, H. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 129. doi:10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A.
- (14) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793. doi:10.1021/cr990029p.
- (15) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. doi:10.1063/1.464913.
- (16) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. doi:10.1103/PhysRevB.37.785.
- (17) Gordon, M. S. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *76*, 163. doi:10.1016/0375-9601(80)90602-7.
- (18) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615. doi:10.1039/b810189b.
- (19) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154. doi:10.1063/1.456010.
- (20) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523. doi:10.1021/j100377a021.
- (21) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M. J.; Knox, E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (22) Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205. doi:10.1021/jp046577a.

- (23) Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *425*, 342. doi:10.1016/j.cplett.2006.05.003.
- (24) Dudev, T.; Lim, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458. doi:10.1021/ja973895x.
- (25) Damoun, S.; Van de Woude, F.; Mendez, F.; Geerlings, P. J. *Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 886. doi:10.1021/jp9611840.
- (26) Nguyen, L. T.; De Proft, F.; Nguyen, M. T.; Geerlings, P. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4316. doi:10.1021/jo015584h.
- (27) Morell, C.; Labet, A.; Grand, A.; Ayers, P.; Geerlings, P.; De Proft, F.; Chermette, H. J. *Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2274. doi:10.1021/ct900248a.
- (28) Geerlings, P.; De Proft, F. *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, *80*, 227. doi:10.1002/1097-461X(2000)80:2<227::AID-QUA17>3.0.CO;2-N.
- (29) Morell, C.; Ayers, P. W.; Grand, A.; Gutierrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 7239. doi:10.1039/b810343g.
- (30) Pearson, R. G. J. *Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581. doi:10.1021/ed045p581.
- (31) Parr, R. G.; Yang, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049. doi:10.1021/ja00326a036.
- (32) Dudev, T.; Lim, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458. doi:10.1021/ja973895x.
- (33) Ayers, P. W.; Morell, C.; De Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8240. doi:10.1002/chem.200700365.
- (34) Fuentealba, P.; David, J.; Guerra, D. J. *Mol. Struct.: THEOCHEM* **2010**, *943*, 127. doi:10.1016/j.theochem.2009.11.014.
- (35) Liu, S.; Ess, D. H.; Schauer, C. K. J. *Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 4738. doi:10.1021/jp112319d.
- (36) Kumar, N.; Liu, K.; Kozłowski, P. M. J. *Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 1035. doi:10.1021/jz300102s.

*Chapitre 4.*

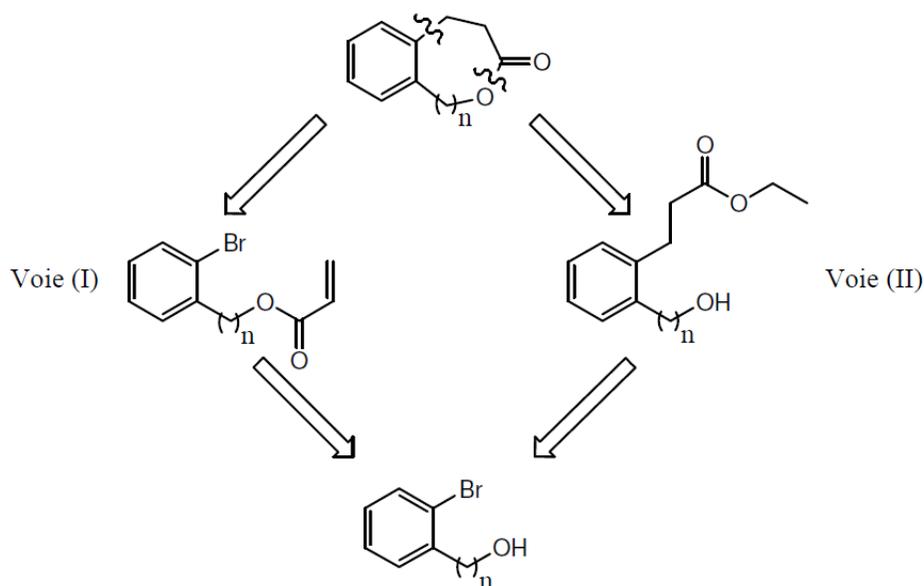
*ÉTUDE  
THÉORIQUE DE LA  
SYNTHÈSE DES  
BENZOLACTONES À  
10, 11 ET 12  
CHAINONS.*

### 4.1. Introduction

Les lactones de taille moyenne présentent un grand intérêt en synthèse organique puisqu'elles peuvent être utilisées comme intermédiaires dans la préparation de nombreux composés<sup>1</sup>. Ces cycles sont également présents dans des produits naturels. Ces lactones ont diverses origines, certaines sont extraites du pamplemousse, de plantes médicinales Thaï ou bien encore de gorgones provenant de la mer de Cortez au Mexique. Les applications dans le domaine médical sont variées ; certains de ces composés ont notamment des propriétés antipyrétiques, laxatives, antibiotiques, antitumorales ou bien encore antifongiques.

Les méthodes de formation de ces composés ont été largement décrites pour accéder à des composés cibles. Les méthodes générales sont cependant rares sachant que les procédés d'estérifications habituelles ne sont pas applicables à la formation des lactones de taille moyenne. Différentes approches ont été envisagées soit à partir des hydroxy- ou halo-acides correspondants, soit par formation d'une liaison C-C pour greffer une chaîne possédant une fonction ester, ou bien encore par des expansions de cycle selon une voie ionique ou radicalaire.

La famille de composés visés dans cette partie présente un système bicyclique intégrant un noyau aromatique et un cycle lactone ortho-condensé. Les benzolactones de 7 à 12 chaînons sont très peu décrites dans la littérature et c'est à partir de ce constat qu'il nous a semblé important de mettre au point une méthode d'accès à ces lactones. Pour accéder à la famille de lactone de taille moyenne qui nous intéresse il ya deux façons d'aborder la synthèse : la voie (I) et la voie (II) (schéma 4.1), qui reposent toutes les deux sur le même alcool de départ. Ces deux approches supposent la formation d'une liaison C-C et d'une liaison C-O.



**Schéma 4.1**

La voie (I) repose sur deux étapes. Les lactones peuvent être obtenues par un couplage électrochimique intramoléculaire catalysé au nickel, pour une molécule possédant à la fois une liaison C-Br sur un noyau aromatique et une double liaison électrophile. Cette molécule donne alors naissance à une lactone par création d'une liaison C-C.

Selon la voie (II), avant d'accéder au couplage intramoléculaire, le précurseur est préparé par une réaction d'estérification entre un alcool aromatique *ortho*-bromé et un chlorure d'acide  $\alpha,\beta$ -éthylénique (formation d'une liaison C-O).

Cavalcanti <sup>2</sup> a réalisé quelques essais en utilisant cette première approche. Elle a obtenu deux lactones (Schéma 4.2) :



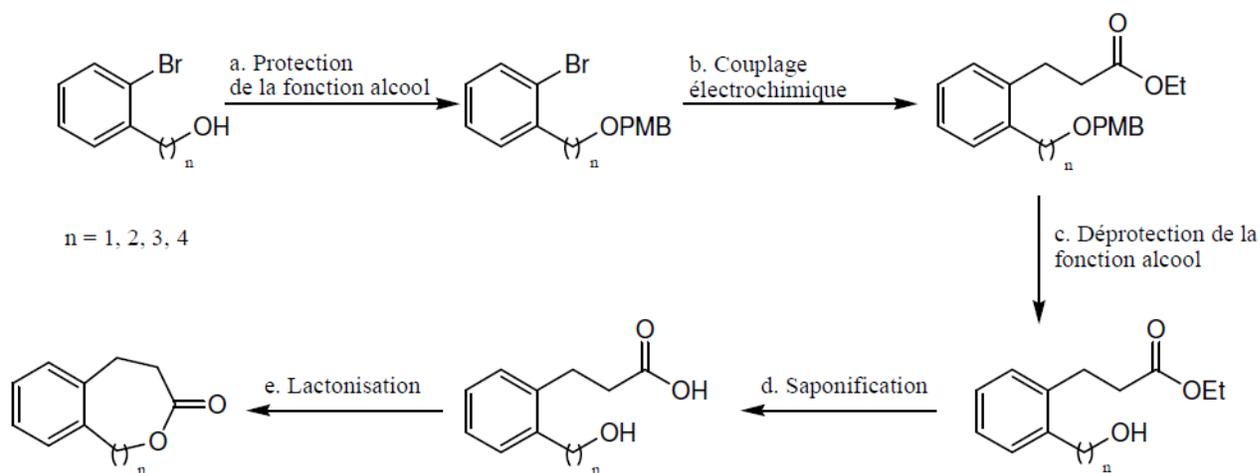
**Schéma. 4.2.**

Ces deux composés sont des dérivés de la dihydrocoumarine. Il ne s'agit pas de cycles moyens et les essais concernant les tailles de cycle supérieures n'ont rien donné : les produits obtenus proviennent de la réduction de la liaison C-Br et/ou de la double liaison C-C.

## Chapitre 4.

Cavalcanti a alors abordé l'étude de la voie (II) (Schéma 4.1). Pour cette voie, l'ordre de formation des liaisons C-C et C-O est inversé par rapport à la voie (I). Pour cette approche le nombre d'étapes de synthèse augmente car il est nécessaire de protéger la fonction alcool pour réaliser le couplage électrochimique entre une oléfine activée et un halogénure aromatique. Cavalcanti a dans un premier temps réalisé quelques essais avec le groupement méthoxy qui s'est révélé très difficile à retirer. L'ensemble de ces résultats préliminaires étant très promoteurs, il m'a semblé intéressant de préparer différentes lactones selon la voie (II) afin de pouvoir en étudier l'accessibilité selon la taille du cycle.

Notre but dans cette partie est de mener une étude théorique de la synthèse des benzolactones de tailles moyennes. Avant aborder cette étude, nous présentons les différentes méthodes mises en œuvre pour préparer ces composés. La stratégie A et la stratégie B, reposent sur l'utilisation des réactions d'addition 1,4 par voie électrochimique catalysées par des complexes du nikel. La première stratégie de synthèse qui a été développée pour accéder à la famille de lactone avec la variation de la taille de cycle de 7 à 10 chaînons. Ils ont envisagé d'accéder à ces composés par l'enchaînement réactionnel suivant (Schéma 4.3) qu'est effectuée par Estelle Métay et al<sup>3</sup>.



**Schéma 4.3.** Réaction d'addition 1,4, stratégie A.

La synthèse de ces lactones passe par cinq étapes :

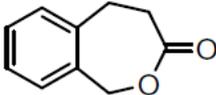
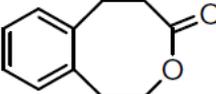
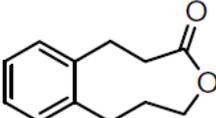
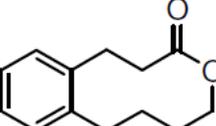
- La protection de l'alcool étant nécessaire pour réaliser l'étape électrochimique (la présence de proton acide donnant des produits de réduction), la protection est suivie du procédé décrit par Asao<sup>4</sup>.

