



**UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE**  
**Faculté des Sciences et Techniques**  
**Béni-Mellal**



*Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques*

*Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé*

**THÈSE**

Présentée par

**Sana ELHAMIDI**

Pour l'obtention du grade de  
**DOCTEUR**

*Discipline : Chimie*

*Spécialité : Chimie Physique*

---

---

**Etude de la réactivité régio- stéréosélective de la nitration,  
de l'acylation, de l'époxydation et de la cycloaddition [3+2] par la  
théorie de la fonctionnelle de la densité**

---

---

**Soutenue le 20 Novembre 2021 à 10h devant la commission d'examen :**

Pr. A. ANOUAR	Université Hassan Premier, FST de Settat	<i>Président et Rapporteur</i>
Pr. S. ZYADE	Université Hassan II, EST de Casablanca	<i>Rapporteur</i>
Pr. B. BOUALY	Université Sultan Moulay Slimane, FP de Khouribga	<i>Rapporteur</i>
Pr. A. ECH-CHAHAD	Université Hassan Premier, FST de Settat	<i>Examineur</i>
Pr. Y. BENJALAL	Université Sultan Moulay Slimane, FP de Béni Mellal	<i>Examineur</i>
Pr. R. HAMMAL	Université Cadi Ayyad, EST de Safi	<i>Invité</i>
Pr. M. ABDENNOURI	Université Sultan Moulay Slimane, FP de Khouribga	<i>Directeur de thèse</i>

*À ma chère mère*

*À mon cher père*

*À mon mari*

*À mes frères et ma sœur*

*À mes ami(e)s*

**\*\*\* REMERCIEMENTS \*\*\***

*Au terme de ce travail qui a été réalisé au sein de l'Equipe de Recherche en Sciences de l'Environnement et Matériaux Appliqués à la Faculté Polydisciplinaire de Khouribga. Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon encadrant Monsieur le Professeur Mohamed ABDENNOURI pour m'avoir guidé durant mon travail avec ses explications éclairantes. Je le remercie également pour m'avoir toujours fait confiance, et j'ai beaucoup apprécié ses qualités humaines, ses conseils et ses engagements.*

*Un merci ne suffira jamais à Monsieur le Professeur Redouan HAMMAL de l'Ecole Supérieure de Technologie de Safi, Université Cadi Ayyad, Marrakech, pour l'aide précieuse et le soutien illimité qu'il m'a accordé et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et son expérience dans le domaine de la chimie théorique. Je le remercie également pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre de mon jury de thèse.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur le Professeur Abdellah ANOUAR de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Hassan 1<sup>er</sup>, Settat, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Madame Souad ZYADE, Professeur à l'Ecole Supérieure de Technologie, Université Hassan II, Casablanca, et à Monsieur Brahim BOUALY, Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Khouribga, Université Sultan Moulay Slimane, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Abdellah ECH-CHAHAD, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Hassan 1<sup>er</sup>, Settat, et à Monsieur Youness BENJALAL Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, Université Sultan Moulay Slimane, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant d'être examinateurs et de faire partie du jury.*

*Je tiens à exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude à ma chère mère et mon cher père pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être. Ma profonde reconnaissance va également à mon mari et à mes frères et à ma sœur et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## Abstract

In this work, we have performed a theoretical approach to the chemical reactivity of some model reactions of aromatic electrophilic substitution, epoxidation, addition and cycloaddition [3+2].

First, we examined the regio and stereoselectivity of the nitration of thymol and carvacrol by nitronium ion and the acylation of isocadalene followed by the nitration of its resulting products. In the same perspective, we theoretically elucidated the reactivity of the epoxidation of  $\beta$ -himachalene by meta chloroperbenzoic acid followed by the addition of dibromocarbene to the majority product, then we followed our applications by the study of the behavior of 9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide towards an attack by morpholine on the one hand and by meta chloroperbenzoic acid on the other. The prediction of the selectivity of [3+2] cycloaddition reactions of 13-azido-11,13 dihydrotomentosine with three alkynes has been the object of our latest application.

The calculations were performed at the Gaussian 09W using the DFT approaches according the Becke three-parameter hybrid exchange functional and the Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) with the 6-311+G(d,p) basis set. The optimizations were carried out using the Berny gradient optimization analytical method. The location of the transition states obtained by (QST2) was confirmed by the presence of one and only single imaginary frequency in the Hessian matrix, followed by the calculation (IRC) to show whether the transition state (TS) is well linked to the two minima (reagents and products).

The indices and descriptors defined in the conceptual DFT framework allowed us to clearly identify the electrophilic/nucleophilic characteristics of the compounds involved and to target the most reactive sites and the kinetic and thermodynamic parameters calculated for the deferential reactions studied, allowing us to correctly explain the selectivity observed by experimental pathway.

# Sommaire

Dédicace.....	i
Remerciements.....	ii
Abstract.....	iii
Liste des figures.....	x
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des abréviations.....	xv
Introduction générale.....	1

## *Chapitre I*

### *Méthodes usuelles de la chimie quantique*

I. Introduction.....	4
II. Equation de Schrödinger.....	4
III. Approximations sur l'hamiltonien.....	6
III.1. Approximation de Born et Oppenheimer.....	6
III.2. Approximation sur la fonction d'onde.....	8
III.2.1. Principe d'exclusion de Pauli ou principe d'antisymétrie.....	8
III.2.2. Déterminant de Slater.....	8
III.2.3. Approximation orbitalaire.....	9
IV. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	10
IV.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	10
IV.2. Méthode de Hartree-Fock.....	10
IV.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	11
V. Méthode Post-SCF.....	13
V.1. Méthode d'interaction de configuration (CI).....	13
V.2. Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2).....	14
VI. Base des fonctions.....	16
VI.1. Bases minimales.....	16
VI.2. Bases étendues.....	17
VI.3. Nomenclature des bases usuelles.....	18
VII. Méthodes de la fonctionnelle de la densité.....	20
VII.1. Fondement de théorie DFT.....	20
VII.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	21

VII.3. Equations de Kohn et Sham.....	22
VII.4. Différentes classes de fonctionnelles.....	23
VII.4.1 Approximation de la densité locale.....	23
VII.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	25
VII.4.3. Fonctionnelles hybrides.....	25
VIII. Méthodes d'analyse de population.....	26
VIII.1. Position du problème.....	26
VIII.2. Méthodes basées sur des projections orbitales.....	28
VIII.2.1. Analyse de population de Mulliken (1955).....	28
VIII.2.2. Autres méthodes projectives.....	31
VIII.2.2.1. Analyse de Löwdin : utilisation d'une base symétrique orthogonale (1968).....	32
VIII.2.2.2. L'amélioration la plus aboutie : l'analyse NPA (1985).....	32
VIII.2.2.3. Autre améliorations.....	33
VIII.2.3. Conclusion sur les méthodes projectives.....	33
VIII.3. Méthodes basées sur le potentiel électrostatique.....	34
VIII.3.1. Principe général.....	34
VIII.3.2. Choix de la grille.....	34
VIII.3.3. Avantages et inconvénients.....	35
VIII.3.4. Conclusion sur les approches basées sur le potentiel électrostatique.....	36
VIII.4. Méthodes basées sur l'intégration numérique de la densité électronique.....	36
VIII.4.1. Méthodes basées sur la déformation de la densité.....	36
VIII.4.1.1. Définition de Hirshfeld des charges atomique.....	36
VIII.4.1.2. Analyse de Voronoi (VDD).....	37
VIII.4.2. Méthodes topologiques.....	38
VIII.4.2.1. Théorie des atomes dans les méthodes (AIM).....	38
VIII.4.2.2. Etude topologique de la fonction ELF.....	39
VIII.4.3. Conclusion sur les méthodes intégratives.....	39
VIII.5. Conclusion sur les méthodes d'analyse de population.....	40
IX. Conclusion .....	40
Références bibliographiques .....	42

## *Chapitre II*

### *Approche théorique de la réactivité chimique*

I. Introduction .....	47
II. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).....	47
II.1. Introduction .....	47
II.2. Principe de la FMO.....	48
II.3. Densité électronique frontière.....	48
II.4. Généralisation de Klopman et Salem.....	49
II.5. Contrôle de la réaction par l'énergie des orbitales frontières.....	51
II.6. Principales hypothèses et limitations de la théorie FMO.....	52
II.6.1. Principales hypothèses de la théorie FMO.....	52
II.6.1. Limitations de la théorie FMO.....	52
III. Etude cinétique d'une réaction chimique .....	53
III.1. Introduction.....	53
III.2. Vitesse d'une réaction chimique.....	53
III.2.1. Loi de la vitesse d'une réaction élémentaire.....	53
III.2.2. Loi empirique d'Arrhenius.....	54
III.3. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique.....	55
III.3.1. Coordonnées internes.....	56
III.3.2. Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle.....	57
III.3.3. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction.....	57
III.3.4. Etat de transition.....	57
III.3.4.1. Exploitation de la surface d'énergie potentielle.....	58
III.3.4.2. Coordonnées intrinsèques de réaction.....	58
III.3.4.3. Théorie de l'état de transition.....	59
III.3.4.4. Postulat de Hammond.....	62
IV. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.....	64
IV.1. Concepts et indices globaux de réactivité.....	64
IV.1.1. Potentiel chimique ( $\mu$ ) et électronégativité ( $\chi$ ).....	68
IV.1.2. Dureté ( $\eta$ ) et mollesse chimique (S) .....	71
IV.1.4. Indice d'électrophilie globale ( $\omega$ ).....	73
IV.1.3. Indice de nucléophilie globale (N).....	74
IV.2. Grandeurs locales.....	76
IV.2.1. Fonctions de Fukui.....	76
IV.2.2. Définition et propriétés mathématiques du descripteur dual.....	78
IV.2.3. Nucléophilie ( $N_k$ ) et électrophilie ( $\omega_k$ ).....	79

IV.2.4. Mollesse locale ( $S_k$ ).....	80
IV.2.5. Fonctions de Parr.....	80
V. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) .....	81
VI. Profils de la réaction .....	84
VI.1. Principes de la réactivité.....	84
VI.2. Force de la réaction.....	85
VII. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition .....	87
VII.1. Règle de Houk.....	87
VII.2.1. Principe.....	87
VII.2. Critiques de la règle de Houk.....	87
VII.2. Règle de Gazquez et Mendez.....	88
VII.2.1. Principe.....	88
VII.2.2. Critique de la règle de Gazquez et Mendez.....	88
VII.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices $\omega_k$ et $N_k$ .....	89
VIII. Conclusion.....	89
Références bibliographiques.....	90

### *Chapitre III*

#### *Etude spéculative de substitution électrophile aromatique du thymol, du carvacrol et d'isocadalène : Cas de nitration et d'acylation*

I. Introduction.....	95
II. Détails des calculs.....	97
III. Résultats et discussions.....	97
III.1. Etude théorique du mécanisme de la sélectivité de la nitration du thymol et du carvacrol .....	97
III.1.1. Etude conformationnelle des réactifs.....	97
III.1.2. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs.....	99
III.1.3. Prédiction de la régiosélectivité.....	101
III.1.4. Etude énergétique des états de transition.....	104
III.1.4.1. Analyse structurale des états de transition.....	104
III.1.4.2. Calcul des énergies d'activation.....	107
III.2. Etude théorique des réactions d'acylation d'isocadalène et de nitration de ses produits obtenus.....	109



III.2.1. Analyse des indices globaux et locaux de réactivité des réactifs.....	112
III.2.2. Analyse des profils énergétiques.....	115
III.2.3. Analyse géométrique des états de transition.....	119
IV. Conclusion .....	121
Références bibliographiques.....	122

### *Chapitre IV*

#### *Etude conceptuelle de la sélectivité de la cycloaddition de $\beta$ -himachalène avec l'acide méta chloroperbenzoïque et le dibromocarbène*

I. Introduction .....	124
II. Détails des calculs.....	125
III. Résultats et discussions.....	126
III.1. Etude conformationnelle de $\beta$ -himachalène.....	126
III.2. Réaction d'époxydation de $\beta$ -himachalène par l'AmCPB.....	127
III.2.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs.....	127
III.2.2. Prédiction de la sélectivité des sites .....	129
III.2.3. Etude énergétique des états de transition.....	137
III.2.4. Détermination des coordonnées intrinsèques de la réaction (IRC).....	139
III.2.5. Analyse structurale des états de transition.....	140
III.3. Réaction entre le produit $P_{\alpha}$ et le dibromocarbène.....	141
III.3.1. Analyse des descripteurs chimiques intramoléculaires des réactifs.....	141
III.3.2. Etude cinétique et thermodynamique.....	142
III.3.3. Analyse structurale des états de transition.....	144
IV. Conclusion .....	145
Références bibliographiques .....	147

### *Chapitre V*

#### *Etude théorique de la régio et de la stéréosélectivité de la réaction d'addition de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide*

I. Introduction .....	150
II. Détails de calcul.....	152
III. Résultats et discussion.....	153
III.1. Ajout de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide.....	153

III.1.1. Analyse des indices de la théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle des réactifs.....	153
III.1.2. Utilisation des indices d'électrophilie et de nucléophilie pour prédire la régio et la stéréosélectivité des réactions.....	157
III.1.3. Analyse de la surface d'énergie potentielle et prévision de mécanismes des réactions .....	160
III.2. Ajout de la morpholine au produit majoritaire P <sub>α2</sub> .....	163
III.2.1. Analyse des descripteurs chimiques de la réaction entre le P <sub>α2</sub> et la morpholine.....	164
III.2.2. Étude cinétique et thermodynamique.....	165
III.2.3. Analyse des coordonnées intrinsèque de la réaction (IRC) entre P <sub>α2</sub> et la morpholine.....	166
III.3. Analyse structurelle des états de transition des réactions étudiées.....	167
IV. Conclusion.....	169
Références bibliographiques.....	170

## *Chapitre VI*

### *Étude computationnelle des réactions de cycloadditions [3+2] entre 13-azido-11,13-dihydrotomentosine et des alcynes vrais*

I. Introduction.....	172
II. Méthodes de calcul.....	175
III. Résultats et discussions.....	176
III.1. Analyse des indices CDFT des réactifs.....	176
III.1.1. Réactivité globale.....	176
III.1.2. Réactivité locale .....	177
III.2. Analyse des orbitales de liaison naturelle (NBO).....	179
III.3. Etude énergétique des états de transition.....	182
III.3.1. Energies thermodynamiques et barrières d'activation.....	182
III.3.2. Analyse structurelle des états de transition .....	183
IV. Conclusion .....	186
Références bibliographiques .....	187
Conclusion générale.....	190
Publications.....	193
Communications orales.....	195
Communications par affiche.....	197