## Chapitre 4.

- Couplage électrochimique : pour cette seconde étape, permettant d'introduire la fonction acide carboxylique, la méthode électrochimique est utilisée et mise au point par Condon<sup>5</sup>.
- La déprotection du groupement *para*-méthoxybenzyle tels que le DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)<sup>6</sup> ou le CAN (nitrate d'ammounium cérique)<sup>7</sup>. Ils réalisent une coupure oxydante de la position benzylique du coté de groupement protecteur libérant le *para*-méthoxybenzaldéhyde et l'alcool attendu.
- Dans la mesure où le composé issu de la saponification pourrait conduire au produit de cyclisation.
- Le protocole d'opérateur proposé par Yamamoto<sup>8</sup> est choisi dans la dernière étape de lactonisation. La cyclisation est réalisée dans des conditions de pseudo-dilution, addition au pousse seringue, dans l'acétonitrile en présence de tris(triflate) de scandium et d'anhydride *p*-nitrobenzoïque.

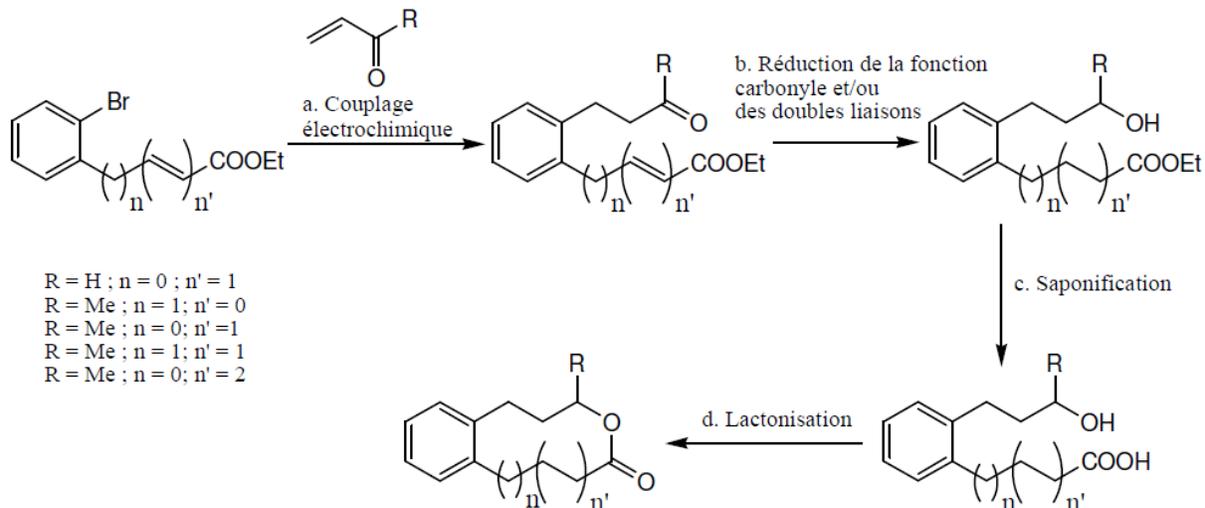
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant.

**Tableau 4.1.** Les résultats expérimentaux de lactonisation selon la stratégie A.

Entrée / n	Taille de la lactone	Lactone obtenue	Rendement
1	7		52%
2	8		38%
3	9		66%
4	10		67%

## Chapitre 4.

La stratégie B, consiste à introduire par voie électrochimique la fonction alcool sous la forme d'un carbonyle, le dérivé halogéné possédant déjà une fonction ester qui sera facilement saponifiée avant lactonisation. Ceci donne l'enchaînement réactionnel suivant :

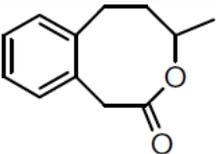
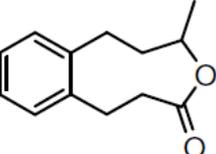
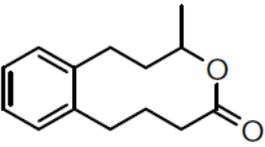
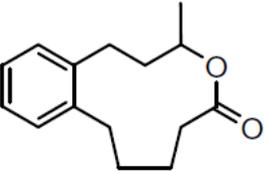


**Schéma 4.4.** Réaction d'addition 1,4, stratégie B.

Pour cette famille de lactone, la fonction ester est présente dès le début de la synthèse. Le couplage électrochimique permet l'introduction d'une fonction carbonyle précurseur de l'alcool. Cette méthode s'affranchit des étapes de protection et déprotection de la fonction alcool. Pour l'accès aux lactones, nous employons aussi dans ce cas la méthode décrite par Yamamoto<sup>7</sup> Les rendements obtenus sont rapportés dans le tableau suivant.

## Chapitre 4.

**Tableau 4.2.** Les résultats expérimentaux de lactonisation selon la stratégie B.

Entrée	Taille de la lactone	Lactone	Rendement isolé
1	8		53%
2	9		74%
3	10		65%
4	11		60%

### 4.2. Méthodes des calculs

Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d)<sup>9,10,11</sup> en utilisant le programme Gaussian 09W<sup>12</sup>.

Les états de transition correspondants ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

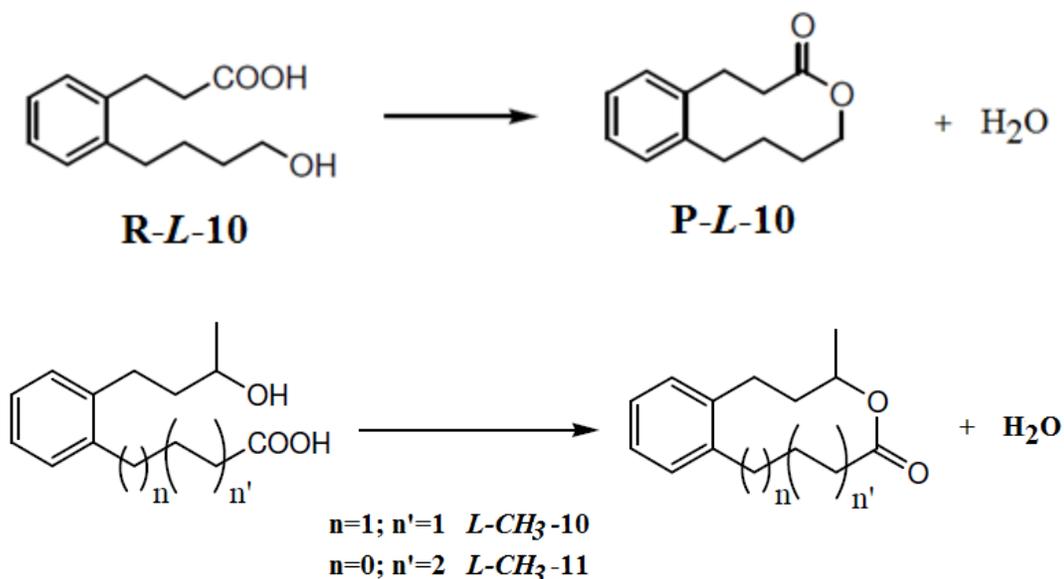
Le calcul IRC<sup>13,14</sup> a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produits).

Les transitions électroniques ont été calculées à l'aide de l'approche TDDFT<sup>15,16,17</sup> implémentée dans le programme ADF<sup>18</sup>.

### 4.3. Résultats et discussion

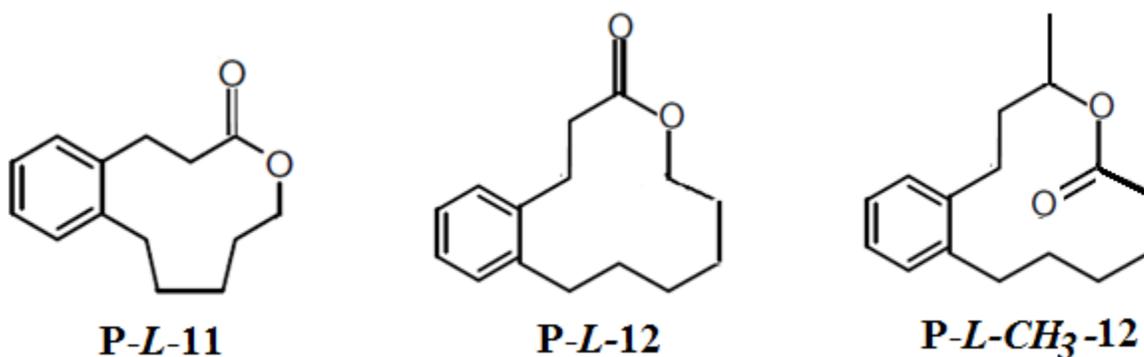
La synthèse de quatre lactones selon la stratégie A avec variation de la taille de cycle de 7 à 10 chaînons, ainsi que quatre autres selon la stratégie B mais de 8 à 11 chaînons.

Dans le cadre d'étude théorique de la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10,11 et 12 chaînons, on s'intéresse à l'étude de mécanisme de lactonisation, de la lactone à 10 chaînons qui est synthétisée selon la stratégie A et lactone à 10 et 11 chaînons synthétisée selon la stratégie B<sup>2</sup> (schéma 4.5).



**Schéma 4.5.** Lactonisation selon les deux stratégies A et B.

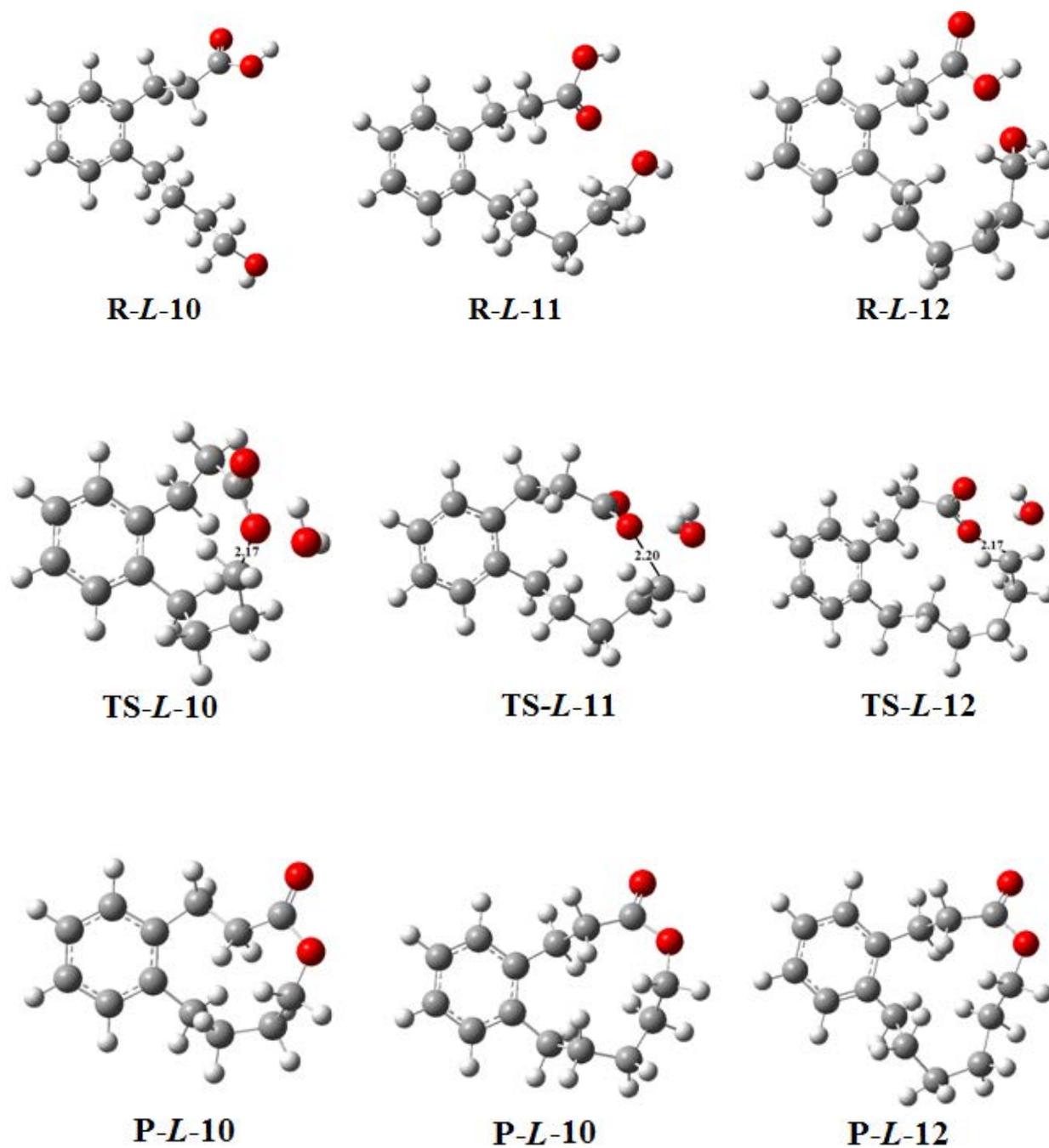
De la même façon, on peut étudier le mécanisme de lactonisation des composés à 11 et 12 chaînons suivants hypothétique.



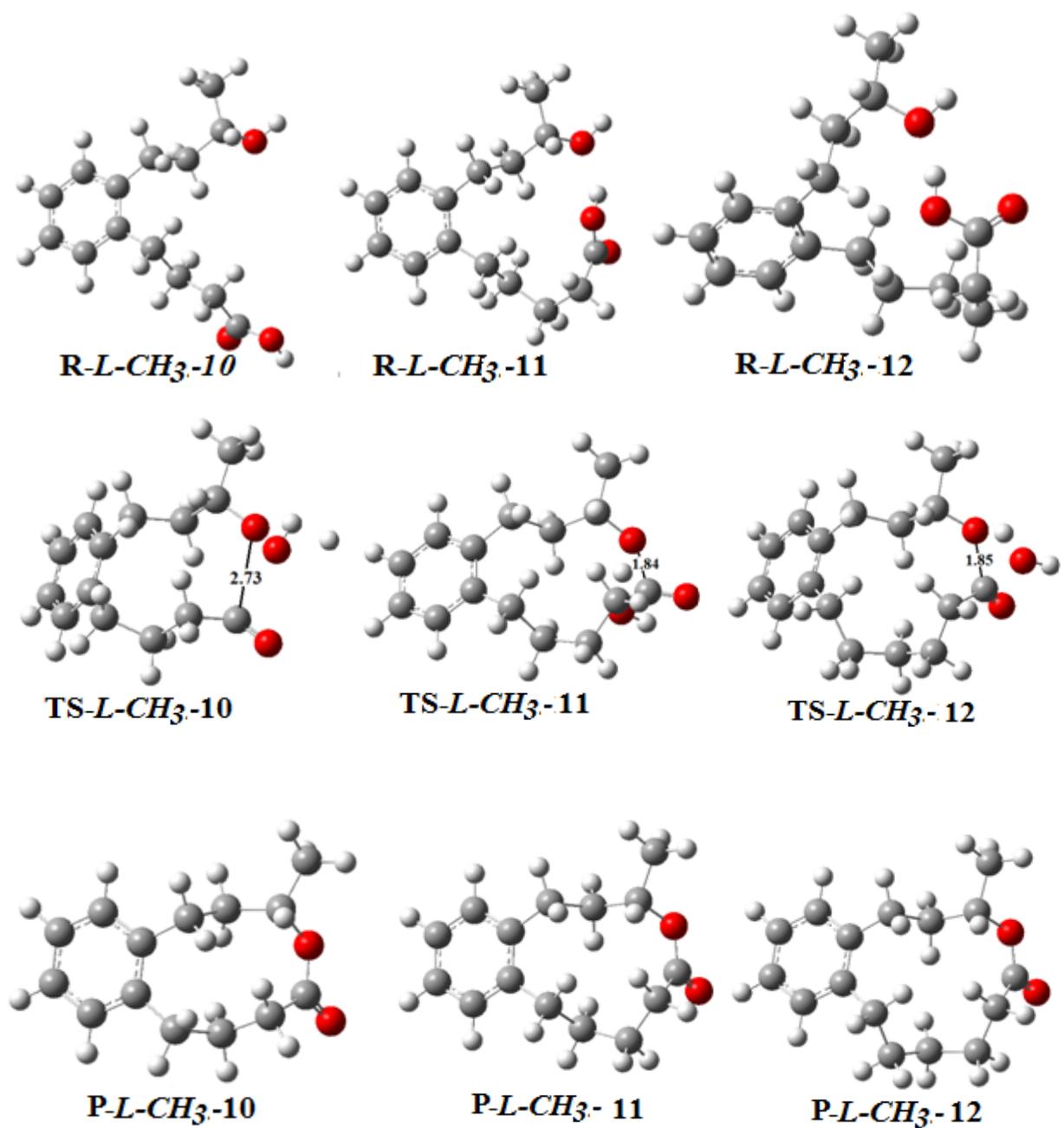
## Chapitre 4.

---

Lors du passage des réactifs aux différents états de transition, les paramètres géométriques indiquent qu'il y a une faible différence entre les deux structures. Les états de transition TS-*L*-10, TS-*L*-11, TS-*L*-12, TS-*L-CH*<sub>3</sub>-10, TS-*L-CH*<sub>3</sub>-11 et TS-*L-CH*<sub>3</sub>-12 ont été localisés au niveau de calcul B3LYP/6-31G\*. Ils ont été confirmés par la présence d'une et une seule valeur propre négative dans la matrice des constantes de force, c'est à dire il y a une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne et elle correspond au mode de vibration relatif à la formation de nouvelle liaison C-O. Toutes les géométries des structures des réactifs, les états des transitions et les produits pour toutes les lactones *L*10, *L*11, *L*12, *L-CH*<sub>3</sub>-10, *L-CH*<sub>3</sub>-11 et *L-CH*<sub>3</sub>-12 synthétisés suivant les deux stratégies A et B sont présentées dans les figures 4.1 et 4.2 successivement.



**Fig 4.1.** Les géométries optimisées des réactifs, des états de transition TSs et des produits de la synthèse des lactones selon la stratégie A, les Longueurs en Å.



**Fig 4.2.** Les géométries optimisées des réactifs, des états de transition TSs et des produits de la synthèse des lactones selon la stratégie B, les Longueurs en Å.

### 4.3.1. Analyse de la surface d'énergie potentielle et prédiction du mécanisme réactionnel

Une exploration exhaustive de la surface d'énergie potentielle nous a permis de déterminer différentes structures de transition. Les valeurs des enthalpies relatives des points stationnaires, des entropies, et des énergies libres associées à ces cycloadditions intramoléculaires ont été également calculées. Les résultats énergétiques sont présentés dans les tableaux 4.3-a et 4.3-b. L'inclusion de l'énergie de zéro-point (ZPE) et des contributions thermiques aux barrières ne modifie pas sensiblement les enthalpies d'activation pour les TSs.

**Tableau 4.3-a.** Réactions de cycloaddition intramoléculaire du R-L-10, R-L-11 et R-L-12: Enthalpie relative par rapport aux R-L-10, R-L-11 et R-L-12 ( $\Delta H$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta G$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta S$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.

<b>B3LYP/6-31G*</b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>\Delta S</math></b>	<b><math>\Delta G</math></b>
<b>P-L-10</b>	91.39	56.19	174.63
<b>TS-L-10</b>	246.14	-62.53	264.79
<b>P-L-11</b>	85.29	137.03	44.43
<b>TS-L-11</b>	227.64	-59.02	239.87
<b>P-L-12</b>	45.27	97.24	16.28
<b>TS-L-12</b>	220.18	-46.03	233.91

## Chapitre 4.

**Tableau 4.3-b.** Réactions de cycloaddition intramoléculaire du R-*L-CH*<sub>3</sub>-10, R-*L-CH*<sub>3</sub>-11 et R-*L-CH*<sub>3</sub>-12: Enthalpie relative par rapport aux R-*L-CH*<sub>3</sub>-10, R-*L-CH*<sub>3</sub>-11 et R-*L-CH*<sub>3</sub>-12 ( $\Delta H$ , kJ / mol), les enthalpies libres ( $\Delta G$ , kJ / mol) et l'entropie ( $\Delta S$ , J / mol) calculées à 25 °C et 1 atm des points stationnaires.

<b>B3LYP/6-31G*</b>	<b><math>\Delta H</math></b>	<b><math>\Delta S</math></b>	<b><math>\Delta G</math></b>
<b>P-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-10</b>	161.66	85.67	56.12
<b>TS-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-10</b>	249.52	-53.78	267.24
<b>P-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-11</b>	98.78	129.62	42.13
<b>TS-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-11</b>	236.42	-36.43	241.28
<b>P-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-12</b>	92.89	123.21	15.15
<b>TS-<i>L-CH</i><sub>3</sub>-12</b>	233.22	-21.77	239.71

Les valeurs d'entropies d'activation obtenues montrent que la probabilité de rencontre des terminaisons des chaînes augmente globalement avec l'allongement de la chaîne carbonée. Cette observation explique la difficulté décroissante des réactions intramoléculaires avec l'allongement de la structure pour gagner en sélectivité.