## Liste des figures

<b>Figure I.1.</b> Distances inter-particules dans un ensemble de noyaux et d'électrons .....	5
<b>Figure I. 2.</b> Zones à traiter dans la conception d'une base.....	18
<b>Figure II. 1.</b> Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition.....	55
<b>Figure II. 2.</b> Illustration schématique du chemin de la réaction.....	60
<b>Figure II. 4.</b> Variation de l'énergie (E) du système en fonction du nombre total d'électrons (n) .....	64
<b>Figure II.3.</b> Profils d'énergie potentielle associés à la formation de deux produits concurrents P <sub>1</sub> et P <sub>2</sub> à partir du même réactif R.....	68
<b>Figure II.5.</b> Profils universels d'énergie potentielle (a) et de force de réaction (b) pour une réaction élémentaire.....	86
<b>Figure III. 1.</b> Principe de la réaction de substitution électrophile aromatique.....	95
<b>Figure III. 2.</b> Structures et énergies des conformères les plus stables optimisés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	98
<b>Figure III. 3.</b> Séquences de la réaction de nitration du thymol.....	98
<b>Figure III. 4.</b> Chemins réactionnels de la réaction de nitration du carvacrol.....	99
<b>Figure III. 5.</b> Gap énergétique entre HOMO des nucléophiles et LUMO de l'électrophile....	101
<b>Figure III. 6.</b> Carte d'isodensité du HOMO/LUMO, densité électronique totale et fonctions de Parr P <sub>k</sub> <sup>-</sup> pour le thymol et le carvacrol, calculées par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	102
<b>Figure III. 7.</b> Profils énergétiques de chemins réactionnels de réactions de nitration du thymol et du carvacrol calculés par DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	108
<b>Figure III. 8.</b> Voies réactionnels associées à l'acylation d'isocadalène puis à la nitration de ses produits résultants.....	111
<b>Figure III. 9.</b> Valeurs de f <sub>k</sub> <sup>-</sup> et P <sub>k</sub> <sup>-</sup> d'isocadalène et de f <sub>k</sub> <sup>+</sup> et P <sub>k</sub> <sup>+</sup> du cation acétyle.....	113
<b>Figure III. 10.</b> Fonctions nucléophiles de Parr et de Fukui des produits P <sub>1</sub> et P <sub>2</sub> .....	115
<b>Figure III. 11.</b> Géométries optimisées des TSs impliquées dans la substitution électrophile aromatique d'isocadalène, de P <sub>1</sub> et de P <sub>2</sub> .....	120
<b>Figure IV. 1.</b> Séquence de la réaction de β-himachalène avec l'AmCPB et le CBr <sub>2</sub> .....	125
<b>Figure IV. 2.</b> Conformère le plus stable de β-himachalène optimisé au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) .....	127

<b>Figure IV. 3.</b> Représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique Mulliken (ASD) de l'anion radical et du cation radical, ainsi que les fonctions de Parr électrophiles $P_k^+$ et nucléophiles $P_k^-$ respectivement pour l'AmCPB et le $\beta$ -himachalène.....	131
<b>Figure IV. 4.</b> MEPs de $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB déterminés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) .....	133
<b>Figure IV. 5.</b> Diagramme d'orbitales moléculaires du système $\pi$ de $\beta$ -himachalène, les valeurs entre parenthèses correspondent à la densité électronique.....	136
<b>Figure IV. 6.</b> Illustration des IRC de la réaction d'époxydation de $\beta$ -himachalène par l'AmCPB calculées par B3LYP/6-311+G(d,p).....	140
<b>Figure IV. 7.</b> Géométries optimisées des états de transition $TS_\alpha$ , $TS_\beta$ , $TS_{\alpha'}$ et $TS_{\beta'}$ de $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB, les distances sont données en (Å) .....	141
<b>Figure IV. 8.</b> Chemins réactionnels de la cycloaddition de $P_\alpha$ avec le $CBr_2$ calculés par DFT B3LYP/6-311+G(d,p) .....	144
<b>Figure IV. 9.</b> Géométries, longueurs des liaisons de formation, en Angströms, et valeurs GEDT, en (e), des TSs impliquées dans la réaction entre $P_\alpha$ et $CBr_2$ .....	145
<b>Figure V. 1.</b> Structures chimiques du parthénolide et de ses dérivés.....	151
<b>Figure V. 2.</b> Séquences réactionnelles de l'ajout de la morpholine et de l'AmCPB au $9\alpha$ -hydroxyparthénolide.....	152
<b>Figure V. 3.</b> Écarts énergétiques entre l'HOMO et LUMO des réactifs dans les réactions (1) et (2).....	156
<b>Figure V. 4.</b> Représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique de Mulliken (ASD) de l'anion radical (II) et du cation radical (morpholine), ainsi que les fonctions $P_k^-$ de la morpholine et les $P_k^+$ Parr de (II).....	158
<b>Figure V. 5.</b> Représentations tridimensionnelles des (ASD) de réactif (II) et de l'AmCPB, ainsi que des fonctions de Parr $P_k^-$ de (II) et $P_k^+$ de l'acide méta chloroperbenzoïque.....	159
<b>Figure V. 6.</b> Réactions entre la morpholine et l'AmCPB avec le composé (II), les énergies relatives de B3LYP/6-311+G (d,p), en kcal/mol, sont indiquées entre parenthèses.....	161
<b>Figure V. 7.</b> Profils énergétiques des réactions entre la morpholine et l'AmCPB avec le $9\alpha$ -hydroxyparthénolide.....	163
<b>Figure V. 8.</b> Séquences réactionnelles de l'ajout de la morpholine au $P_{\alpha 2}$ .....	164

<b>Figure V. 9.</b> Profils IRC de la réaction entre $P_{O_2}$ et la morpholine calculés à l'aide de la DFT au niveau B3LYP/6-311+G (d,p) .....	167
<b>Figure V. 10.</b> Géométries et longueurs des liaisons formées, en (Å) et valeurs de GEDT, en (e), des TS impliquées dans toutes les réactions.....	168
<b>Figure VI. 1.</b> Formation de produits cycliques régioisomères dans la réaction 32CA impliquant des réactifs non symétriques.....	172
<b>Figure VI. 2.</b> Alkyles utilisés dans la réaction 32CA avec le composé (1).....	174
<b>Figure VI. 3.</b> Séquences de la réaction de cycloaddition entre (1) et $R-C\equiv CH$ .....	175
<b>Figure VI. 4.</b> Représentations tridimensionnelles de densité de spin atomique de Mulliken (ASD) de l'anion et du cation radical, ainsi que les fonctions $P_k^-$ et $P_k^+$ de (1).177	
<b>Figure VI. 5.</b> Géométries et longueurs des liaisons formées, en (Å) et valeurs de GEDT, en (e), des TS impliquées dans toutes les réactions 32CA.....	185

## Liste des tableaux

<b>Tableau II. 1.</b> Classification des acides (Durs/Mous) et les bases (Durs et Molles).....	82
<b>Tableau III. 1.</b> Potentiel chimique électronique $\mu$ , dureté $\eta$ , indice global d'électrophilie $\omega$ , indice global de nucléophilie N et mollesse S calculés en (eV).....	100
<b>Tableau III. 2.</b> Indices locaux de réactivité du thymol, du carvacrol et de l'ion nitronium calculées par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	104
<b>Tableau III. 3.</b> Géométries optimisées des TSs et les distances de la liaison d'approche en (Å) impliquées dans la réaction de nitration du thymol et du carvacrol.....	105
<b>Tableau III. 4.</b> Energies, grandeurs thermodynamiques et les barrières d'activation de la réaction de nitration du thymol et du carvacrol.....	107
<b>Tableau III. 5.</b> Indices globaux de réactivité pour les éléments chimiques participants aux réactions d'acylation et de nitration en (eV).....	112
<b>Tableau III. 6.</b> Enthalpies relatives et énergies libres de Gibbs calculées à température ambiante et à 1 atm, pour les points stationnaires impliqués dans l'acylation d'isocadalène sous la base B3LYP/6-311G+(d,p).....	116
<b>Tableau III. 7.</b> Paramètres thermodynamiques et énergétiques de la nitration de P <sub>1</sub> et P <sub>2</sub> calculées par DFT/6-311G+ (d, p).....	118
<b>Tableau IV. 1.</b> Descripteurs chimiques en (eV) pour le $\beta$ -himachalène et l'AmCPB, en prenant l'énergie du tétracyanoéthylène (TCE) comme référence [ $E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) = -9,1413$ (eV)].....	128
<b>Tableau IV. 2.</b> Indices de réactivité locale de $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB calculés par B3LYP/6-311+G(d,p).....	131
<b>Tableau IV. 3.</b> Distances intra-moléculaires du conformère le plus stable de $\beta$ -himachalène calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	134
<b>Tableau IV. 4.</b> Orbitales (NBO) de $\beta$ -himachalène calculées par DFT B3LYP/6-311+G(d,p).....	135
<b>Tableau IV. 5.</b> Energies thermodynamiques et barrières d'activation de d'époxydation de $\beta$ -himachalène par l'AmCPB calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	138
<b>Tableau IV. 6.</b> Dureté $\eta$ et transfert de charge $\Delta n(e)$ dans les structures de TS calculés par B3LYP/6-311+G(d,p).....	139

<b>Tableau IV. 7.</b> Potentiel chimique $\mu$ , dureté $\eta$ , indice global d'électrophilie $\omega$ , indice global de nucléophilie $N$ , la mollesse $S$ et l'énergie gap $\Delta E$ de $P_{\alpha}$ et $CBr_2$ calculés par B3LYP/6-311+G(d,p) en (eV).....	142
<b>Tableau IV. 8.</b> Energies thermodynamiques et barrières d'activation de la réaction de $P_{\alpha}$ avec le dibromocarbène calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	143
<b>Tableau V. 1.</b> Indices globaux de réactivité en (eV) de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide, de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque calculés au niveau B3LYP/ 6-311+G (d,p).....	155
<b>Tableau V. 2.</b> Orbitales (NBO) de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide calculées par DFT B3LYP/ 6-311+G(d,p).....	160
<b>Tableau V. 3.</b> Enthalpies relatives, énergies libres de Gibbs, calculées au niveau B3LYP/ 6-311+G(d,p) à température ambiante et à 1 atm pour les points fixes impliqués dans les deux réactions.....	162
<b>Tableau V. 4.</b> Descripteurs chimiques en (eV) de $P_{\alpha 2}$ et de la morpholine, en prenant comme référence l'énergie HOMO du tétracyanoéthylène (TCE) [ $E_{HOMO}$ (TCE)= -0,3359 (a.u)= -9,1413 (eV)].....	165
<b>Tableau V. 5.</b> Paramètres énergétiques de la réaction entre le $P_{\alpha 2}$ et la morpholine calculés par DFT à la base B3LYP/6-311+G (d,p).....	166
<b>Tableau VI. 1.</b> Indices globaux de réactivité en (eV) du composé (1) et des alcynes vrais, calculés au niveau B3LYP/ 6-311+G (d,p).....	176
<b>Tableau VI. 2.</b> Valeurs de $P_k^-$ et $P_k^+$ des sites particuliers des alcynes calculées par la méthode DFT sous la base B3LYP/6-311+G(d,p).....	178
<b>Tableau VI. 3.</b> Occupation des orbitales naturelles (NBO) et les hybrides du composé (1) calculées par DFT B3LYP/6-311+G(d,p).....	179
<b>Tableau VI. 4.</b> Analyse de la théorie des perturbations de second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO du composé (1).....	181
<b>Tableau VI. 5.</b> Energies thermodynamiques et barrières d'activation de 32AC entre (1) et $R-C\equiv CH$ , calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).....	183

## Liste des abréviations

**AIM** : Atoms In Molecules

**ASD** : Atomic Spin Densities

**B3LYP** : Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr

**CDFT** : Conceptual Density Functional Theory

**CI** : Configuration Interaction

**CLOA** : Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques

**CGTO** : Contracted Gaussian Type Orbital

**DFT**: Density Functional Theory

**ELF** : Electron Localisation Function

**ESP** : Electrostatic Surface Potential

**FEDF** : Forward Electron Density Flux

**FMO**: Frontier Molecular Orbital

**GEA** : Gradient Expansion Approximation

**GEDT** : Global Electron Density Transfer

**GGA** : Generalized Gradient Approximation

**GTO** : Gaussian Type Orbital

**HF** : Hartee-Fock

**HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital

**HSAB** : Hard and Soft Acids and Bases

**IRC** : Intrinsic Reaction Coordinate

**LDA** : Local Density Approximation



**LSDA** : Local Spin Density Approximation

**LUMO**: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

**MBPT** : Many-Body Perturbation Theory

**MEDT** : Molecular Electron Density Theory

**MEP** : Molecular Electrostatic Potential

**MHP** : Maximum Hardness Principle

**MK** : Merz-Singh-Kollman

**MP** : Moller-Plesset

**MPA** : Mulliken Population Analysis

**NBO** : Natural Bond Orbital

**NEDF** : Null Electron Density Flux

**NPA** : Natural Population Analysis

**OA** : Orbitale Atomique

**OM** : Orbitale Moléculaire

**PES** : Potential Energy Surface

**QST** : Quadratic Synchronous Transit

**REDF** : Reverse Electron Density Flux

**SOMO** : Singly Occupied Molecular Orbital

**SCF** : Self Consistent Field

**STO** : Slater Type Orbital

## *Introduction générale*

La chimie quantique consiste à appliquer le formalisme de la mécanique quantique aux systèmes chimiques (atomes, ions, molécules, ...). Cette branche de la chimie consiste à adopter l'équation de Schrödinger pour décrire un système moléculaire et à déterminer pour cette équation, des solutions physiquement acceptables. A partir des années 1950, l'élaboration de nouvelles méthodes quantiques et les progrès accomplis dans la technologie des ordinateurs rendaient les calculs quantiques plus accessibles.

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

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

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

D'autre part, l'étude d'une réaction chimique présente deux aspects principaux, à savoir le calcul des paramètres thermodynamiques ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $\Delta G$ , ...) et la prédiction du mécanisme réactionnel, qui peut être élaborée par la localisation de l'état transitoire (calcul des énergies d'activation), par l'utilisation des indices et descripteurs de réactivité afin de déterminer les sites préférentiels d'interaction entre les réactifs et par l'identification des orbitales moléculaires frontières HOMO/LUMO.