Il est intéressant de noter l'évolution des enthalpies et des enthalpies libres des réactions, quand on va des systèmes cycliques de 10 chaînons à systèmes cycliques à 12 chaînons pour les deux stratégies A et B. Les valeurs des enthalpies et des enthalpies libres sont positives ce qui signifie que toutes les réactions sont endothermiques et non spontanées.

La comparaison entre les valeurs des tableaux 4.3-a et 4.3-b montre que la synthèse des benzolactones selon la stratégie A est plus facile qu'en la stratégie B.

Cinétiquement, la lactonisation de 10, 11 et 12 chaînons est plus facile à comparer avec la cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire des triène pour préparer les hétérocycles oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons.

## 4.3.2. Détermination du chemin réactionnel (IRC)

Lorsqu'un état de transition est obtenu par le calcul, il faut contrôler que celui-ci peut effectivement être relié aux réactifs et aux produits à l'aide d'un calcul de type IRC « Intrinsic Reaction Coordinate ». <sup>19,20</sup> Les IRC correspondantes aux différentes réactions sont présentées dans la figure 4.3.

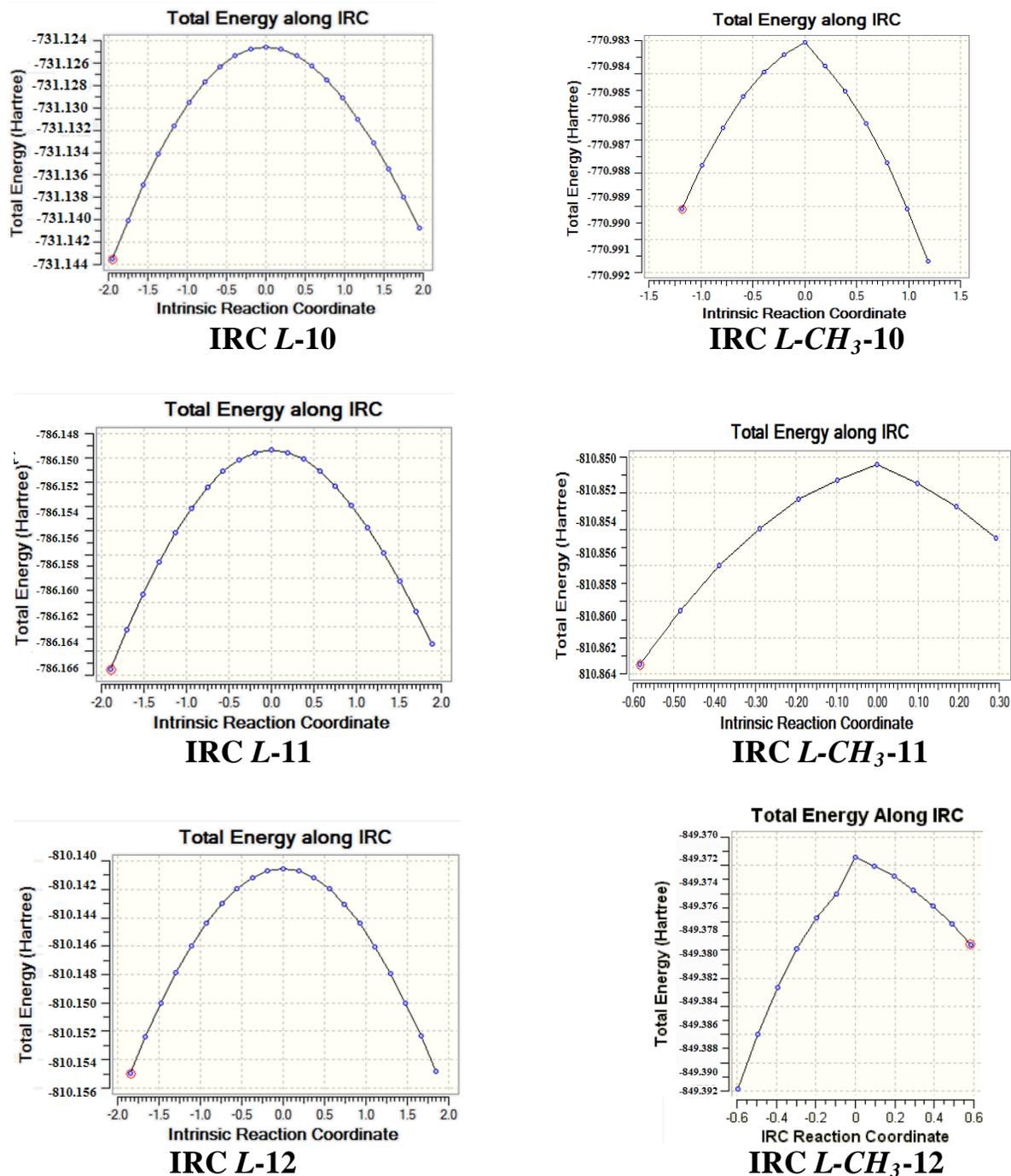
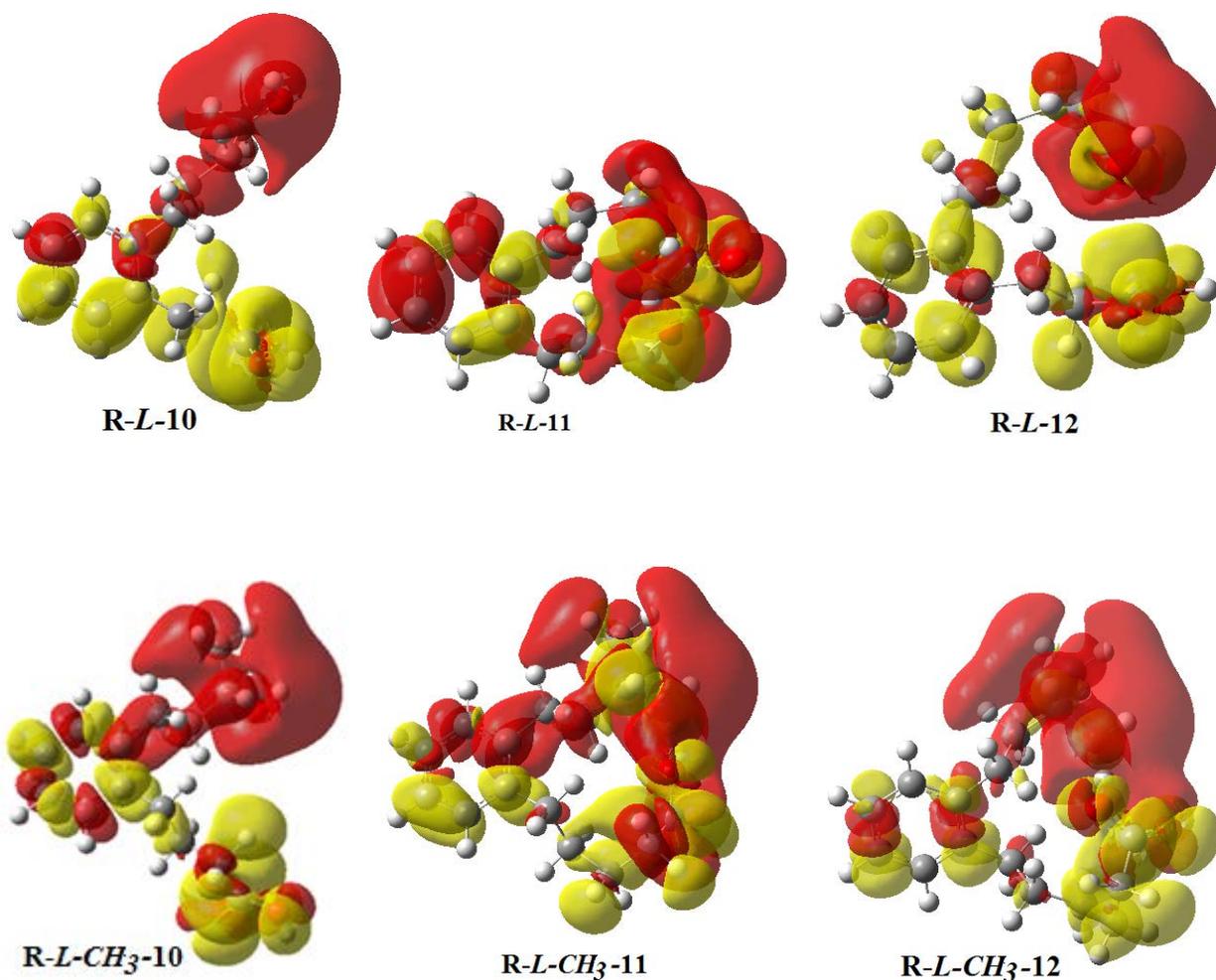


Fig 4.3. Calcul IRC pour tous les états de transition.

### 4.3.3. Analyse de la réactivité par le descripteur dual

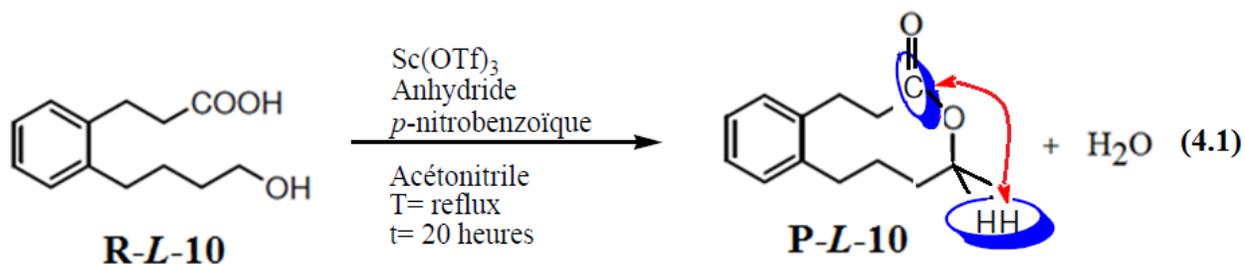
L'étude de la réactivité des molécules et les mécanismes de réactions débute par l'analyse de la fonction d'onde qui définit l'état quantique du système moléculaire. Par exemple, la théorie des Orbitales Frontières<sup>21,22</sup> a été très efficace pour comprendre la régiosélectivité des réactions organiques, à travers l'étude du recouvrement en phase ou en opposition de phase entre l'orbitale la plus haute occupée du nucléophile et l'orbitale la plus basse vacante de l'électrophile. Il a été démontré que les densités de spin des systèmes N+1/N-1 étaient de bonnes approximations pour les fonctions de Fukui nucléophiles et électrophiles. Ainsi le descripteur dual a été calculé par la différence entre les densités de spin des systèmes N+1/N-1. Dans toutes les représentations des cartes d'isodensité du descripteur dual, les zones où les valeurs des descripteurs sont négatives ( $\Delta f(r) < 0$ ) seront colorées en jaune, tandis que les zones où les valeurs du descripteur sont positives ( $\Delta f(r) > 0$ ) seront colorées en rouge.

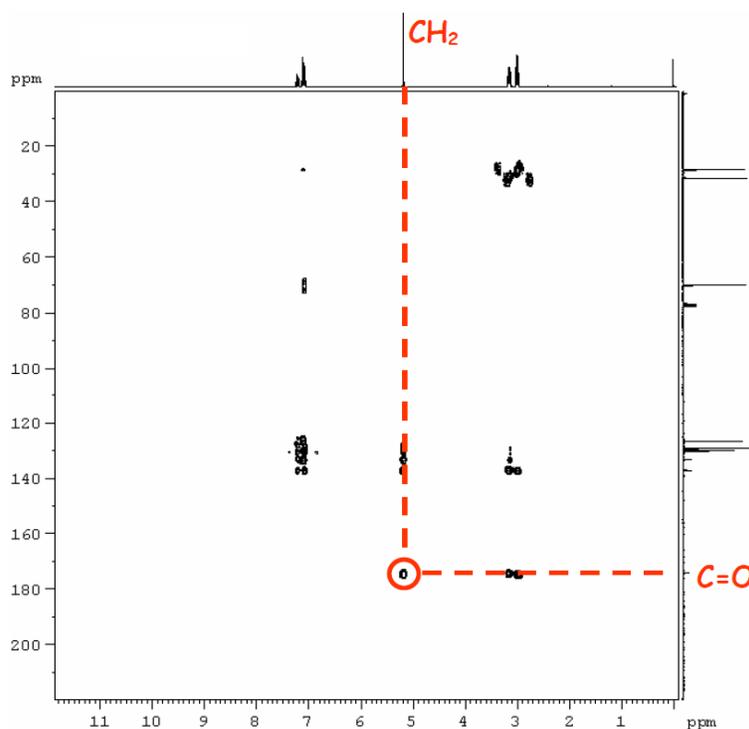
L'utilisation du descripteur dual  $\Delta f(r)$  permet une prédiction sans ambiguïté du site le plus réactif vis-à-vis d'une attaque électrophile ou nucléophile. La figure 4.4 représente la carte d'isodensité du descripteur dual pour les benzolactone R-L-10, R-L-11, R-L-12, R- L-CH<sub>3</sub>-10, R- L-CH<sub>3</sub>-11 et R-L-CH<sub>3</sub>-12. Comme on peut le voir sur cette image, le descripteur dual présente des caractéristiques remarquables, sur laquelle on observe l'interaction entre les atomes qui sont liés (C-O). En général, les positions d'électrophiles et nucléophiles peuvent être proches où l'oxygène possède un caractère nucléophilique ( $\Delta f(r) < 0$ , coloré en jaune), et va donc réagir préférentiellement avec l'électrophile, qui est le carbone ( $\Delta f(r) > 0$ , coloré en rouge).



**Fig 4.4.** La carte isodensité du descripteur dual  $\Delta f(r)$  calculé sur les R-L-10, R-L-11, R-L-12, R-L-CH<sub>3</sub>-10, R-L-CH<sub>3</sub>-11 et R-L-CH<sub>3</sub>-12 optimisées au niveau B3LYP/6-31G\*.

L'expérience montre, quand l'application de RMN 2D séquence sur les benzolactones synthétisés une corrélation entre les protons du méthylène en  $\alpha$  de l'oxygène et le carbone du carbonyle (eq. 4.1)



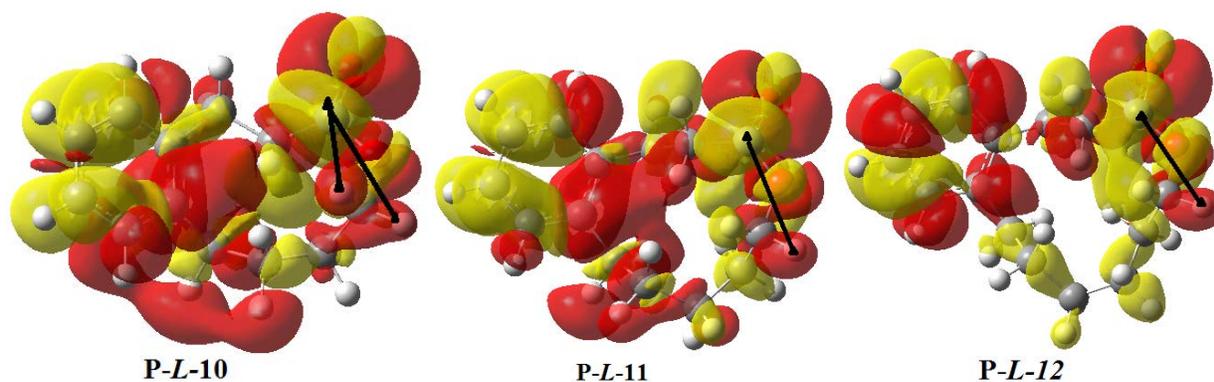


**Fig 4.5.** Le spectre 2D HMBC du benzolactone.

Une tache de corrélation est effectivement présente à l'interaction du proton et du  $^{13}\text{C}$  des atomes couplés. Cette méthode simple à mettre en œuvre confirme la formation de lactone.

D'un point de vue qualitatif, on peut observer pour le benzolactone à 10 chaînons P-L-10 qu'en plus de l'interaction électronique primaire entre les atomes de C et O qui sont liés, des interactions de stabilisation électroniques secondaires sont également observées entre les protons du méthylène en  $\alpha$  de l'oxygène et le carbone du carbonyle, Comme on peut le voir sur la figure 4.6.

Ces interactions électroniques secondaires induisent à une stabilisation plus grande dans les benzolactones P-L que P-L- $\text{CH}_3$ .



**Fig 4.6.** La carte isodensité du descripteur dual  $\Delta f(r)$  calculé sur les benzolactones à 10, 11 et 12 chainons optimisées au niveau B3LYP/6-31G\*.

### 4.3.4. Propriétés optiques

Dans le cadre d'une étude des propriétés optiques, et a fin déterminer la nature des transitions électroniques, Les calculs en TDDFT<sup>14,15,16</sup> ont été effectués sur les benzolactones à 10, 11 et 12 chainons. Les spectres simulés UV-visible calculés sur ces composés sont illustrés sur les figures 4.7, 4.8 et 4.9.

La configuration électronique de transition et forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les UV-Visible pour P-L-10, P-L-11 et P-L-12 sont rassemblés dans le tableau 4.4-a et pour P-L-CH<sub>3</sub>-10, P-L-CH<sub>3</sub>-11 et P-L-CH<sub>3</sub>-12 dans le tableau 4.4-b.

## Chapitre 4.

---

**Tableau 4.4-a.** Configuration électronique de transition et forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les UV-Visible pour P-L-10, P-L-11 et P-L-12.

Longueur d'onde	Force Oscillateur $f$	Composition %	
<b>P-L-10</b>			
266.73	0.0043	72.4%	HOMO $\rightarrow$ LUMO
242.17	0.0040	61.3%	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+2
220.55	0.0209	21.7%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1
210.25	0.0429	73.0%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+4
198.47	0.0266	85.7%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+6
188.54	0.1469	47.6%	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO
184.35	0.0817	33.0%	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO+1
168.52	0.0126	67.9%	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+10
<b>P-L-11</b>			
259.26	0.0221	56.2%	HOMO $\rightarrow$ LUMO
226.90	0.0137	43.5%	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+2
217.14	0.0003	93.8%	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+1
194.74	0.3320	16.5%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+6
174.26	0.0043	63.8%	HOMO-7 $\rightarrow$ LUMO+1
<b>P-L-12</b>			
256.39	0.0166	57.9%	HOMO $\rightarrow$ LUMO
253.24	0.0152	43.4%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO
226.76	0.0111	52.1%	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+2
217.63	0.0330	26.8%	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1
190.59	0.1065	40.1%	HOMO-5 $\rightarrow$ LUMO

## Chapitre 4.

---

**Tableau 4.4-b.** Configuration électronique de transition et forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les transitions optiques des bandes d'absorption dans les UV-Visible pour P-L-CH<sub>3</sub>-10, P-L-CH<sub>3</sub>-11 et P-L-CH<sub>3</sub>-12.

Longueur d'onde	Force Oscillateur $f$	Composition %
<b>P-L-CH<sub>3</sub>-10</b>		
271.619	0.0007	64.4% HOMO → LUMO
239.896	0.0356	59.6% HOMO-2 → LUMO+2
226.275	0.0314	44.4% HOMO-3 → LUMO
213.962	0.0247	96.0% HOMO-1 → LUMO+3
190.121	0.0122	75.9% HOMO → LUMO+8
<b>P-L-CH<sub>3</sub>-11</b>		
291.673	0.0021	93.3% HOMO → LUMO
291.673	0.0099	96.0% HOMO-2 → LUMO
256.05	0.0055	58.3% HOMO-1 → LUMO+1
242.854	0.0375	27.1% HOMO-1 → LUMO+2
225.105	0.0062	88.5% HOMO → LUMO+4
205.387	0.0135	47.1% HOMO-1 → LUMO+5
185.204	0.1340	25.8% HOMO-3 → LUMO+5
<b>P-L-CH<sub>3</sub>-12</b>		
242.625	0.0084	69.0% HOMO-2 → LUMO+2
224.061	0.0289	20.3% HOMO → LUMO
214.343	0.0589	60.4% HOMO-3 → LUMO+1
194.735	0.1356	35.7% HOMO-4 → LUMO+1
183.959	0.0295	45.3% HOMO-7 → LUMO+1
174.503	0.0175	79.6% HOMO-9 → LUMO