Notamment, les théories quantiques de réactivité permettent, actuellement, d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques et de justifier et de prédire la

chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité expérimentale. Sachant qu'une réaction est dite chimiosélective si elle conduit majoritairement à un produit qui affecte une liaison spécifique parmi plusieurs liaisons possibles ou un groupement fonctionnel particulier du substrat. La notion de stéréosélectivité intervient lorsqu'un substrat organique réagit en donnant deux produits stéréoisomères. Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit majoritairement à l'un des stéréoisomères et dite régiosélective si l'un des réactifs ou des intermédiaires réactionnels réagit préférentiellement avec certains sites d'un autre réactif parmi plusieurs possibilités, conduisant préférentiellement à certains produits parmi plusieurs possibles.

Plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Les méthodes les plus répandues et les plus utilisées sont : la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières FMO et les indices et descripteurs statiques et dynamiques de réactivité qui caractérisent la molécule soit à l'état isolé (indices statiques) ou lors de l'approche d'un réactif (indices dynamiques).

Le travail présenté dans cette thèse s'inscrit dans le cadre de la troisième approche, c'est-à-dire la prédiction des mécanismes réactionnels à l'aide des indices et descripteurs de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) à savoir, le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté  $\eta$ , l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , l'indice global de nucléophilie  $N$ , la mollesse  $S$  et les indices locaux tels que, les fonctions de Fukui et de Parr.

La méthode DFT/B3LYP que nous avons utilisé pour étudier la réactivité de quelques réactions de substitution électrophile aromatique, d'époxydation et de cycloaddition présente l'avantage de tenir compte de la corrélation électronique d'une part et d'être plus rapide par rapport à la méthode MP2 d'autre part, avec la base « Split valence triple zêta » de type 6-311+G(d,p) qui est largement suffisante pour décrire les densités électroniques des orbitales atomiques des systèmes étudiés.

Ce manuscrit est composé de six chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique, dans laquelle nous avons rappelé les méthodes usuelles de la chimie quantique : Auto-Cohérente de Hartree-Fock SCF (Self Consistent Field), post SCF de type d'interaction de configuration CI (Configuration Interaction), de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2) et la théorie de la fonctionnelle de la densité

DFT (Density Functional Theory). A la fin de ce chapitre une comparaison entre les différents types d'analyses de populations électroniques a été évoquée.

Dans la même perspective, dans le deuxième chapitre, nous avons enchainé par la présentation et la description des théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique : la théorie des orbitales moléculaires frontières, la théorie de l'état de transition, le principe d'acides et des bases durs et mous HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) de Pearson et les indices de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Le troisième chapitre est consacré aux premières applications des réactions de nitration du thymol et du carvacrol. La troisième réaction envisagée c'est la réaction d'acylation d'isocadalène suivi de la nitration de ses produits résultants.

Le quatrième chapitre décrit les détails de calculs utilisés lors de la prédiction des indices et des descripteurs de réactivité de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'acide méta chloroperbenzoïque et l'addition du dibromocarbène. Les résultats obtenus ont été également présentés et interprétés dans ce chapitre.

Dans le cinquième chapitre, nous avons présenté et exploité les résultats obtenus lors de l'étude de la réactivité et la prédiction théorique de la sélectivité d'addition de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque au  $9\alpha$ -hydroxyparthénolide.

Le sixième chapitre est focalisé sur l'étude de la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2] du 13-azido-11,13-dihydrotomentosine avec trois alcynes vrais de type  $R - C \equiv CH$  avec R ( $R_1 = C_6H_5$ ,  $R_2 = C_6H_6N$  et  $R_3 = C_3H_8N$ ). Les résultats des calculs effectués ont été également interprétés dans ce chapitre afin d'expliquer la sélectivité de cette réaction de cycloaddition.

*Chapitre I*  
*Méthodes usuelles de la chimie*  
*quantique*

## I. Introduction

Les méthodes de la chimie quantique à savoir les semi-empiriques, ab-initio, DFT, ... sont actuellement employées pour étudier des molécules soit à l'état isolé soit en mélange (interaction entre deux ou plusieurs particules réagissant entre elles). Ces procédés permettent donc le calcul d'énergie de la structure électronique de systèmes (atomes, molécules, espèces radicalaires, ions,... etc). Le calcul de la structure électronique des systèmes de nombreux atomes est très compliqué, en raison de l'énorme nombre d'électrons et présente à la fois deux défis, le premier consiste à trouver la géométrie la plus stable énergétiquement, alors que le second est une description complète des propriétés spectroscopiques, thermodynamiques, voire magnétiques.

Certaines de ces méthodes basées sur la résolution de l'équation non relativiste, indépendante du temps appelée équation de Schrödinger et permettent de calculer plusieurs propriétés moléculaires telles que : l'énergies et structures des états de transition, fréquences de vibration, spectres IR et Raman, propriétés thermochimiques, énergies des liaisons, chemins réactionnels, orbitales moléculaires, moments multipolaires, déplacements chimiques, RMN, susceptibilités magnétiques, affinités électroniques, potentiels d'ionisations, polarisabilités et hyperpolarisabilités, potentiels électrostatiques, densités électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui et de Parr, ...etc.

## II . Equation de Schrödinger

En mécanique quantique [1], l'état d'un système moléculaire composé de N noyaux atomiques et  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde  $\Psi$  qui dépend des  $3N$  coordonnées spatiales des noyaux et des  $4n$  coordonnées des électrons ( $3n$  variables d'espace et  $n$  variables de spin). Les énergies permises pour le système sont les valeurs propres de l'opérateur hamiltonien  $H$ . Ces valeurs propres  $E$  ainsi que les fonctions d'onde  $\Psi$  correspondant aux états stationnaires associés sont déterminées par l'équation établie par Erwin Schrödinger en 1925 [2].

$$H\Psi = E \Psi \qquad \text{Éq. I-1}$$

A l'équation de Schrödinger pour un système traité comme étant composé de charges ponctuelles (N noyaux de numéro atomique  $Z_k$ , de masse  $M_K$  et de  $n$  électrons de charge  $e$  et

de masse  $m_e$ ), correspond l'hamiltonien H non relativiste définis par l'équation I-2. Leurs positions peuvent être repérées, par les vecteurs  $R_K$  et  $r_i$ , respectivement, relatifs à une origine quelconque O (figure I.1).

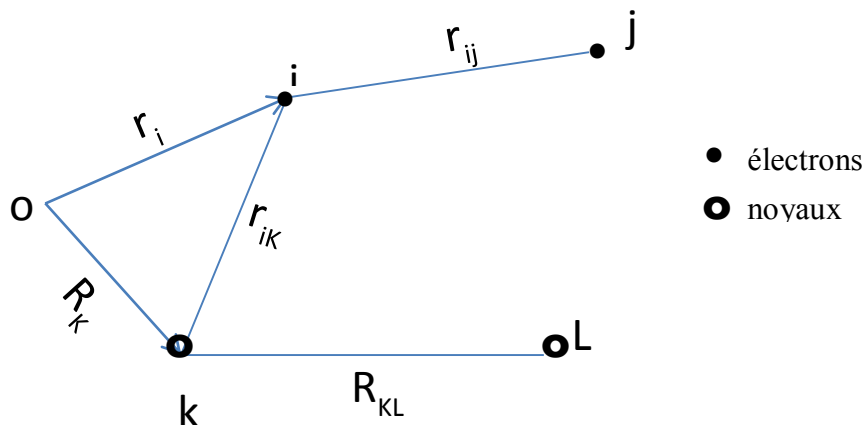


Figure I.1. Distances inter-particules dans un ensemble de noyaux et d'électrons

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

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{r_{iK}} - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_{K=1}^N \Delta_K^2 + \sum_{k=1}^N \sum_{k>l}^N \frac{Z_k Z_l e^2}{R_{KL}} \quad \text{Éq. I - 2}$$

Sachant que :

$$T_n = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i^2 \quad \text{Energie cinétique des électrons}$$

$$V_{nn} = \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \text{Energie potentielle de répulsion entre les électrons}$$

$$V_{Nn} = -\sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{r_{iK}} \quad \text{Energie potentielle d'attraction entre les électrons et les noyaux}$$

$$T_N = -\frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_{K=1}^N \Delta_K^2 \quad \text{Energie cinétique des noyaux}$$



$$V_{NN} = \sum_{K=1}^N \sum_{L>K}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} \quad \text{Energie potentielle de répulsion entre les noyaux}$$

Avec

$\hbar$  : Constante de Plank réduite.  $\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1,05459 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$

$h$  : Constante de Plank.  $h = 6,6261 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$

$m_e$  : La masse de l'électron  $m = 9,1096 \cdot 10^{-31} \text{ Kg}$

$e$  : La charge élémentaire est équivalente à  $1,6022 \cdot 10^{-19} \text{ C}$

$M_K$  : La masse du noyau  $k$ .

$r_{ij}$  : La distance séparant l'électron  $i$  de l'électron  $j$ .

$r_{ik}$  : La distance séparant le  $i^{\text{ème}}$  électron du  $k^{\text{ème}}$  noyau.

$R_{KL}$  : La distance séparant le  $k^{\text{ème}}$  noyau du  $L^{\text{ème}}$  noyau dont les charges nucléaires sont respectivement  $Z_K$  et  $Z_L$ .

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

### III . Approximations sur l'hamiltonien

#### III.1 . Approximation de Born et Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [3] joue un rôle vital dans le calcul de la structure électronique. La rationalisation sous-jacente de cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [4]. Dans ce cadre Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (I-1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ .

Par ailleurs, la contribution électronique  $E_e(R)$  à l'énergie totale est seulement nécessaire. Cela revient donc à résoudre deux équations de type Schrödinger, pour la partie nucléaire et la partie électronique. La fonction d'onde du système s'écrit donc sous la forme d'un produit de deux fonctions.

$$\Psi(r; R) = \Psi_e(r; R) \cdot \phi(R) \quad \text{Éq. I - 3}$$

Où :  $\Psi(r, R)$  est la fonction d'onde totale de  $N$  noyaux et  $n$  électrons et  $\Psi_e(r, R)$  est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions  $R$  des noyaux figés. La fonction d'onde électronique  $\Psi_e(r)$  ne dépend pas du mouvement des noyaux, mais seulement de leurs positions.  $\phi(R)$  est la fonction d'onde nucléaire.

Dans le cadre de l'approximation de Born et Oppenheimer, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée [5], tandis que la répulsion entre les noyaux peut être considérée comme constante (I-4).

$$T_N = 0 \quad ; \quad V_{NN} = \text{constante} \quad \text{Éq. I - 4}$$

Selon cette approximation l'hamiltonien  $H$  peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i^2 + \sum_{n=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{iK}} \quad \text{Éq. I - 5}$$

L'hamiltonien (I-5) est alors utilisé pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique (I-6)

$$H(r; R)\Psi_e(r; R) = E_e(R)\Psi_e(r; R) \quad \text{Éq. I - 6}$$

Avec :  $\Psi_e$  est la fonction d'onde électronique et  $E_e(R)$  représente l'énergie électronique.

Pour obtenir l'énergie totale du système  $E'(R)$  dans un champ de noyaux fixes, on ajoute un terme de répulsion nucléaire à l'énergie électronique (I-7).

$$E'(R) = E_e(R) + \sum_{K=1}^N \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} \quad \text{Éq. I - 7}$$

## III.2 . Approximations sur la fonction d'onde

La fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  que nous désignerons dorénavant par  $\Psi$ , est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Elle doit satisfaire au principe de Pauli.

### III.2.1. Principe d'exclusion de Pauli ou principe d'antisymétrique

En 1925 [6], Wolfgang Pauli proposa un principe selon lequel les électrons appartenant au même système ne peuvent pas se trouver simultanément dans le même état quantique. Par la suite, ce principe est généralisé à tout fermion ou particule de spin demi-entier.

En effet, dans un système formé de  $n$  particules identiques, il n'existe pas de moyen physique pour distinguer l'une d'entre elles. La densité de probabilité  $|\Psi|^2$  doit être inchangée en tout point (I-8)

$$\Psi^2(\dots i \dots j \dots) = \Psi^2(\dots j \dots i \dots)$$

$$\text{et} \quad \Psi(\dots i \dots j \dots) = \mp \Psi(\dots j \dots i \dots) \quad \text{Éq. I - 8}$$

Pour les particules de spin demi-entier, le signe (-) doit être retenu. Lors de la perturbation de deux coordonnées de deux particules, la fonction d'onde multiélectronique antisymétrique [7] est écrite sous forme d'un déterminant appelé déterminant de Slater.

### III.2.2. Déterminant de Slater

Le principe de Pauli affirme que deux électrons ne peuvent pas être caractérisés par le même ensemble de nombres quantiques [8]. Ainsi, il ne peut être placé que deux électrons dans une OM, de nombres quantiques magnétiques de spin  $\frac{1}{2}(\alpha)$  et  $-\frac{1}{2}(\beta)$  «  $\alpha$  et  $\beta$  sont les fonctions propres de spin ». Ce principe stipule aussi qu'une fonction d'onde électronique doit changer de signe quand les coordonnées de deux électrons sont échangées. Prenons l'exemple de deux électrons de spin opposés sur deux orbitales différentes, le produit de Hartree correspondant s'écrit :

$$\Psi_{HP} = \varphi_a(1)\alpha(1)\varphi_b(2)\beta(2) \quad \text{Éq. I - 9}$$

L'échange des deux électrons donne la fonction  $\Psi'_{HP}$  :

$$\Psi'_{HP} = \varphi_a(2)\alpha(2)\varphi_b(1)\beta(1) \neq -\Psi_{HP} \quad \text{Éq. I - 10}$$

Le produit de Hartree ne respecte donc pas le principe de Pauli. Une petite modification peut néanmoins être effectuée de façon à réparer ce problème :

$$\Psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{2}} [\varphi_a(1)\alpha(1)\varphi_b(2)\beta(2) - \varphi_a(2)\alpha(2)\varphi_b(1)\beta(1)] \quad \text{Éq. I - 11}$$

Cette nouvelle fonction d'onde  $\Psi_{SD}$  respecte le principe de Pauli et se nomme déterminant de Slater, dont sa forme générale est la suivante :

$$\Psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \quad \text{Éq. I - 12}$$

Où  $n$  est le nombre total d'électrons du système considéré et  $\phi$  est une spin-orbitale, c'est-à-dire le produit d'une fonction d'onde d'espace et d'une fonction de spin.