---

## Chapitre 4.

---

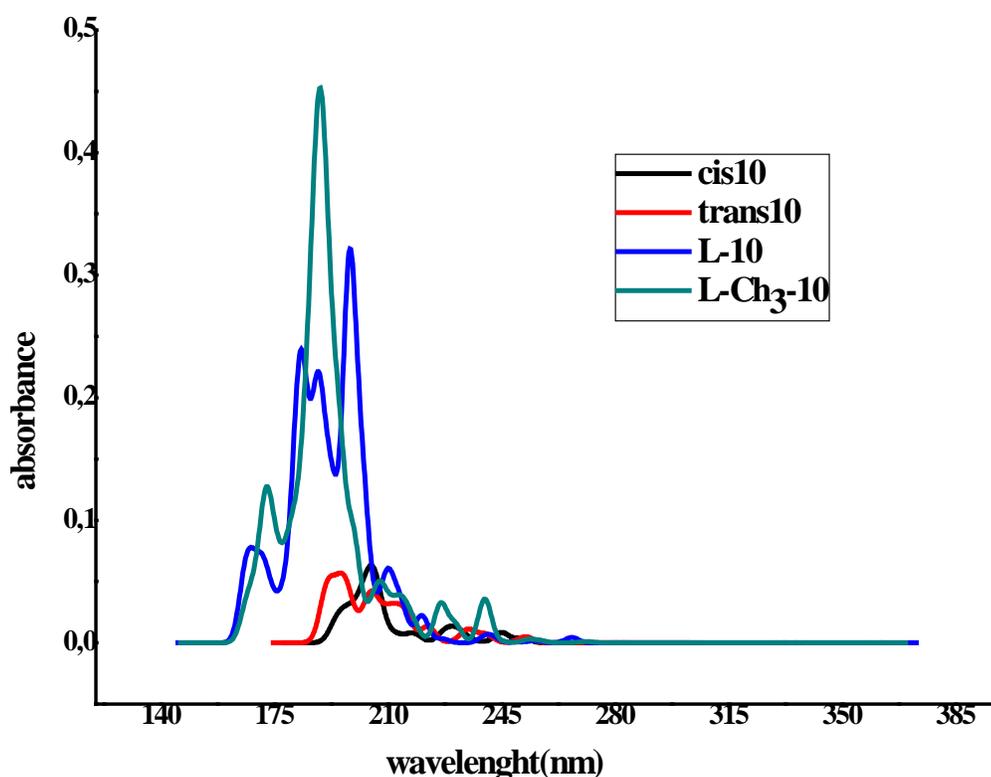
La théorie apparaît comme un bon moyen de prédiction de l'allure des spectres UV-visible de ces systèmes et pourra indiquer les tendances générales de modification de la position et de l'intensité des bandes d'absorption entraînée par la lactonisation.

Globalement les allures des bandes similaires, les positions sont presque les mêmes, la superposition est due à l'égalité des écarts énergétique des deux orbitales en question.

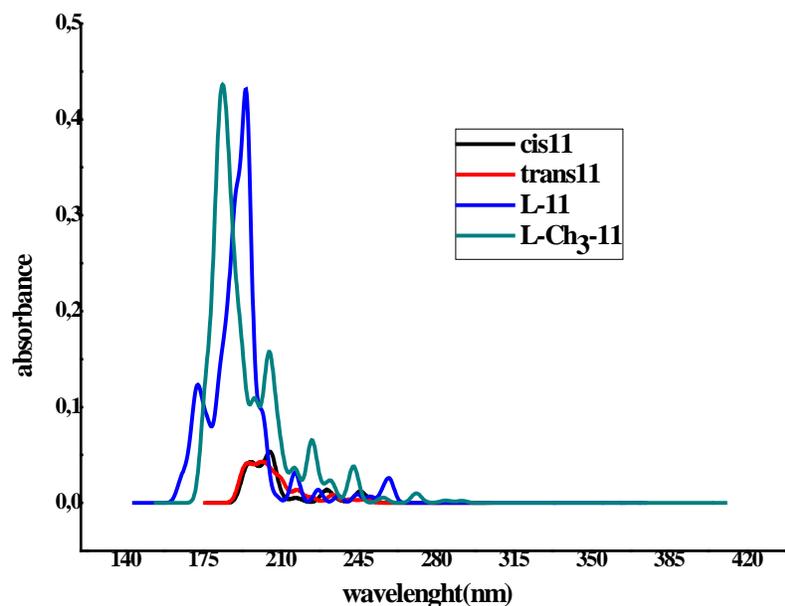
L'existence d'un transfert de charges dans tous les composés étudiés, ce transfert s'avère plus net dans la lactonisation que dans la DAIM.

On remarque également que quelque soit la taille du système, le maximum d'intensité est très grand pour les benzolactones substitués P-L-CH<sub>3</sub>-10, P-L-CH<sub>3</sub>-11 et P-L-CH<sub>3</sub>-12.

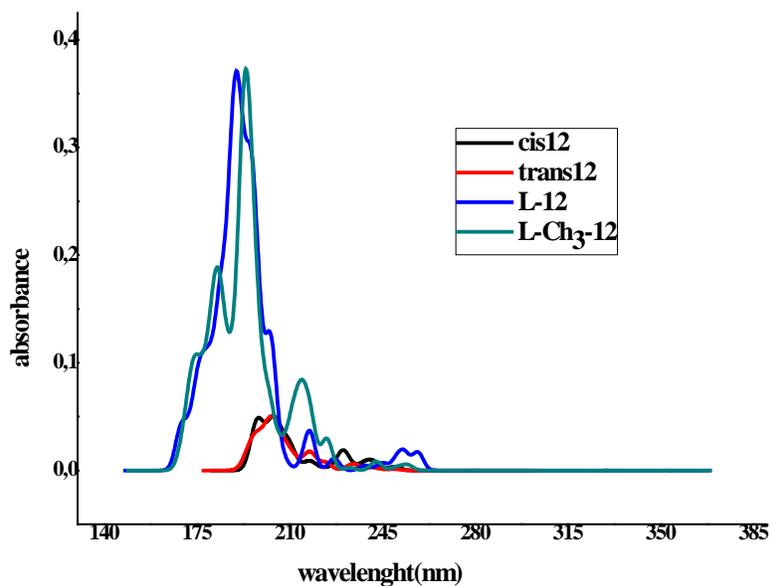
Les spectres sont obtenus dans le domaine UV s'étalent (160nm - 280nm) de longueur d'onde, avec une légère réduction pour la DAIM.



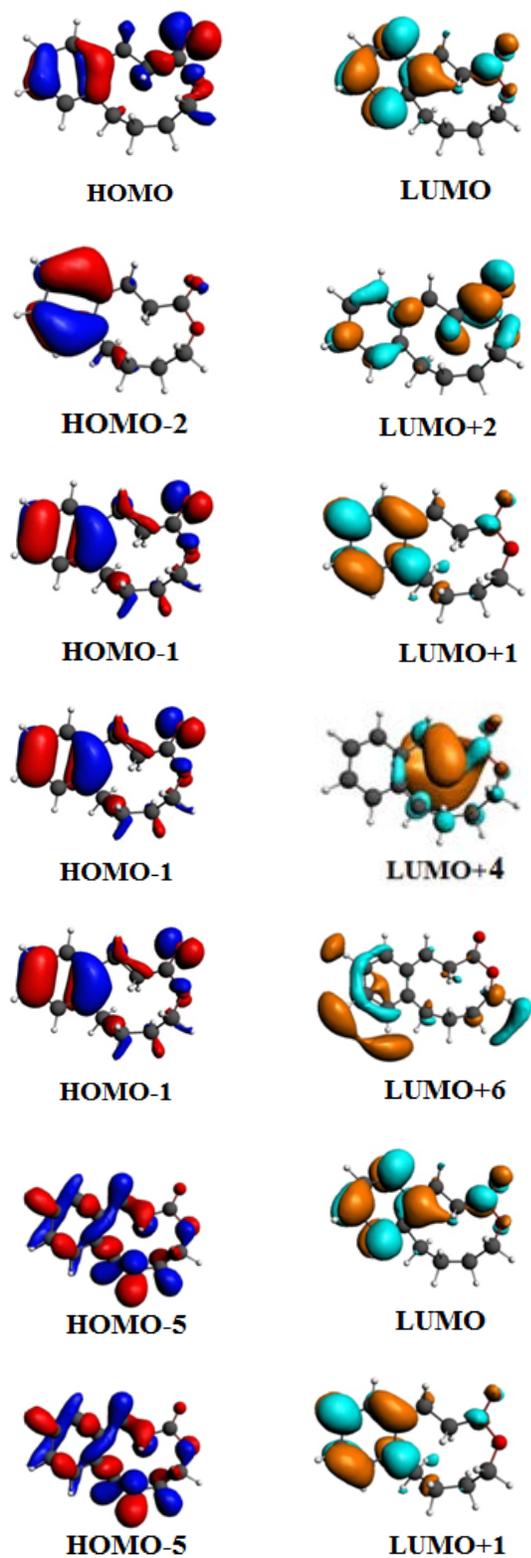
**Fig 4.7.** Spectres d'absorptions UV-visible des composés P-*cis*-10, P-*trans*-10, P-L-10 et P-L-CH<sub>3</sub>-10.



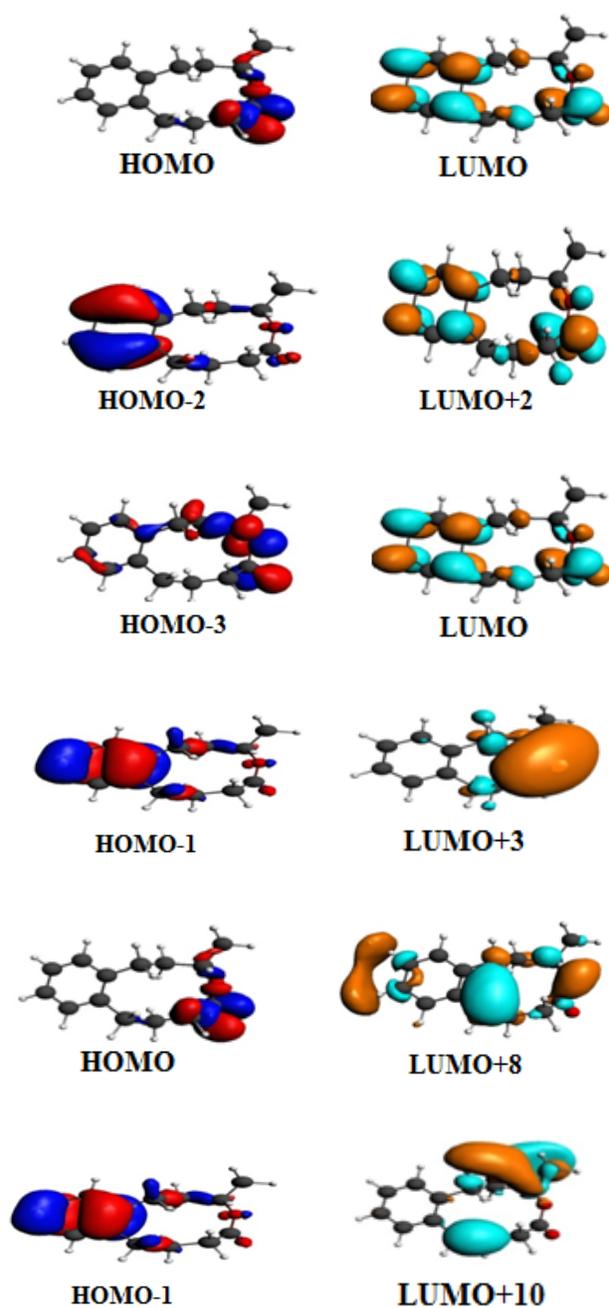
**Fig 4.8.** Spectres d'absorptions UV-visible des complexes P-*cis*-11, P-*trans*-11, P-*L*-11 et P-*L-CH<sub>3</sub>*-11.