### III.2.3. Approximation orbitale

En mécanique quantique, l'approximation orbitale (ou approximation orbitale) est une simplification de l'écriture des solutions de l'équation de Schrödinger, qui revient à admettre que les électrons « orbitent » autour du noyau indépendamment les uns des autres.

En première approximation, les interactions entre électrons sont supposées nulles, l'opérateur  $H$  (I-5) peut se décomposer en une somme d'opérateurs monoélectroniques (I-13)

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad \text{Éq. I - 13}$$

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [9], décrit la fonction d'onde multiélectronique  $\psi$  la plus simple sous la forme d'un produit de  $n$  fonctions  $\varphi_i$  monoélectronique. La fonction d'onde multiélectronique s'écrit alors :

$$\psi = \varphi_1 \cdot \varphi_2 \dots \dots \varphi_i \dots \dots \varphi_n \quad \text{Éq. I - 14}$$

Où l'indice  $i$  désigne l'orbitale  $i$

## IV. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

### IV.1. Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [9], a pour objectif à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique  $\sum_j e^2/r_{ij}$  qui exprime la répulsion entre l'électron  $i$  et les autres électrons  $j \neq i$  par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron  $i$  de la forme  $U(i)$ . Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques :

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \dots \phi_n(n) \quad \text{Éq. I - 15}$$

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

$$\Psi(1,2,\dots,k,\dots,2n) = -\Psi(1,2,\dots,k,\dots,2n) \quad \text{Éq. I - 16}$$

### IV.2. Méthode de Hartree-Fock

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de  $n$  spin-orbitales [10] ; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater ».

Le problème consiste dès lors à rechercher les meilleures solutions conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel ; ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock SCF (Self Consistent Field) [11].

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

$$E^{HF} = 2 \sum_i^m h_{ii} + \sum_i^m \sum_j^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \text{Éq. I - 17}$$

Avec :

$$h_{ij} = \int \phi_i^*(1) \hat{h}_1 \phi_i(1) d\tau_2$$

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

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

$$\text{Où : } \hat{h}_1 = -\frac{1}{2} \Delta_1^2 - \sum_k \frac{Z_k e^2}{r_{1K}}$$

Dans cette expression,  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  sont respectivement des intégrales de Coulomb et d'échange, qui caractérisent les répulsions entre électrons. Les intégrales d'échange résultent de la nature antisymétrique de la fonction d'onde multiélectronique. L'interaction de chaque électron avec les noyaux et les autres électrons environnants est introduite via l'approximation du champ moyen qui considère que chaque électron subit un potentiel  $V^{\text{eff}}$  formé par les noyaux et le champ moyen des autres électrons. A chaque électron est alors associé une équation mono-électronique similaire à l'équation de Schrödinger. Ce sont les équations Hartree-Fock.

$$\hat{F} \phi_i = E_i \phi_i \quad \text{Éq. I - 18}$$

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

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

$$\hat{F}(1) = \hat{h}_1(1) + V^{\text{eff}}(1) = \hat{h}_1(1) + \sum_i (2\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \quad \text{Éq. I - 19}$$

### IV.3 . Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\phi_i$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [12] qui a utilisé la technique OM-CLOA

pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire  $\Psi_i$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\varphi_\mu$ :

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \varphi_\mu \quad \text{Éq.I - 20}$$

$C_{i\mu}$  sont les coefficients à faire varier.  $N$  étant le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [12]:

$$\sum_{r=1}^N C_{ir} (F_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad \text{Éq.I - 21}$$

Avec :

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\}$$

$$S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle$$

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

Où  $r, s, p$  et  $q$  symbolisent les OA.  $P_{pq}$  est l'élément de la matrice densité. Les termes  $\langle rs|pq\rangle$  et  $\langle rq|ps\rangle$  représentent les intégrales biélectroniques coulombienne et d'échange respectivement.  $S_{rs}$  est une intégrale de recouvrement. Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de  $h, J,$  et  $K$  :

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \text{Éq.I - 22}$$

## V. Méthodes Post-SCF

Le problème majeur de la théorie de Hartree-Fock est qu'elle ne tient pas compte des effets de la corrélation électronique dans un système moléculaire. Ainsi, la différence entre les résultats de HF et ceux trouvés à partir de la solution exacte de l'équation de Schrödinger non relativiste représente, par définition, ces effets de corrélation. Ceux-ci susceptible d'être d'une grande importance, l'étude de la majorité des propriétés d'un système moléculaire nécessite la prise en compte de ces effets. Il est donc important de pouvoir les intégrer dans le calcul de la structure électronique.

Les méthodes dites post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer -de dépasser- la méthode de Hartree-Fock (HF) et la méthode du champ auto-consistant. Elles y ajoutent la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode HF ou elles sont seulement moyennées. Elles font appel à une fonction d'onde corrélée, solution du problème à  $n$  électrons, qui est décrite sous la forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants. De ce fait, il en résulte des calculs plus lourds, applicables essentiellement à des systèmes constitués de peu d'atomes. Parmi ces méthodes, deux familles importantes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [13,14] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ) et les méthodes DFT.

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

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}} \quad \text{Éq. I - 23}$$

### V.1 . Méthode d'interaction de configuration (CI)

La méthode CI [13,14], consiste à optimiser une fonction d'onde formée d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater pour décrire l'état fondamental. Cette combinaison représente les différentes excitations d'un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales moléculaires vides.

$$\Psi = \sum_K^A C_k \Phi_k \quad \text{Éq. I - 24}$$



Où les déterminants  $\phi_k$ ,  $k = 1, 2, 3, \dots$ , décrivent respectivement l'état fondamental et les états mono, bi et tri excités, ..., etc. A est le nombre de configurations prises en considération. Pour trouver un résultat satisfaisant, il est nécessaire d'avoir une combinaison très étendue des déterminants. Une valeur exacte de l'énergie demandera, à priori, une infinité de déterminants.

Remarque :

L'état correspondant à  $k = 0$  ou état fondamental dans les méthodes CI, représente en fait le niveau HF. L'énergie du système et les coefficients sont obtenus par la méthode variationnelle.

$$\sum_k^A C_k (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \quad \text{Éq. I - 25}$$

## V.2 . Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2)

La méthode de perturbation Møller-Plesset [15] est une adaptation aux systèmes polyélectroniques de la théorie, plus générale, développée par Rayleigh et Schrödinger et connue sous le nom de théorie des perturbations à plusieurs corps (MBPT). Dans la théorie de perturbation de Møller-Plesset, l'hamiltonien total est séparé en deux : une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée V. L'hamiltonien polyélectronique s'écrit :

$$H = H^0 + \lambda V \quad \text{Éq. I - 26}$$

$H^0$ , représente l'hamiltonien d'ordre zéro, pris comme une somme d'opérateurs monoélectroniques de Fock :

$$H^0 = \sum_i F(i) = \sum_i \left\{ h^c(i) + \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \right\} \quad \text{Éq. I - 27}$$

$\lambda V$  est la perturbation ( $\lambda$  est un paramètre qui varie entre 0 et 1) définie par :

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \quad \text{Éq. I - 28}$$

La fonction d'onde et l'énergie du n<sup>ème</sup> état du système ont la forme :

$$\Psi_n = \Psi_N^0 + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad \text{Éq. I - 29}$$

$$E_n = E_N^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad \text{Éq. I - 30}$$

Où  $E_0^1$ ,  $E_0^2$  et  $E_0^3$  sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre n s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger. Celle d'ordre 1 et qui correspond à l'énergie Hartree-Fock est donnée par :

$$E_{HF} = E_0^0 + E_0^1 \quad \text{Éq. I - 31}$$

L'énergie de corrélation est donnée par la somme des corrections énergétiques d'ordre supérieur à un. Celle du deuxième ordre est défini par:

$$E_n^2 = \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs|tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u} \quad \text{Éq. I - 32}$$

$$E_{MP2} = E_n^{HF} + E_n^2 \quad \text{Éq. I - 33}$$

$$\Rightarrow E_M = \sum_i e_k - \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) + \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs|tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u} \quad \text{Éq. I - 34}$$

$$\text{Où : } \langle rs|tu \rangle = \iint \phi_r(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_t(1) \phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2$$

$$- \iint \phi_r(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_u(1) \phi_t(2) d\tau_1 d\tau_2$$

De la même manière, on obtient les autres ordres de perturbation.

Précédemment cité que l'opérateur hamiltonien est constitué de termes mono et biélectroniques, par conséquent, l'énergie moléculaire est développée en termes d'intégrales introduisant 6 coordonnées d'espace. En d'autres termes, la fonction d'onde électronique devient de plus en plus complexe avec l'augmentation du nombre d'électrons, ceci a inspiré la recherche de fonctions qui mettent en jeu moins de variables que la fonction d'onde.

## VI. Bases des fonctions

En chimie numérique récente, les calculs quantiques sont typiquement effectués au moyen d'un ensemble fini de fonctions de base. Pour décrire les électrons, on choisira plutôt des bases localisées centrées sur les atomes. Le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques joue un rôle important dans les calculs théoriques de la chimie quantique car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs.

### VI.1. Bases minimales

Les fonctions moléculaires Hartee-Foock (OM) sont définies comme les combinaisons linaires de fonctions monoélectroniques prédéfinies, appelées fonctions de base. Il existe deux variétés de fonctions de base, celles de type Slater [16], et celles de type Gaussienne [16]. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [16] qui sont les meilleures OA analytiques définies par :

$$\Psi_{mln} = N_n r^{n^*-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad \text{Éq.1 - 35}$$

$n, l, m$  : Les nombres quantiques ( principal, azimutal et magnétique, respectivement)

$(r, \theta, \varphi)$  : les coordonnées sphériques définissant la position de l'électron.

$r$  : la distance électron-noyau

$N_n$  : est le facteur de normalisation

$\zeta$  : Une constante reliée à la charge effective de l'atome.

$Y_{lm}$  : La fonction angulaire classique dépendante des nombres quantiques  $l$  et  $m$  (les harmoniques sphériques des parties angulaires des solutions de l'équation de Schrodinger pour les atomes de type hydrogénoïdes)

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

Les programmes ab initio de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [17].

$$g(\alpha, r) = N_n e^{-\alpha r^2} \quad \text{Éq. I - 36}$$

$\alpha$ : Une constante reliée à la charge effective de l'atome.

Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (sa dérivée est nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec  $r$ ). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise dès lors des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont nommées "fonctions gaussiennes contractées". Il faut généralement utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad \text{Éq. I - 37}$$

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

## VI.2 . Bases étendues

Dans les bases les plus utilisées, la partie radiale de chaque orbitale atomique est représentée par une combinaison linéaire de  $k$  gaussiennes. Les orbitales atomiques sont adaptées aux atomes, de symétrie sphérique. Elles le sont moins avec ou sans symétrie ou de symétrie quelconque. Des bases plus étendues ont été développées afin d'avoir une meilleure description. Ces bases ont été optimisées en considérant une séparation de l'espace en trois zones : une zone interne, une zone de valence et une zone diffuse [8].

Dans la zone interne, les électrons sont proches du noyau et ils génèrent un potentiel nucléaire de symétrie sphérique. Les orbitales atomiques sont donc bien adaptées, mais puisqu'au proche voisinage du noyau, l'énergie étant très sensible à la position de l'électron, il sera préférable de prendre un nombre élevé de gaussiennes [8].

La zone de valence est une région très sensible de la molécule car c'est là que s'établissent les liaisons chimiques, où la densité électronique est délocalisée entre plusieurs atomes. La symétrie n'est donc plus du tout sphérique. Pour une meilleure description de ces orbitales,

=====  
plusieurs fonctions de bases peuvent être utilisées, chacune étant une combinaison linéaire, ou contraction, de plusieurs gaussiennes [8].

Au-delà de la couche de valence, la symétrie tend à devenir sphérique, On peut ajouter des orbitales diffuses (d'exposant  $\alpha$  faible), qui diminuent lentement en s'éloignant du système. L'introduction d'orbitales diffuses est nécessaire pour étudier les interactions à plus longues distances, de type Van Der Waals et sera mentionné par un signe "+". L'ajout de ces orbitales diffuses est par exemple indispensable pour décrire correctement des anions [8] (Figure I.2).

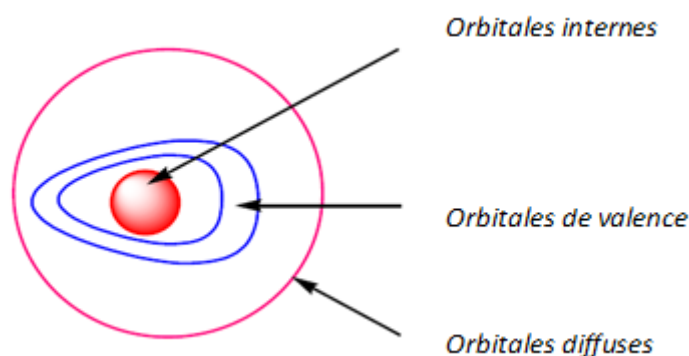


Figure I. 2. Zones à traiter dans la conception d'une base

### VI.3 . Nomenclature des bases usuelles

En plus de la base minimale STO-3G, les bases utilisées sont symbolisées par :

$n$ -xyz...(++ )G(\*\*)

$n$  : Le nombre de gaussiennes de la couche interne.

xyz.... : Le nombre de gaussiennes utilisées dans chaque couche de valence.

++ : Un (+) ou deux (++) ensembles de diffuses.

\*\* : Pour le 1<sup>er</sup> \* des fonctions d sur les atomes de la 2<sup>ème</sup> période et de second \* pour ajouter des fonctions p sur H.

La plus simple des bases gaussiennes est la base STO-3G, aussi appelée «base minimale». Le sigle «3G» signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont développées par trois fonctions gaussiennes. La base 3-21G est une Split Valence-Double Zeta (SV-DZ), où chaque

orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

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

$$R_{n,l}^{Interne}(r; \xi) = \sum_{i=1}^6 \lambda_i G_{ai}(r)$$

$$R_{n,l}^{Valence}(r) = \sum_{i=1}^3 \lambda_i G_{ai}(r) + \lambda_j G_{ai}(r) + \lambda_k G_{ai}(r)$$

Pour une plus grande flexibilité, on peut encore rajouter des fonctions de polarisation (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-311G(d)), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné 6-311G\*.

La base 6-311G(d) ou 6-311G\* signifie ainsi qu'un jeu de fonctions "d" a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions "p" a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions "d" ont été ajoutées aux autres atomes.

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

fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable.

Par exemple la base 6-31+G(d) désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; 6-311++G(d) est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [18,19]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [20].

Finalement, l'ajout des fonctions de polarisation permet souvent d'obtenir de meilleurs résultats. Ces fonctions décrivent la distorsion du nuage électronique par rapport à la symétrie sphérique de l'atome. Elles sont associées à un nombre quantique orbital plus élevé que celui des orbitales atomiques occupées de l'atome considéré.

## VII. Méthodes de la fonctionnelle de la densité

Dans la section précédente, nous avons présenté plusieurs façons de résoudre approximativement l'équation électronique de Schrödinger comme la méthode HF, CI et MP2. Dans ces méthodes un système à  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de  $4n$  variables. De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et en mémoire CPU, en particulier pour des systèmes de grandes tailles. L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est 'la densité électronique'  $\rho(x,y,z)$  qui dépend de 3 variables seulement.

### VII.1. Fondement de la théorie DFT :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est fondée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [21]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Hohenberg et Kohn, en 1964 [22], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(r)]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis d'ajouter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [23] qui établissent, en 1965, une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

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

## VII.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

En 1964, Hohenberg et Kohn [22] démontrèrent que la densité électronique pouvait être utilisée pour obtenir la solution exacte de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer. D'après le premier théorème de Hohenberg et Kohn, n'importe quelle propriété du système peut être obtenue à partir de la densité électronique  $\rho(r)$  de la particule dans son état fondamental. L'énergie de ce système est donnée par la relation suivante :

$$E_0[\rho] = T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad \text{Éq. I – 38}$$

Où  $T_e$  est l'énergie cinétique des électrons,  $V_{ee}$  est l'énergie de répulsion entre électrons.  $V_{ext}$  est le potentiel extérieur dû aux noyaux. Afin de déterminer le système, il faut connaître le potentiel extérieur. Cependant Hohenberg et Kohn montrent alors qu'il y a une équivalence entre connaître la densité électronique et connaître le potentiel extérieur. Pour faire de la relation formelle de l'équation (I-38) un outil pratique, on a besoin du second théorème de Hohenberg et Kohn et d'une approche développée par Kohn et Sham en 1965 [24]. D'abord, le principe variationnel sur la densité électronique de Hohenberg et Kohn nous permet de prouver que, pour une densité d'essai  $\rho_{essai}(r)$ :

$$\int \rho_{essai}(r) dr = n \quad \text{Éq. I – 39}$$



avec  $\rho_{essai}(r) \geq 0$

Pour tout  $r$ , l'inégalité suivante est vérifiée si :

$$E_0[\rho] \leq E[\rho_{essai}] \quad \text{Éq. I - 40}$$

Où  $E[\rho_{essai}]$  est la fonctionnelle de l'énergie. En d'autres termes, si la densité représente le nombre correct d'électrons  $n$ , l'énergie totale calculée à partir de cette densité ne peut pas être plus basse que l'énergie exacte de l'état fondamental. Les théorèmes de Hohenberg- Kohn ne nous renseignent pas comment calculer l'énergie  $E_0$  à partir de la densité électronique  $\rho$ . C'est pourquoi Kohn et Sham ont présenté en 1965 une méthode pratique pour trouver  $\rho$  et déterminer ensuite  $E_0$ . Ils répartissent la fonctionnelle de l'énergie totale en divers termes :

$$E_0[\rho] = T_s[\rho] + \int [V_{ext}(r) + V_{coul}(r)]dr + E_{xc}[\rho] \quad \text{Éq. I - 41}$$

Où :

-  $T_s[\rho]$  est l'énergie cinétique du système d'électrons ayant la même densité électronique dans l'état fondamental que le système réel mais au sein duquel il n'y a pas d'interactions électron-électron ;

-  $V_{coul}$  est le terme usuel d'interaction de Coulomb entre les électrons :

$$V_{coul}(r) = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' \quad \text{Éq. I - 42}$$

-  $V_{ext}$  est le terme dû au potentiel extérieur venant des noyaux :

$$V_{ext} = - \sum_A^n \frac{Z_A}{|r - R_A|} \quad \text{Éq. I - 43}$$

### VII.3. Equations de Kohn et Sham

Kohn et Sham ont introduit un hamiltonien de référence décrivant un système de  $n$  particules sans interaction mais ayant la même densité que le système réel. Ce dernier point permet de réduire le problème à la résolution de  $n$  équations monoélectroniques couplées,

analogues aux équations de Hartree-Fock. L'opérateur de Kohn-Sham est défini par la relation suivante :

$$H_{KS}[\rho] = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_{ext}(r) + V_{coul}(r) + V_{xc}(r) \quad \text{Éq. I - 44}$$

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_{ext}(r) + V_{coul}(r) + V_{xc}(r) \right] \phi_i^{KS}(r) = E \phi_i^{KS}(r) \quad \text{Éq. I - 45}$$

Où  $V_{xc}$  est le potentiel d'échange et de corrélation défini comme une dérivée fonctionnelle de l'énergie d'échange et de corrélation,  $E_{xc}$  :

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq. I - 46}$$

Cependant, l'opérateur de Fock est un opérateur non-local, c'est-à-dire qui diffère pour chaque électron, alors que l'opérateur de Kohn-Sham dépend seulement de  $r$ . Il est le même pour tous les électrons. On résout le système d'équations de Kohn-Sham à l'aide de la procédure itérative du champ autocohérent ou SCF. Les orbitales issues de cette résolution permettent de calculer la densité totale :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n |\phi_i^{KS}(r)|^2 \quad \text{Éq. I - 47}$$

Il est à noter que les orbitales  $\phi_i^{KS}(r)$  ne sont pas de réelles orbitales. Les orbitales Kohn-Sham et leurs énergies associées ne correspondent pas à un système physique réel. De plus, la fonction d'onde totale Kohn-Sham est une fonction mono-déterminantale et ne peut pas permettre une bonne représentation des situations où plus d'un déterminant est nécessaire pour décrire le système (par exemple, les cas où les molécules se dissocient en atomes). Cependant, elles sont toujours très proches des orbitales Hartree-Fock et elles sont utilisées souvent au même titre. Il nous reste alors à approximer de façon raisonnable la fonctionnelle  $E_{xc}[\rho]$ .

## VII.4. Différentes classes de fonctionnelles

### VII.4.1. Approximation de la densité locale

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

$$E_{xc}^{LDA} \rho(r) = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}^{LDA} [\rho(r)] dr \quad \text{Éq. I - 48}$$

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

$$\varepsilon_{xc}^{LDA} \rho(r) = \varepsilon_x^{LDA} \rho(r) + \varepsilon_c^{LDA} \rho(r) \quad \text{Éq. I - 49}$$

Avec :

$$\varepsilon_x^{LDA} \rho(r) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad \text{Éq. I - 50}$$

Donc

$$E_x^{LDA} \rho(r) = \int \rho(r) \varepsilon_x^{LDA} [\rho(r)] dr = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int (\rho(r))^{4/3} dr \quad \text{Éq. I - 51}$$

Le terme de corrélation  $\varepsilon_c^{LDA}$  est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [25]. Cette formule assez compliquée est donnée dans la référence [26].

Le potentiel d'échange et de corrélation correspondant est donc défini par :

$$v_{xc}^{LDA} \rho(r) = \varepsilon_{xc}^{LDA} + \rho(r) \frac{\partial \varepsilon_{xc}^{LDA} [\rho(r)]}{\partial \rho} \quad \text{Éq. I - 52}$$

Cette approximation reste cependant une approximation locale dans laquelle l'inhomogénéité de la densité électronique n'est pas prise en compte.

Il existe deux approches de cette méthode : la version LDA (Local Density Approximation) et la version polarisée de spin LSDA (Local Spin Density Approximation) où les densités électroniques  $\rho_\alpha(r)$  et  $\rho_\beta(r)$  remplacent la densité totale  $\rho(r)$ . Les fonctionnelles locales dérivées du gaz d'électrons donnent des résultats corrects car elles sous-estiment l'énergie d'échange et surestiment l'énergie de corrélation. Les fonctionnelles LDA et LSDA sont connues pour donner des longueurs de liaison trop courtes, pour surestimer les énergies de liaison et pour produire des liaisons hydrogène trop faibles. Cependant, si l'hypothèse du gaz homogène d'électrons peut se justifier dans certains cas, ce n'est pas la méthode de choix pour traiter les systèmes moléculaires.

#### VII.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

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

$$E_{xc}^{GGA} = \int \varepsilon_{xc}^{GGA} [\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad \text{Éq.1 – 53}$$

Où  $\varepsilon_{xc}^{GGA}$  correspond à l'énergie d'échange et de corrélation par particule pour un gaz d'électrons uniforme de densité  $\rho$ . La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de  $\varepsilon_{xc}^{GGA}$ .

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées, on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [27] et de Perdew et Wang (PW91). Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [28], de Lee, Yang et Parr (LYP) [29] et de Perdew et Wang (PW91) [28]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Il est intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation B3LYP/6-31G(d) indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur une base gaussienne de type 6-31G(d).

#### VII.4.3. Fonctionnelles hybrides

A grande distance, les fonctionnelles de type LDA et GGA décroissent de façon exponentielle au lieu d'être en  $-\frac{1}{r}$ . Ce mauvais comportement est corrigé pour les fonctionnels

hybrides. Cette approche permet de mieux rendre compte de l'énergie d'échange. En effet, on calcule ici un terme d'échange exact comparable à l'échange Hartree-Fock mais calculé à partir des orbitales Kohn-Sham. Les fonctionnels hybrides contiennent un terme d'échange LDA et le terme d'échange exact. Les plus utilisées sont celles dites B3 [30] pour leurs trois paramètres  $a$ ;  $b$ ;  $c$  ajustés sur des énergies d'atomisation que contient leur forme générale :

$$E_{xc} = aE_x^{HF} + (1 - a)E_x^{LSDA} + bE_x^{GGA} + cE_c^{LSDA} + cE_c^{GGA} \quad \text{Éq. I - 54}$$

Prenons comme exemple la fonctionnelle B3LYP : ses performances sont bonnes, ce qui fait d'elle une des plus populaires. Le bon comportement de la fonctionnelle B3LYP est attribué à la compensation d'erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle [31]. Le modèle B3LYP est défini par :

$$E_{xc} = 0.2E_x^{HF} + 0.8E_x^{LSDA} + 0.72E_z^B + 0.19E_c^{VWN} + 0.81E_c^{LYP} \quad \text{Éq. I - 55}$$

## VIII. Méthodes d'analyse de populations

### VIII.1. Position du problème

La charge globale d'une molécule peut être fractionnée en diverses charges partielles reliées aux atomes et rendant compte de leurs électronégativités relatives. Ce concept est très utile pour le chimiste dans la mesure où il permet d'élucider une vaste gamme de problèmes chimiques. D'un point de vue fondamental, la connaissance des charges atomiques va dans le sens d'une meilleure compréhension de la nature de la liaison chimique. De manière plus pratique, cette connaissance permet l'interprétation, la rationalisation des mécanismes réactionnels en chimie organique et inorganique, mais aussi d'extraire les énergies électrostatiques en interaction avec les champs de forces utilisés dans les calculs de mécanique moléculaire.

Si la notion de charge atomique est très utile, elle est cependant délicate à définir, car elle n'est pas une observable et elle implique toujours une partition plus ou moins arbitraire des électrons entre les atomes. Il n'existe pas de méthode universelle pour mesurer la distribution des électrons sur une molécule : de multiples approches ont été proposées par les chimistes théoriciens et il est parfois difficile de choisir la plus adaptée. Des études comparatives sont nombreuses [32–35] et régulièrement actualisées, mais la série de molécules considérées reste

trop restreinte pour dégager des tendances générales : il est de plus délicat de comparer deux méthodes qui ne sont pas de la même «famille».

La question de savoir quelle est la meilleure méthode de détermination des charges atomiques est donc assez «naïve» et n'admet pas une réponse unique. Cette partie a pour objectif de présenter de manière claire et concise les fondements des principales méthodes, regroupées en quatre familles, et de souligner leurs forces et leurs faiblesses respectives.

Pour appuyer cette discussion, nous nous référons à la liste des critères proposés par Wiberg et Rablen [32] d'une part, et par Cioslowski [36] d'autre part, pour établir la validité et mesurer la qualité d'une méthode d'analyse de population.

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

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

computationnels croissants, ce critère est moins contraignant que lors de la parution de l'article en 1989 [36].

## VIII.2. Méthodes basées sur des projections orbitales

### VIII.2.1. Analyse de population de Mulliken (1955)

La première méthode proposée pour évaluer les charges atomiques est l'approche de Mulliken [37]: c'est la plus simple et elle reste très fréquemment utilisée. La fonction d'onde, en définissant une probabilité de présence de l'électron, doit nous permettre d'analyser théoriquement le phénomène.

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

$$\Psi_k = c_{kr}\varphi_r + c_{ks}\varphi_s \quad \text{Éq. I – 56}$$

La densité de probabilité d'un électron est définie en tout point de l'espace par :

$$\Psi_k^2 = c_{kr}^2\varphi_r^2 + c_{ks}^2\varphi_s^2 + 2c_{kr}c_{ks}\varphi_r\varphi_s \quad \text{Éq. I – 57}$$

Le premier terme représente la densité de probabilité d'une fraction  $C_{ks}^2$  d'électron occupant  $\varphi_r$ , donc situé autour de l'atome « R » (idem pour  $\varphi_r$ ).

La difficulté provient du troisième terme qui fait que la somme des deux premiers ne représente pas la totalité de l'électron. Une fraction de celui-ci demeure indivise entre les deux partenaires. Cela nous amène à répartir de façon autoritaire, et donc quelque peu arbitraire, cette fraction d'électron restante. Nous utiliserons pour ce faire une approximation courante, connue sous le nom *approximation de Mulliken*, qui s'écrit :

$$\varphi_r\varphi_s = \frac{\varphi_r^2 + \varphi_s^2}{2} S_{rs} \quad \text{Éq. I – 58}$$

Ainsi la densité devienne :

$$\Psi_k^2 = (c_{kr}^2 + c_{kr}c_{ks}S_{rs})\varphi_r^2 + (c_{ks}^2 + c_{kr}c_{ks}S_{rs})\varphi_s^2 \quad \text{Éq. I – 59}$$

Où  $S_{rs}$  représente la population de recouvrement.