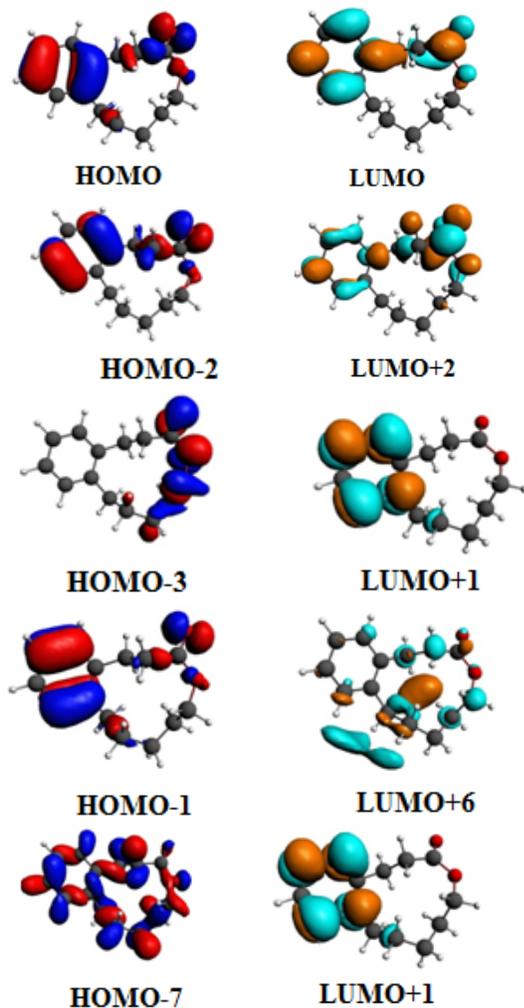
**Fig 4.9.** Spectres d'absorptions UV-visible des composés P-*cis*-12, P-*trans*-12, P-*L*-12 et P-*L-CH<sub>3</sub>*-12.



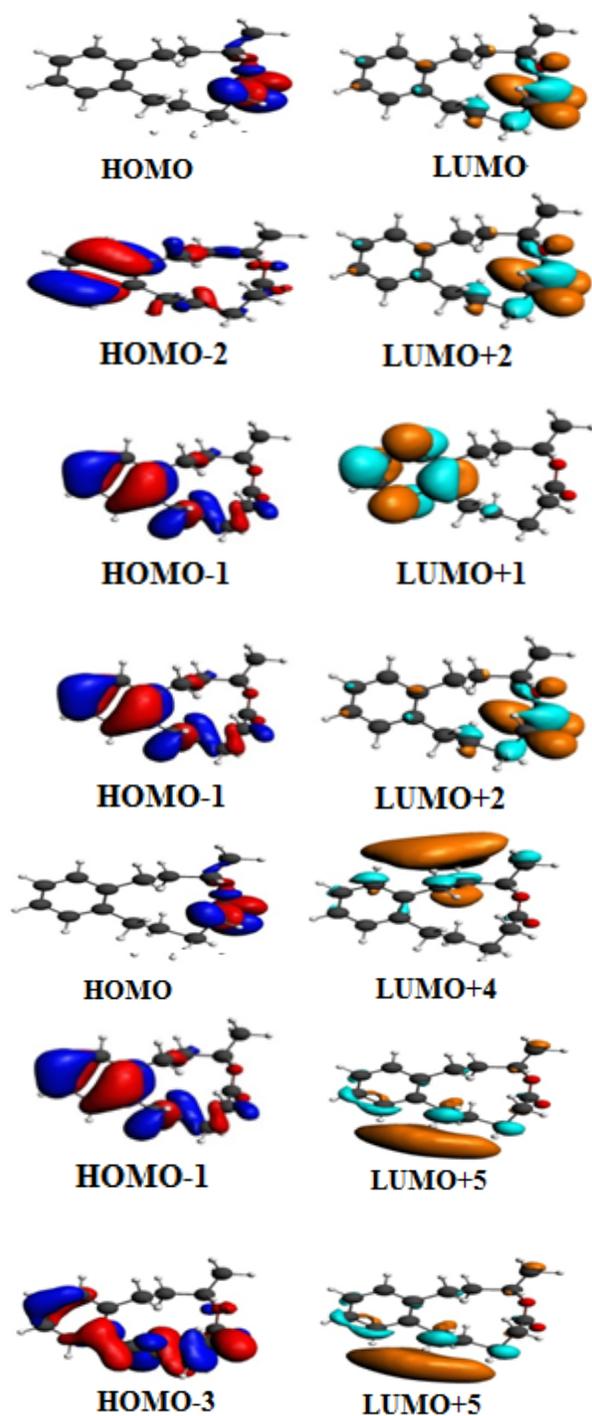
**Fig 4.10-a.** Représentation des orbitales du P-L-10 qui sont responsables des transitions électroniques.



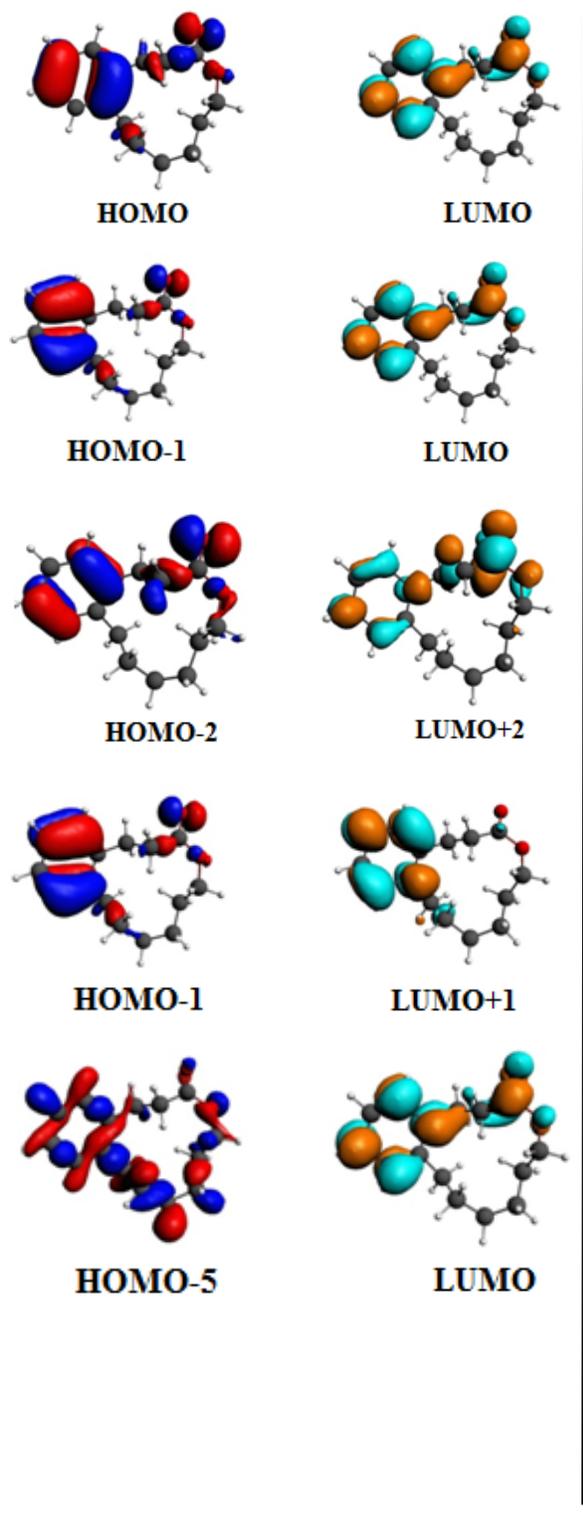
**Fig 4.10-b.** Représentation des orbitales du P-L-CH<sub>3</sub>-10 qui sont responsables des transitions électroniques.



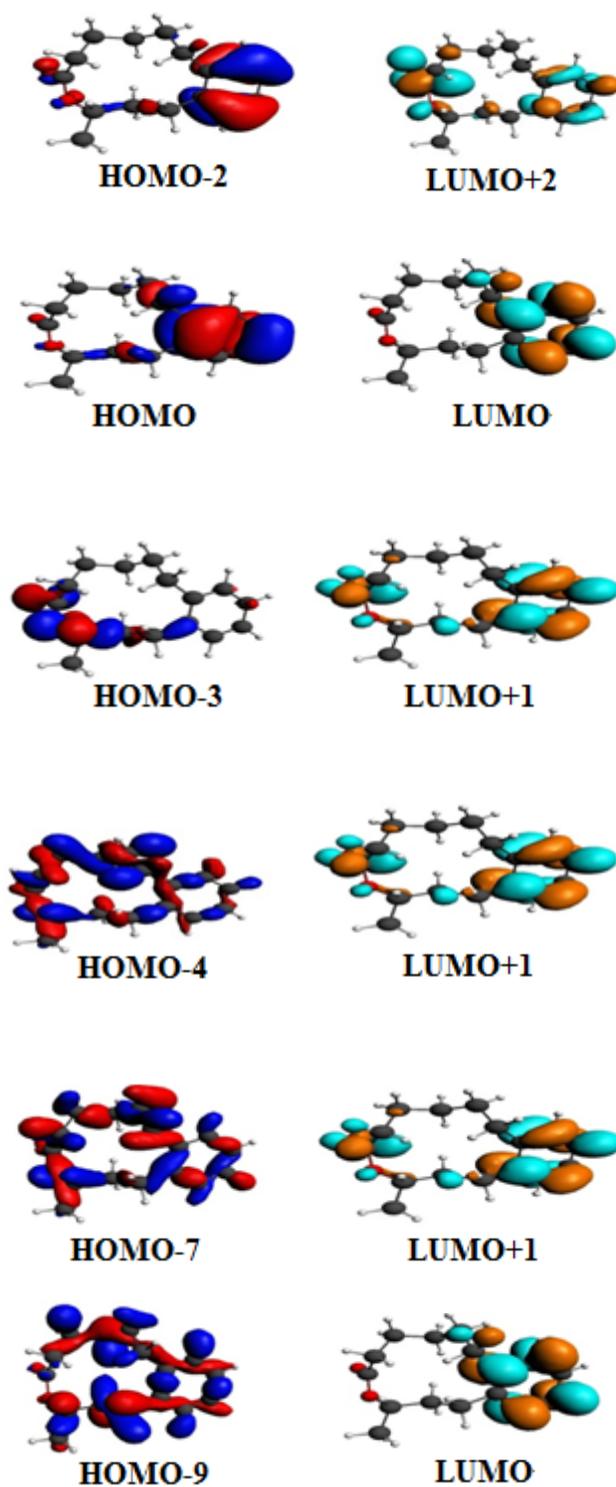
**Fig 4.11-a.** Représentation des orbitales du P-L-11 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 4.11-b.** Représentation des orbitales P-L-CH<sub>3</sub>-11 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 4.12-a.** Représentation des orbitales du P-L-12 qui sont responsables des transitions électroniques.