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

$$\int \Psi_k^2 d\tau = c_{kr}^2 \int \varphi_r^2 d\tau + c_{ks}^2 \int \varphi_s^2 d\tau + 2c_{kr}c_{ks} \int \varphi_r \varphi_s d\tau = 1 \quad \text{Éq. I - 60}$$

$$c_{kr}^2 + c_{ks}^2 + 2c_{kr}c_{ks}S_{rs} = 1 \quad \text{Éq. I - 61}$$

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

$$\begin{bmatrix} C_{kr}^2 & C_{kr}C_{ks}S_{rs} \\ C_{kr}C_{ks}S_{rs} & C_{ks}^2 \end{bmatrix}$$

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

$$2c_{kr}^2 + 2c_{ks}^2 + 2(2c_{kr}c_{ks}S_{rs}) = 2 \quad \text{Éq. I - 62}$$

Ceci signifie que :

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

$-2C_{kr}^2$ : Population électronique nette de l'OA  $\varphi_r$

$-2C_{ks}^2$ : Population électronique nette de l'OA  $\varphi_s$

D'où la relation :

$$q_r = \sum_{k=1}^{occ} v_k C_{kr}^2 \quad \text{Éq. I - 63}$$

Avec l'OA  $\varphi_r$  participe dans la formation de plusieurs OMs  $\Psi_k$  :

$2(2C_{kr}C_{ks}S_{rs})$ : Population de recouvrement entre les OA  $\varphi_r$  et  $\varphi_s$ , d'où la relation :

$$p_{rs} = 2 \sum_{k=1}^{occ} v_k C_{kr}C_{ks}C_{rs} \quad \text{Éq. I - 64}$$



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

D'où les populations électroniques totales de Mulliken de l'orbitale  $\phi_r$  :

$$N_r = q_r + \frac{1}{2} \sum_{r \neq s} p_{rs} \quad \text{Éq.I - 65}$$

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

$$N_R = \sum_{r \in A} N_r \quad \text{Éq.I - 66}$$

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

$$Q_R = Z_R - N_R \quad \text{Éq.I - 67}$$

$Z_R$ : Nombre d'électrons initial de l'atome R.

Si :  $Q_R < 0$  on a gain d'électrons.

$Q_R > 0$  on a perte d'électrons.

Remarque :

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

Tout d'abord, ce partage peut donner des résultats non réalistes, en contradiction avec l'intuition chimique, notamment pour les composés du fluor [38] et du lithium [39] ou les complexes des métaux de transition, de plus grande importance chimique. [40,41] L'analyse de Mulliken sous-estime l'ionicité des liaisons et ne permet pas de décrire les systèmes fortement ioniques.

Comme la partition des populations de recouvrement entre atomes est réalisée arbitrairement par le facteur 1/2 sans tenir compte de l'extension spatiale des orbitales moléculaires, les populations calculées avec une base étendue peuvent devenir aberrantes. La

validité de cette approche suppose que les orbitales soient assignables à un atome. Avec des bases petites et équilibrées, cette assignation peut être justifiée, mais lorsque la base devient complète une partition de la base en orbitales atomiques n'a plus de signification. Ainsi, lorsque l'on introduit des orbitales diffuses dans la base utilisée, on observe une rupture caractéristique des populations de Mulliken. [42] Les populations de Mulliken sont donc connues pour être particulièrement dépendantes de la base, et ne vérifient pas le deuxième critère de la liste précédemment établie.

Il peut alors sembler surprenant que l'analyse de Mulliken reste une des méthodes les plus utilisées malgré les inconvénients majeurs cités, si on se limite à des calculs avec des bases relativement modestes (notamment avec la base 6-31G\*\*), elle a le mérite de donner rapidement des résultats qualitatifs souvent satisfaisants pour les systèmes organiques usuels (où les liaisons restent assez covalentes). L'analyse de Mulliken est considérée comme une des meilleures pour rendre compte des tendances chimiques lorsque l'on compare des composés (par exemple, les charges atomiques reflètent très bien l'évolution de l'électronégativité du substituant). De plus, elle présente une de plus faible dépendance par rapport à la corrélation électronique [33] : si on passe de la méthode SCF à un niveau de calcul prenant en compte la corrélation (B3LYP, QCISD ou MP2), les charges atomiques varient peu : le troisième critère est donc validé.

Pour pallier aux inconvénients de l'analyse de Mulliken, on peut faire appel à d'autres méthodes d'analyse de population par exemple l'analyse de population naturelle NPA (Natural Population Analysis).

### VIII.2.2. Autres méthodes projectives

De nombreuses améliorations, toujours basées sur une projection de la densité électronique sur une base d'orbitales atomiques, ont été proposées pour corriger les défauts précédemment mentionnés, notamment la dépendance en fonction de la base : il serait difficile de citer de manière exhaustive toutes les méthodes existantes, et en réalité seules deux d'entre elles sont couramment utilisées Löwdin et surtout l'analyse NPA. Nous donnons un aperçu des méthodes projectives post-Mulliken dans l'ordre chronologique.

=====  
**VIII.2.2.1. Analyse de Löwdin : utilisation d'une base symétrique orthogonale (1968)**

En utilisant la transformation symétrique de Löwdin, la base est orthogonalisée et la population atomique est toujours obtenue en faisant la somme des éléments diagonaux correspondant aux indices des orbitales atomiques centrées sur un même atome [43,44].

$$q_A = Z_A - \sum_{\alpha \in A} (S^{\frac{1}{2}} P S^{\frac{1}{2}})_{\alpha\alpha} \quad \text{Éq. I - 68}$$

L'utilisation d'une base orthogonalisée symétrique permet de limiter la sensibilité aux effets de base : l'amélioration reste cependant mineure. On peut signaler qu'une amélioration a récemment été proposée par Truhlar et al. [45]: il s'agit de l'analyse RLPA (redistributed Löwdin/ population analysis).

**VIII.2.2.2. L'amélioration la plus aboutie : l'analyse NPA (1985)**

Parmi les méthodes d'analyse basées sur une projection de la densité sur une base d'orbitales, l'amélioration la plus aboutie est due à Reed, Weinstock et Weinhold [46]. Elle consiste à introduire des orbitales atomiques naturelles qui diagonalisent la matrice de densité par bloc atomique et sur lesquelles on projette la densité électronique.

Les orbitales naturelles sont des orbitales localisées à un centre permettant de décrire l'atome dans son environnement moléculaire, puisqu'elles prennent en compte les deux effets physiques suivants :

- Leur étendue spatiale est optimisée pour tenir compte de la charge atomique effective dans l'environnement moléculaire, c'est-à-dire, plus diffuse pour un atome A portant une charge partielle  $\delta^-$ . Les orbitales naturelles comportent la "respiration" usuellement apportée par l'orbital double, triple dzêta.
- Elles prennent en compte le confinement stérique (de Pauli) de l'environnement moléculaire : lorsque les orbitales des atomes voisins commencent à s'interpénétrer, les fréquences oscillatoires augmentent et l'énergie cinétique croît tout en conservant l'orthogonalité interatomique. Si le concept d'orbitales atomiques naturelles est facile à appréhender, leur construction mathématique est complexe : l'analyse commence par une orthogonalisation symétrique des fonctions de base centrées sur chaque atome. On sépare celles-ci en une base minimale occupée et une base naturelle de Rydberg non occupée. On réalise alors une

orthogonalisation interatomique de la base minimale, tandis que les orbitales de Rydberg sont orthogonalisées entre elles, puis avec la base minimale selon une procédure assez complexe. On obtient ainsi une base d'orbitales atomiques orthogonalisée, ordonnée selon l'occupation et définie par Reed comme étant le jeu d'orbitales naturelles de l'atome dans son environnement moléculaire (souvent notées  $\theta_k^{(A)}$ ). La population atomique de l'atome A correspond à la trace de la matrice bloc issue de la diagonalisation de la matrice densité ( $\Gamma$  est l'opérateur densité à une particule).

$$q_A = Z_A - \sum_k \langle \theta_k^{(A)} | \Gamma | \theta_k^{(A)} \rangle \quad \text{Éq. I - 69}$$

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

### VIII.2.2.3. Autres améliorations

Si des méthodes ont cherché à limiter la dépendance de la base comme celle de Roby [47], d'autres formulations ont eu pour but de proposer une partition moins arbitraire qui respecte le principe de Pauli, comme celle de Stout et Politzer [48] ou encore celle de Christoffersen et Baker [49]. Elles apportent de fait une plus grande signification physique aux charges atomiques, mais ont fait l'objet de critiques (notamment le manque d'invariance par transformation des orbitales occupées) [50].

De nouvelles corrections peuvent être apportées [51], mais au prix d'une complexification des définitions mises en jeu : on perd alors la transparence initiale de l'approche de Mulliken, et les calculs deviennent coûteux (comme pour l'approche de Smith et Hall qui optimisent les charges de Mulliken par utilisation d'un multiplicateur de Lagrange [52]).

### VIII.2.3. Conclusion sur les méthodes projectives

L'inconvénient majeur des méthodes projectives est de donner une définition faisant intervenir explicitement la base d'orbitales. Selon Cioslowski, «elles reflètent plus les propriétés de la base d'orbitales utilisée pour le calcul que les propriétés de la distribution» [37].

D'autres définitions plus élégantes de la charge atomique, font intervenir des grandeurs observables.

### VIII.3. Méthodes basées sur le potentiel électrostatique

#### VIII.3.1. Principe général

Le principe général de ces méthodes, qui datent du milieu des années 1980, consiste à ajuster les charges atomiques de manière à reproduire le plus fidèlement possible le potentiel électrostatique moléculaire MEP (Molecular Electrostatic Potential) ou ESP (Electrostatic Surface Potential) préalablement calculé. La seule contrainte imposée est que la somme des charges atomiques correspond à la charge globale de la molécule. Le potentiel électrostatique au point ( $r'$ ) a pour expression :

$$v_{exact}(r') = \sum_A \frac{Z_A}{|(r_i) - (R_A)|} - \int \frac{n(r')}{|(r_i) - (R_A)|} d\tau \quad \text{Éq.I - 70}$$

où ( $r_i$ ) est le vecteur associé à un point de la grille, ( $R_A$ ) celui associé à la position de l'atome A et ( $r'$ ) la variable d'intégration, à laquelle on associe la densité électronique  $n(r')$ .

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

$$v_{model}(r') = \sum_A \frac{q_A}{(r') - (R_A)} \quad \text{Éq.I - 71}$$

On peut exprimer l'égalité  $v_{exact} = v_{model}$  sous forme matricielle, conduisant à un système matriciel  $V \cdot q = v_{exact}$  dont les charges  $q_A$  sont les inconnues. La résolution numérique selon la méthode des moindres carrés conduit à une expression des charges atomiques :

$$q = (V^+V)^{-1}V_{v_{exact}}^+ \quad \text{Éq.I - 72}$$

#### VIII.3.2. Choix de la grille

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

Dans l'approche de Merz-Singh-Kollman [53], on définit cette grille de points en considérant la surface de Van der Waals de la molécule : on définit des enveloppes concentriques autour de cette surface - appelées surfaces de Connolly [54] (on en prend souvent trois, avec des facteurs d'échelle de 1,6 ; 1,8 et 2,0). Pour que les résultats soient fiables, il ne faut pas inclure dans le calcul des points trop proches de la surface de Van Der Waals. On les améliore en affinant la grille, ce qui en pratique est réalisé en augmentant le nombre de couches concentriques, soit en augmentant le nombre de points par enveloppe.

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

-L'approche ChelpG (charges from electrostatic potentials using a grid based method) a été initialement développée par Chirlian et Francl [55] : cette implémentation ne vérifiait pas l'invariance par rotation et Breneman et Wiberg ont proposé d'utiliser une grille cubique, dont les faces se situent à 28pm d'écart des atomes les plus proches. [56] On définit les points du cube avec un pas de 3pm, en excluant les points situés à l'intérieur de la surface de Van der Waals, et on calcule ainsi le MEP.

Des études récentes cherchent à affiner le choix de la grille de points (avec un quadrillage géodésique [57]), mais les deux méthodes précédentes restent les plus utilisées.

### VIII.3.3. Avantages et inconvénients

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

Les analyses MEP ont des difficultés à attribuer des charges lorsque les atomes sont loin des points du calcul du potentiel, les charges calculées pouvant devenir irréalistes. Ce type d'analyse est donc limité à des systèmes moléculaires de petite taille. De plus, elles décrivent mal les molécules flexibles, et la charge atomique dépend fortement de la conformation de la molécule (il faut alors faire des moyennes sur différentes conformations) [58].

#### **VIII.3.4. Conclusion sur les approches basées sur le potentiel électrostatique**

Les méthodes ESP (Electrostatic Surface Potential) sont de plus en plus souvent utilisées et cette voie de détermination des charges atomiques connaît de nombreux développements : Chelp-Bow, Chelmo... Elles sont très pertinentes pour l'étude des interactions intermoléculaires, par exemple pour étudier des liaisons hydrogènes liant les bases dans la molécule d'ADN [59]. Mais elles manquent de pertinence chimique, les charges atomiques différant beaucoup au sein d'une même famille (changement de substituant, alcanes), avec une évolution différente des autres analyses. Wiberg écrit qu'il faut les considérer les charges MEP comme "des paramètres empiriques plutôt que comme des charges au sens usuel".

#### **VIII.4. Méthodes basées sur l'intégration numérique de la densité électronique**

L'avènement des méthodes de fonctionnelle de densité a donné lieu à de nouveaux développements pour réaliser un partitionnement de la population électronique en contributions atomiques : les méthodes présentées dans cette section sont toutes basées sur une intégration numérique de la densité électronique, le point délicat étant de définir la zone d'intégration reliée à un atome A. Ces méthodes sont plus élégantes que les méthodes projectives car elles ne font pas intervenir explicitement la base, et, par conséquent, ont souvent une dépendance moindre par rapport à la base utilisée pour le calcul. Elles permettent d'ailleurs de déduire des charges atomiques directement par la DFT sans utiliser d'orbitales moléculaires [60].

##### **VIII.4.1. Méthodes basées sur la déformation de la densité**

###### **VIII.4.1.1. Définition de Hirshfeld des charges atomiques**

A la fin des années 1970, une première approche est proposée par Hirshfeld [61] : elle définit une promolécule, molécule hypothétique formée par la superposition de proatomes à symétrie sphérique situés sur les coordonnées nucléaires de la molécule initiale. C'est la différence entre la densité réelle et la densité de la promolécule, autrement dit, la déformation de la densité électronique induite par les liaisons chimiques, notée, qui est intégrée

numériquement. Il reste à définir des volumes d'intégration atomiques, ce qui est réalisé par l'introduction d'une fonction de poids  $\omega_A(r)$  qui simule un cut-off hyperbolique. Cette dernière est définie par la relation suivante :

$$\omega_A(r) = \frac{\rho_A^{at}(r)}{\sum_B \rho_A^{at}(r)} \quad \text{Éq. I - 73}$$

Où les  $\rho_A^{at}$  sont les densités atomiques références.

La charge atomique de Hirshfeld se définit donc par la relation suivante :

$$q_A = Z_A - \int \omega_A(r) \Delta\rho(r) d\tau \quad \text{Éq. I - 74}$$

Cette définition a été testée sur une série de 36 molécules par Davidson et Chakravorty [62] et plus récemment par De Proft et al [63]. Ces études mettent en évidence les avantages de cette méthode : la dépendance par rapport à la base reste faible et les charges de Hirshfeld permettent de reproduire correctement les moments dipolaires et les potentiels électrostatiques. Les charges de Hirshfeld ont donc souvent plus de signification physique.

Si cette méthode est plus élégante que les méthodes projectives (avec plus de signification chimique), elle comporte aussi une part d'arbitraire dans le choix du système référence neutre. Pour la molécule de diazote, on obtient des charges aberrantes si on part d'une promolécule ionique et non plus covalente (les charges atomiques des azotes sont estimées à  $\pm 0,54e$ ) [62]. Les études comparatives montrent une nette tendance de cette analyse à sousestimer les charges atomiques, et De Proft et al [64] suggèrent d'utiliser une promolécule référence avec des charges fractionnelles pour améliorer la méthode. Un autre inconvénient mineur est que la somme des charges atomiques ne correspond pas exactement à la charge de la molécule, avec une marge d'erreur de l'ordre de 1% du fait de l'incertitude de calcul sur l'intégration numérique.

#### VIII.4.1.2. Analyse de Voronoi (VDD)

L'analyse VDD (Voronoi deformation density), proposée en 1996 par Baerends et al [65] est très similaire à l'analyse de Hirshfeld, l'intégration se faisant sur des cellules atomiques de Voronoi qui définissent une partition rigoureuse de l'espace moléculaire en régions atomiques ne se recouvrant pas. La cellule de Voronoi d'un atome A est définie par l'ensemble des points



=====  
plus proche de cet atome A que de tout autre atome de la molécule. Elle a été évaluée sur un panel de molécules et comparée aux principales analyses [66]. Ses caractéristiques en termes d'avantages et inconvénients restent les mêmes, et les résultats numériques sont très proches de l'analyse de Hirshfeld. L'analyse VDD est assez couramment utilisée, pour l'évaluation des charges atomiques de composés lithiés ou de protéines [67,68].

Les deux méthodes mentionnées sont très similaires et proposent une détermination transparente des charges atomiques avec une partition simple de l'espace moléculaire en zones atomiques. Elles présentent l'inconvénient de fixer une densité de référence, ce qu'évitent les approches topologiques qui redéfinissent la notion d'atome.

## VIII.4.2. Méthodes topologiques

### VIII.4.2.1. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

Une approche attrayante et élégante, basée sur l'analyse topologique de la densité électronique, a été proposée par Bader [69,70] : il s'agit de la théorie des atomes dans les molécules appelée AIM (atoms in molecules). Elle est basée sur la notion de bassin atomique, noté  $\Omega_A$  : Ils sont délimités par des surfaces séparatrices qui vérifient l'équation  $\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0$ , où  $\mathbf{n}(\mathbf{r})$  est le vecteur normal à la surface. Leur connaissance permet de déterminer les propriétés atomiques par intégration numérique sur le bassin associé.

$$q_A = Z_A - \int_{\Omega_A} \rho(\mathbf{r}) d\tau \quad \text{É q. I - 75}$$

La méthode AIM donne une définition rigoureuse et intuitive des charges atomiques, et on peut définir de manière similaire d'autres propriétés atomiques (l'énergie cinétique ou potentielle et les déplacements RMN 13C) [71]. Elle donne généralement de bons résultats, avec une faible sensibilité aux effets de base, même si pour des systèmes particuliers, l'existence de bassins vides n'étant associé à aucun atome a été mise en évidence [72]. Il s'agit de la méthode préférée de nombreux chimistes (dont Wiberg) : elle est satisfaisante conceptuellement, car la densité électronique est une observable contrairement aux orbitales atomiques. Ainsi, il est possible de travailler à partir de densités issues de données cristallographiques expérimentales, issues notamment de la diffraction de rayons X [73-75]. Néanmoins, l'amélioration apportée par l'analyse AIM est nettement plus coûteuse en temps de calcul que les méthodes projectives [76].

Si ces charges portent une signification physique forte, leur sens chimique est moins frappant : Wiberg a ainsi montré qu'elles exacerbent les variations d'électronégativité des substituants de la série des méthyles substitués [32]. On a précédemment mentionné les travaux de Boyd et Edgecombe qui établissent une dépendance linéaire entre l'électronégativité d'un groupement R dans des molécules R-H et la position du point critique. De fait, le volume d'intégration associé à l'atome croît nettement plus vite que l'électronégativité du substituant. Cela peut expliquer que certains reprochent à l'analyse AIM de surestimer la valeur des charges atomiques [32,77] mais ce point reste sujet à discussion, car les charges ne sont pas des charges ponctuelles à symétrie sphérique.

#### VIII.4.2.2. Étude topologique de la fonction ELF

L'analyse ELF (Electron Localisation Function) est similaire à l'analyse AIM, les bassins atomiques n'étant plus définis à partir de la densité mais faisant intervenir la fonction  $\eta(r)$ , proposée par Boyd et Edgecombe [78] : cette fonction traduit l'appariement des électrons qui s'exprime par la relation suivante :

$$\eta(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D^\sigma(r)}{D_0^\sigma(r)}\right)^2} \quad \text{Éq. I - 76}$$

Où  $D^\sigma(r)$  est le laplacien de la probabilité conditionnelle de trouver deux électrons de même spin au même point  $r$ . L'indice 0 correspond à la référence du gaz uniforme d'électrons. La connaissance de la valeur de la fonction ELF en tout point de l'espace permet de réaliser une analyse topologique en définissant les bassins atomiques [79, 80]. Les valeurs de la fonction ELF restent comprises entre 0 et 1, une valeur proche de 1 traduisant un fort appariement électronique (paires d'électrons ou cœurs atomiques).

La définition de la charge atomique  $q_A$  reste formellement identique à la définition AIM, mais les bassins atomiques diffèrent. La méthode ELF est moins utilisée pour déterminer les populations atomiques que l'analyse de Bader, peut-être parce qu'elle n'est pas implémentée directement dans les logiciels de chimie quantique.

#### VIII.4.3. Conclusion sur les méthodes intégratives

Les méthodes topologiques donnent des charges atomiques intéressantes de leur sens physique et leur dépendance limitée par rapport à la base. Le prix à payer est un coût de calcul

parfois prohibitif si la taille de la molécule est importante : mais avec l'amélioration croissante des capacités informatiques, les charges atomiques de protéines peuvent être déterminées par ce type d'analyses. Les deux familles donnent des résultats souvent très proches, qui indiquent les mêmes évolutions, avec une amplitude nettement plus faible pour les méthodes de Hirshfeld et VDD.

### **VIII.5. Conclusion sur les méthodes d'analyse de population**

Les analyses de population développées par les chimistes théoriciens comportent toujours une part d'arbitraire. Il n'existe pas de méthode universelle, même si les méthodes NPA et AIM semblent être préférées à l'heure actuelle (il est difficile de savoir laquelle est la moins dépendante de la base). Il faut rester prudent et critique lorsqu'on attribue une signification physique ou chimique aux analyses de population. Une confrontation entre différentes analyses théoriques est souhaitable, et les méthodes expérimentales récemment développées (charges effectives issues des intensités IR, détermination des charges par diffraction des rayons X [81]) peuvent apporter un éclairage complémentaire. Si les premières charges d'origine expérimentale étaient peu fiables, la progression des méthodes spectroscopiques a permis de diminuer les incertitudes et leur précision devient comparable à celle des charges d'origine théorique. Ces données expérimentales peuvent d'ailleurs être utilisées en synergie avec certaines des méthodes théoriques (topologiques ou basées sur le moment dipolaire) pour donner des charges atomiques d'origine mixte.

Les méthodes mixtes sont d'ailleurs depuis peu appliquées à des systèmes chimiques comme les protéines, ce qui est rendu possible par la puissance croissante des ordinateurs et par la précision accrue des données expérimentales [82], il semble difficile de concilier la signification physique et chimique, si l'analyse choisie est très performante pour la reproduction des données physiques (potentiel électrostatique, moment dipolaire) comme les méthodes MEP, elle décrira mal les variations chimiques. Par conséquent, l'analyse de population la plus adaptée dépend de manière cruciale de l'usage souhaité.

## **IX. 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 des produits résultant de ces processus chimiques.

Néanmoins, il faut garder en mémoire que le monde microscopique réel est très complexe et que la plupart des valeurs numériques obtenues ne sont que le résultat d'un modèle qui ne décrit très partiellement la réalité physique. La prise en compte de l'ensemble des facteurs est possible mais rend souvent les résultats théoriques difficiles à interpréter. De plus ces résultats ne sont généralement pas transposables à des systèmes similaires. C'est pour pallier ce problème, que des théories qualitatives de réactivité se sont développées. Elles donnent des résultats plus généraux et permettent de mieux comprendre pourquoi une réaction est possible, alors qu'une autre ne se produit pas. La présentation des théories qualitatives de la chimie est l'objet du chapitre suivant.

## Références bibliographiques

- [1] L. Landau, E. Lipchitz, « Mécanique quantique – Théorie non relativiste », 2<sup>ème</sup> édition, traduit du russe par E. Gloukhian, Editions Mir, (1967).
- [2] E. Schrödinger., *Ann. Phys. Leipzig*, 76, 361 (1926).
- [3] M. Born, J.R. Oppenheimer., *Ann. Physik*, 84, 457 (1927).
- [4] A. Szabo, N. S. Ostlund., *McGraw-Hill, New York*, (1982).
- [5] P. Rivail, « Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes », 2<sup>ème</sup> édition, *Savoirs Actuels, Inter-Editions/CNRS Editions*, (1994).
- [6] W. Jr. Z. Pauli, *Zeitschrift für Physik*, 31, 765-783 (1925).
- [7] P. Chaquin, « Manuel de Chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire », *Ed, ELLIPSES*, (2000).
- [8] W. Pauli, *Phys. Rev.*, 58, 716 (1940).
- [9] D. R. Hartree, *Proc., Cambridge Philos*, 24, 426 (1928).
- [10] V. Fock., *Z. Physik*, 61, 126-148 (1930).
- [11] S. M. Blinder., *Am. J. Phys*, 33, 431(1927).
- [12] C. C.J. Roothaan., *Rev. Mod. Phys*, 23, 69 (1951).
- [13] I. Shavitt, H. F. Shafer, Ed., *Plenum Press. New York*, 189 (1977).
- [14] A. Jugl, « Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique », (1978).
- [15] C. Moller, M. S. Plesset., *Phys. Rev*, 46, 618 (1934).
- [16] J. C. Slater., *Phy. Rev*, 36, 57 (1930).
- [17] S. F. Boys., *Proc. Roy. Soc*, 200, 542 (1950).
- [18] S. Huzinaga., *J. Chem. Phys*. 42, 1293 (1965).

- [19] T. H. Dunning., *J. Chem. Phys.* 55, 716 (1971).
- [20] S. M. Mekelleche., « Thèse de doctorat d'état », *Universite de Tlemcen*, (2000).
- [21] (a) R. G. Parr, W. Yang., *Oxford University Press*, (1989). (b) L. J. Bartolotti, K. Flurchick., *Rev. Comput. Chem*, 7, 187 (1996). (c) E. J. Baerends, O. V. Gritsenko., *J. Phys. Chem*, 101, 5383 (1997).
- [22] P. Hohenberg, W. Kohn., *Phys. Rev*, B 136, 846 (1964).
- [23] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev*, A 140, 1133 (1965).
- [24] W. Kohn, L. J. Sham., *Phys. Rev. A*, 140, 1133 (1965).
- [25] S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can., J. Phys.* 58, 120 (1980).
- [26] F. Jensen., *Chichester, England* (1999).
- [27] A. D. Becke., *Phys. Rev*, B38, 3098 (1988).
- [28] J. P. Perdew, Y. Wang., *Phys. Rev*, B33, 8800 (1986).
- [29] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr., *Phys. Rev*, B 37, 785 (1988).
- [30] A. D. Becke., *J. Chem. Phys.* 98, 5648 (1993).
- [31] O. Fossgaard, O. Gropen, M. Corral Valero, T. Saue., *J. Chem. Phys*, 118, 10418 (2003).
- [32] K. B. Wiberg, P. R. Rablen., *J. Comput. Chem*, 14, 1504 (1993).
- [33] F. D. Proft, J. M. Martin, P. Geerlings., *Chem. Phys. Letters* 250, 393 (1996).
- [34] E. Sigfridsson, U. Ryde., *J. Comput. Chem*, 19, 377 (1998).
- [35] F. Martin, H. Zipse., *J. Comput. Chem.* 26, 97 (2005).
- [36] J. Cioslowski., *J. Am. Chem. So*, 111, 8333 (1989).
- [37] R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 23, 1833 (1955).