**Fig 4.12-b.** Représentation des orbitales du P-L-CH<sub>3</sub>-12 qui sont responsables des transitions électroniques

### 4.4. Conclusion

Les lactones de taille moyenne sont des structures importantes en synthèse organique, certaines possèdent une activité biologique, d'autre peuvent être des intermédiaires de synthèse. Ces cycles sont toutefois difficiles à préparer. Si diverses méthodes d'accès à ces composés ont été décrites à partir d'hydroxy-acides, l'objectif principal dans ce chapitre est l'étude théorique du chemin réactionnel de synthèse de ces hétérocycles.

Les résultats obtenus montrent que la synthèse des benzolactones à 10, 11 et 12 chaînons selon les deux stratégies A et B est endothermique, les mécanismes réactionnels étudiés de la lactonisation sont contrôlés thermodynamiquement avec des barrières énergétiques plus faible concernant la stratégie B. Cinétiquement, la lactonisation de 10, 11 et 12 chaînons est la plus facile à comparer avec la cyclisation Diels-Alder intramoléculaire du triène pour préparer les hétérocycles oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons.

L'analyse du descripteur dual de ces structures a montré l'existence en plus de l'interaction électronique primaire entre les atomes de C et O liés, l'existence des interactions de stabilisation électroniques secondaires entre les protons du méthylène en  $\alpha$  de l'oxygène et le carbone du carbonyle. Ces interactions électroniques secondaires induisent à une stabilisation plus grande dans les benzolactones non substitués P-L par rapport P-L-CH<sub>3</sub>.

Les spectres sont obtenus dans le domaine UV s'étalent (160nm - 280nm) de longueur d'onde, avec une légère réduction pour la DAIM. L'existence d'un transfert de charges dans tous les composés étudiés, ce transfert s'avère plus net dans la lactonisation que dans la DAIM.

Une grande différence entre l'intensité des transitions. On observe dans tous les spectres de la lactonisation une transition intense, mais de nature différente. La superposition est due à l'égalité des écarts énergétique des deux orbitales en question.

## Chapitre 4.

---

### Références :

- <sup>1</sup> Rousseau, G. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2777-2849.
- <sup>2</sup> Mendonça Calvacanti, J. C. ; Fonseca Goulart, M. O. ; Léonel, E. ; Nédélec, J-Y. *Tetrahedron lett.* **2002**, 43, 6343\_6354.
- <sup>3</sup> Estelle Méta, Eric Léonel, Sylvie Condon, Jean-Yves Nédélec. *J.Tetrahedron.* **2006**, 8518-8524.
- <sup>4</sup> Asao, N.; Ohishi, T.; Sato, K.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8195-8203.
- <sup>5</sup> a. Condon, S.; Nédélec, J-Y., *Synthesis*, **2004**, 18, 3070-3078.  
b. Condon-Gueugnot, S.; Léonel, E.; Nédélec, J-Y.; Périchon, J. *J.Org. Chem.* **1995**, 60, 7684-7686.  
c. Condon, S.; Dupré, D. ; Falgayrac, G. ; Nédélec, J-Y. ,*Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 105-111.
- <sup>6</sup> Johanson, R.; Samuelson, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1984**, 2371-2374.
- <sup>7</sup> Miller, M.; Bajwa, J.; Mattingly, P.; Peterson, K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4928-4933.
- <sup>8</sup> Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4560-4567.
- <sup>9</sup> Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- <sup>10</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37,785.
- <sup>11</sup> Gordon, M.S. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, 76, 163.
- <sup>12</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M. J.; Knox, E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O. ; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.
- <sup>13</sup> Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 5777.

## Chapitre 4.

---

- <sup>14</sup> a. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523;  
b. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 5853.
- <sup>15</sup> Fukui, K. *Théory of Orientation and Stereoselection.* **1970**, Springer, Berlin.
- <sup>16</sup> Casida, M. E. ; Chermette, H. ; Jacquemin, D. *THEOCHEM* , **2009**, 914, 1.
- <sup>17</sup> Casida, M. E., *THEOCHEM.* **2009**, 914, 3.
- <sup>18</sup> Baerends, E. J. et al. Amsterdam Density Functional (ADF) program, version 2.3, Vrije Universiteit, Amsterdam, Pays Bas. **1997**.
- <sup>19</sup> (a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.  
(b) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 5853.
- <sup>20</sup> Soto-Delgado, J.; Domingo, L. R.; Contreras, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3678.
- <sup>21</sup> Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433.
- <sup>22</sup> Fukui, K. *Thèory of Orientation and Stereoselection.* **1970**, Springer, Berlin.

*Quand la théorie et l'expérience sont  
d'accord, il est temps d'être  
particulièrement méfiant.*

.....

*Bohr*

*CONCLUSION  
GÉNÉRALE*

### CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur les mécanismes réactionnels de formation des hétérocycles oxygénés, et pour une meilleure compréhension des facteurs qui déterminent la réaction, nous avons privilégié les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et nous avons utilisé de façon complémentaire des méthodes quantitatives permettant de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires. Le descripteur dual de réactivité chimique, issu de la DFT conceptuelle a été également calculé pour fournir les informations précieuses relatives à l'influence des effets électroniques sur la stéréo-sélectivité.

La cyclisation de Diels-Alder intramoléculaire DAIM des triènes conduite dans le toluène à reflux pour la formation des hétérocycles à 10, 11 et 12 chaînons a permis d'obtenir un mélange de deux diastéréoisomères composé de 70% de 1<sup>er</sup>e diastéréoisomère de jonction *cis* et 30% de 2<sup>ème</sup> diastéréoisomère de jonction *trans*, pendant que le manque de sélectivité des deux systèmes cycliques 11 et 12 chaînons. L'étude théorique a attribué à deux facteurs qui déterminent l'étrange stéréosélectivité du système à 10 chaînons, tension du cycle et les effets électroniques à l'état de transition. Il semble que si la réaction est sous contrôle thermodynamique, le seul facteur qui dirige la réaction est la tension de cycle, qui a favorisé le produit *trans*. D'autre part, si la réaction est sous contrôle cinétique deux facteurs, à savoir la tension de cycle et les effets électroniques, l'interaction forte semble avoir des effets électroniques qui stabilisent l'état de transition, et conduisent à des produits *cis*. En effet, la stabilisation du TS-*cis*-10 est principalement due à l'interaction secondaire entre le carbone du diène et le carbone du carbonyle.

Lactonisation est une autre stratégie de synthèse des hétérocycles moyens oxygénés, l'étude théorique montre que la synthèse des benzolactones est endothermique et cinétiquement, elle est plus facile que la synthèse des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons par la réaction Diels-Alder intramoléculaire.

## **Conclusion générale et perspectives.**

---

L'analyse de descripteur dual de ces structures a montré des interactions de stabilisation électroniques secondaires entre les protons du méthylène en  $\alpha$  de l'oxygène et le carbone du carbonyle.

Les spectres UV-Visible des hétérocycles moyens oxygénés à 10, 11 et 12 chaînons, qui s'étendent dans la région UV, les transitions s'étalent sur (160nm – 280nm) domaine de longueur d'onde, avec une légère réduction pour DAIM. L'existence d'un transfert de charges dans tous les composés étudiés, ce transfert s'avère plus net dans la lactonisation que dans la DAIM.

Une grande différence entre l'intensité des transitions. On observe dans tous les spectres de la lactonisation une transition intense, mais de nature différente. La superposition est due à l'égalité des écarts énergétique des deux orbitales en question.

Comme perspectives plausibles à ce travail, nous envisageons d'utiliser les mêmes études théoriques pour les hétérocycles moyens de 7 à 9 chaînons oxygénés, azotés et soufrés.

## Abstract.

**I**ntra-molecular Diels–Alder (IMDA) reactions of tethered trienes can furnish two distinct diastereoisomeric products, the *cis* (i.e., *endo*) stereoisomer and the *trans* (i.e., *exo*) stereoisomer. Experimental evidence shows a quite high *cis* stereoselectivity for 10-link compounds (*cis/trans* = 70:30), while 11- and 12-links compounds exhibit no particular selectivity. DFT (B3LYP/6-31G\*) computations provide useful insights into the origins of this amazing stereo-selectivity. The cyclization path towards *trans* stereo-isomer is always thermodynamically favored, whatever the size of the system. The high *cis* stereo-selectivity displayed by the 10-link system is kinetically controlled by a tug-of-war between ring strain and electronic effects in the transition structure. The dual descriptor of chemical reactivity, a conceptual DFT based descriptor designed to delineate electronic effects, has been used to unravel the stabilizing processes that take place at the TSs.

lactonization is another way can be synthesized the oxygenated medium-size heterocycles as benzolactones with 10, 11 and 12 links, the synthesis of these compounds is endothermic and kinetically it is easier than the synthesis of oxygenated medium-size heterocycles with 10, 11 and 12 links by the intramolecular Diels-Alder.

**Key words:** Intra-Molecular Diels–Alder (IMDA), stereoisomer, lactonization, DFT, reactivity.

## المخلص.

تصنيع المركبات الحلقية الأوكسوجينية قد تتم بطريقة تفاعلات Diels Alder الداخلي ل triene التي تنتج متماكبات دياستيرية من نوع مقرون (*cis*) و مفروق (*trans*) تجريبيا تم الحصول على متماكب فراغي مقرون بنسبة عالية بالنسبة للحلقات 10 (مقرون/مفروق 70:30%) بينما انعدام الانتقائية بالنسبة للحلقات 11 و 12, الحسابات النظرية بطريقة (DFT/B3LYP/6-31G\*) تعطي لمحة عن أسباب هذه الانتقائية الغريبة, الديناميكا الحرارية تفضل المتماكب الفراغي المفروق مهما كان حجم الحلقة, الانتقائية الفراغية العالية للحلقة 10 تتحكم فيها حركية التفاعل عن طريق المنافسة بين توتر الحلقة و التأثير الالكتروني في الحالة الانتقالية.

Lactonisation هي طريقة أخرى لتصنيع المركبات الحلقية الأوكسوجينية (benzolactones)تفاعل تصنيع هذه المركبات هو ماص للحرارة و حركيا هو سهل إذا ما قورن مع تصنيع نظيرتها بطريقة Diels Alder الداخلي.

**الكلمات المفتاحية** Diels-Alder الداخلي, الانتقائية الفراغية, التفاعلية, DFT, Lactonisation .