- [38] P. Politzer, R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 55, 5135 (1971).
- [39] J. B. Collins, A. J. Streitwieser., *J. Comput. Chem*, 1, 81 (1980).
- [40] R. F. Hout, W. J. Hehre., *J. Am. Chem. Soc*, 105, 3728 (1983).
- [41] T. A. Kaplan, S. D. Mahanti., *Plenum Press, New York* (1995).
- [42] J. Baker, *Theor. Chim. Acta*, 68, 221 (1985).
- [43] P. O. Löwdin., *Adv. Quant. Chem*, 5, 185 (1970).
- [44] L. C. Cusachs, P. Politzer., *Chem. Phys. Lett*, 1, 529 (1968).
- [45] J. D. Thompson, J. D. Xidos, M. Sonbuchner, C. J. Cramer, D. G. Truhlar., *Phys. Chem. Commun*, 5, 117 (2002).
- [46] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold., *J. Chem. Phys.* 83, 735 (1985).
- [47] K. R. Roby., *Mol. Phys.* 27, 81(1974).
- [48] E. W. Stout, P. Politzer., *Theor. Chim. Acta*, 12, 379 (1968).
- [49] R. E. Christoffersen, K. A. Baker., *Chem. Phys. Lett*, 8, 4 (1971).
- [50] J. E. Grabenstetter, M. A. Whitehead., *Theor. Chim. Acta* 26, 390 (1972).
- [51] P. Ros, G. C. A. Schmitt., *Theor. Chim. Acta*, 4, 1(1966).
- [52] C. M. Smith, G. G. Hall., *Int. J. Quant. Chem*, 31 (4), 685 (1955).
- [53] U. C. Singh, P. A. Kollman., *J. Comput. Chem*, 5, 129 (1984).
- [54] M. L. Connolly., *Science* 221, 709 (1983).
- [55] L. E. Chirlian, M. M. Francl., *J. Comput. Chem*, 8, 894 (1987).
- [56] C. M. Breneman, K. B. Wiberg., *J. Comput. Chem*, 11, 361 (1990).
- [57] M. A. Spackman., *J. Comput. Chem*, 17, 1 (1996).

- [58] C. A. Reynolds, J. W. Essex, W. G. Richards., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9075 (1992).
- [59] M. Nonella., *J. Comput. Chem.*, 18 (5), 677 (1998).
- [60] R. G. Parr, W. Yang., *Oxford University Press, New York* (1989).
- [61] F. L. Hirshfeld., *Theor. Chim. Acta*, 44, 129 (1977).
- [62] E. R. Davidson, S. Chakravorty., *Theor. Chim. Acta*, 38, 319 (1992).
- [63] F. D. Proft, C. V. Alsenoy, A. Peeters, W. Langenaeker, P. Geerlings., *J. Comput. Chem.*, 23, 1198 (2002).
- [64] P. Jaque, A. Toro-Labbé, P. Geerlings, F. De Proft., *Journal of Physical Chemistry A*, 332,113 (2009).
- [65] F. M. Bickelhaupt, N. J. R. V. E. Hommes, C. F. Guerra, E. J. Baerends, *Organometallics*, 15, 2923 (1996).
- [66] C. F. Guerra, J.-W. Handgraaf, E. J. Baerends, F. M. Bickelhaupt., *J. Comput. Chem.*, 25, 189 (2004).
- [67] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snidjers, E. J. Baerends., *J. Chem. Eur.* 5, 3581 (1999).
- [68] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snidjers, E. J. Baerends., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4117 (2000).
- [69] R. F. W. Bader, *Oxford Science Publications* (1990).
- [70] R. F. W. Bader., *Acc. Chem. Res.*, 18, 9 (1985).
- [71] T. A. Keith, R. F. W. Bader., *Chem. Phys. Lett.* 194, 1 (1992).
- [72] C. Gatti, P. Fantucci, G. Pacchioni., *Theor. Chim. Acta*, 72, 433 (1987).
- [73] P. Coppens, T. N. G. Low, P. Leung, E. D. Stevens, P. J. Becker, Y. W. Yang., *Acta Cryst.*, A35, 63 (1979).



- [74] P. Coppens., *J. Phys. Chem*, 93(24), 7979 (1989).
- [75] A. Volkov, C. Gatti, Y. Abramov, P. Coppens., *Acta Cryst. A*56, 252 (2000).
- [76] F. W. Biegler-König, T. T. Nguyen-Dang, Y. Tal, R. F. W. Bader, A. J. Duke., *J. Phys. B : At. Mol. Phys.* 14, 2739 (1981).
- [77] C. L. Perrin., *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2865 (1991).
- [78] A. D. Boyd, K. E. Edgecombe., *J. Phys. Chem*, 92, 5397 (1990).
- [79] B. Silvi, A. Savin., *Nature* 371, 683 (1994).
- [80] A. Savin, B. Silvi, F. Colonna., *Can. J. Chem.* 74, 1088 (1996).
- [81] A. Podjarny, E. Howard, A. Mitschler, B. Chevrier, C. Lecomte, B. Guillot, V. Pichon-Pesme, C. Jelsch., *Europhysics News* 33 ,4 (2002).
- [82] X. Li, G. Wu, Y. A. Abramov, A. V. Volkov, P. Coppens., *Proc. Nature Ac. Sciences* 99, 12132 (2002).

*Chapitre II*  
*Approches théoriques de la réactivité*  
*chimique*

## I. Introduction

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

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

A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières FMO (Frontier Orbital Theory) [1,2] et la généralisation de Klopman et Salem [3,4] qui dérivent de la théorie des orbitales moléculaires et la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité [5-7]. Au cœur de ces modèles se trouve l'énergie d'interaction entre deux partenaires chimiques qui s'approchent l'un de l'autre et se perturbent mutuellement. En ce sens, ils s'appuient sur le postulat de Hammond [8] basé sur le choix du produit majoritaire cinétiquement ou thermodynamiquement plus stable et visent à prédire le résultat d'une réaction chimique à partir des propriétés de ses réactants. Ces modèles ont conduit à la définition de divers indices de réactivité, qui vont être présentes dans ce chapitre, et qui peuvent être évalués à partir des méthodes de chimie quantique présentées dans le chapitre précédent.

## II. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

### II.1 . Introduction

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie. Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique, c'est-à-dire, la plus ou moins grande facilité qu'a une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules. L'application du raisonnement mathématique complet à la théorie des OM est parfois trop compliquée pour pouvoir être généralisé rapidement. Il est important de pouvoir développer des approches qualitatives fondées sur les concepts fondamentaux de la théorie des OM applicables sans calculs compliqués.

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

## II.2. Principe de la FMO

La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par K. Fukui [2] pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. Depuis, son champ d'application a été considérablement élargi, d'abord à l'ensemble des systèmes  $\pi$ , puis aux systèmes  $\sigma$ . L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, *le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) du nucléophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons qu'il qualifie de frontaliers doit permettre d'expliquer la réactivité et la sélectivité.*

## II.3. Densité électronique frontière

De cette idée d'un rôle décisif joué par les électrons frontaliers au cours d'une réaction chimique sont nés plusieurs indices de réactivité, dont le plus fameux est la densité électronique frontière. Selon le type d'attaque subie par le système moléculaire au cours d'une réaction (électrophile (E), nucléophile (N) ou radicalaire (R)), trois densités électroniques frontières ont été définies [9,10] :

$$f_r^{(E)} = (c_R^{HOMO})^2 \quad \text{Éq. II - 1}$$

$$f_r^{(N)} = (c_R^{LUMO})^2 \quad \text{Éq. II - 2}$$

$$f_r^{(R)} = \frac{1}{2} [(c_R^{HOMO})^2 + (c_R^{LUMO})^2] \quad \text{Éq. II - 3}$$

Où  $c_R^{HOMO}$  et  $c_R^{LUMO}$  sont respectivement le coefficient de la  $r^{\text{ème}}$  orbitale atomique dans l'HOMO et dans la LUMO.

Ainsi,  $f_r^{(E)}$  est la densité électronique portée par l'atome r dûe à la présence de deux électrons dans l'HOMO. Plus  $f_r^{(E)}$  est élevée, plus l'atome r est apte à céder des électrons à un

partenaire électrophile.  $f_r^{(E)}$  est donc un indice de réactivité permettant de prédire la régiosélectivité d'une attaque électrophile.

De façon analogue,  $f_r^{(N)}$  représente la contribution de la LUMO à la densité électronique portée par l'atome r si elle était doublement occupée. Plus  $f_r^{(N)}$  est élevée, plus l'atome r est apte à recevoir un électron. Ainsi  $f_r^{(N)}$  est un indice de réactivité adapté à la prédiction de la régiosélectivité d'une attaque nucléophile.

Enfin,  $f_r^{(R)}$  est la densité électronique portée par l'atome r due à la présence d'un électron dans l'HOMO. Plus  $f_r^{(R)}$  est élevée, plus l'atome r est susceptible d'être le siège d'une attaque radicalaire.

Compte-tenu de la définition de ces indices, il apparaît clairement que ce sont des indices permettant de comparer la réactivité de différents sites au sein d'un même système moléculaire. Ils sont tout à fait adaptés pour traiter les problèmes de régiosélectivité.

La théorie des orbitales frontières a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique. Cependant, elle a échoué aussi dans de nombreux cas [11]. La principale raison est son champ d'application, qui n'a été correctement établi qu'à partir de l'équation de Klopman-Salem.

### II.4. Généralisation de Klopman et Salem

L'équation de Klopman-Salem décrit le changement d'énergie qui se produit lorsque deux espèces chimiques réagissent et leurs orbitales moléculaires associés interagissent les uns avec les autres, elle est basée sur l'idée que la réactivité d'un système chimique ne peut être définie de manière absolue mais seulement relativement à un partenaire chimique. Par application du postulat de Hammond, c'est le caractère la plus ou moins déstabilisant de leur énergie d'interaction qui va gouverner l'énergie la plus ou moins élevée de l'état de transition et ainsi la faisabilité de la réaction. En 1968, G. Klopman et L. Salem [4] ont tous les deux exprimé cette énergie d'interaction comme une perturbation de la somme des énergies de chacun des partenaires lorsqu'ils sont isolés.

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

$$\phi_{A,k} = \sum_{i=1} c_{A,k}^i \chi_{A,k}^i \quad \text{Éq. II - 4}$$

$$\phi_{B,l} = \sum_{i=1} c_{B,l}^i \chi_{B,l}^i \quad \text{Éq. II - 5}$$

Où  $\phi_{A,k}$  et  $\phi_{B,l}$  sont respectivement la  $k^{\text{ème}}$  orbitale moléculaire de A et la  $l^{\text{ème}}$  orbitale moléculaire de B.

$\chi_{A,k}$  et  $\chi_{B,l}$  sont respectivement la  $i^{\text{ème}}$  orbitale atomique centrée sur un atome de A et la  $j^{\text{ème}}$  orbitale atomique centrée sur un atome de B.

$c_{A,k}^i$  et  $c_{B,l}^i$  sont respectivement le coefficient de la  $i^{\text{ème}}$  orbitale atomique centrée sur un atome de A dans la  $k^{\text{ème}}$  orbitale moléculaire de A, et le coefficient de la  $j^{\text{ème}}$  orbitale atomique centrée sur B dans la  $l^{\text{ème}}$  orbitale moléculaire de B.

Lorsque A et B entrent en interaction, les parties chargées de chaque partenaire entrent en interaction coulombienne avec les parties chargées du second partenaire. De plus, leurs orbitales moléculaires se perturbent les unes les autres, voire se mélangent. L'énergie d'interaction  $\Delta E_{A-B}$  s'écrit alors comme la somme de deux termes : un terme d'interaction électrostatique ( $\Delta E_{IE}$ ) et un terme de perturbation ( $\Delta E_P$ ), ce qui se traduit par l'équation (II.6).

$$\Delta E_{A-B} = \Delta E_{IE} + \Delta E_P \quad \text{Éq. II - 6}$$

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

$$\Delta E_{IE} = \sum_{I \in A}^{\text{atomes}} \sum_{J \in B}^{\text{atomes}} \frac{Q_I Q_J}{\varepsilon R_{IJ}} \quad \text{Éq. II - 7}$$

Tel que:

$\varepsilon$  : La permittivité (constante diélectrique) locale,

$Q_I$  : La charge totale portée par l'atome  $I$  de A,

$Q_J$  : La charge totale portée par l'atome  $J$  de B,

$R_{IJ}$  : La distance entre l'atome  $I$  de  $A$  et l'atome  $J$  de  $B$ .

Selon la distribution de charges au sein des deux partenaires,  $\Delta E_{IE}$  peut être positif ou négatif (déstabilisant ou stabilisant). Quant au terme de perturbation, son développement jusqu'au 2<sup>ème</sup> ordre selon la théorie des perturbations conduit à une somme de deux termes :

$$\Delta E_P = \Delta E_R + \Delta E_{TC} \quad \text{Éq. II - 8}$$

Avec :

$$\Delta E_R = - \sum_{k \in A} \sum_{l \in B}^{OA} (p_i + p_j) \beta_{ij} S_{ij} \quad \text{Éq. II - 9}$$

$$\Delta E_{TC} = - \sum_{k \in A}^{OM\ occ} \sum_{l \in B}^{OM\ vac} \frac{2(\sum_{I \in A} \sum_{J \in B} C_{A,k}^I C_{B,l}^J \beta_{ij})^2}{\varepsilon_l - \varepsilon_k} - \sum_{k \in A}^{OM\ vac} \sum_{l \in B}^{OM\ occ} \frac{2(\sum_{I \in A} \sum_{J \in B} C_{A,k}^I C_{B,l}^J \beta_{ij})^2}{\varepsilon_k - \varepsilon_l} \quad \text{Éq. II - 10}$$

$p_i$  et  $p_j$  : Sont respectivement les populations électroniques de  $\chi_{A,k}$  et  $\chi_{B,l}$ .

$\beta_{ij}$  : Est une intégrale de type "résonance".

$S_{ij}$  : Est l'intégrale de recouvrement entre les orbitales atomiques  $\chi_{A,k}$  et  $\chi_{B,l}$ .

$\varepsilon_k$  et  $\varepsilon_l$  : Sont les énergies des orbitales moléculaires  $\phi_{A,k}$  et  $\phi_{B,l}$  non perturbées.

$\Delta E_R$  : Est un terme positif donc déstabilisant, qui traduit la répulsion qui s'exerce entre les orbitales moléculaires occupées des deux partenaires. On parle parfois de répulsion stérique.

$\Delta E_{TC}$  : Est un terme négatif donc stabilisant. Il rend compte du fait que les OM occupées (HOMO) d'un partenaire se mélangent avec les OM vacantes (LUMO) du second partenaire, permettant ainsi un transfert de charge partiel entre  $A$  et  $B$ .

## II.5. Contrôle de la réaction par l'énergie des orbitales frontières

D'après ce qui précède, l'énergie d'interaction entre deux partenaires est donc le résultat de trois contributions : électrostatique, stérique, et transfert de charge. De manière générale, la contribution stérique est la plus forte. Cependant elle dépend peu de la façon dont les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre et ne permet donc généralement pas d'expliquer la

=====  
régiosélectivité ou stéréosélectivité d'une réaction, Les sélectivités sont plutôt expliquées par les contributions électrostatiques et de transfert de charge.

Si entre deux approches possibles des deux partenaires,  $\Delta E_{IE}$  reste à peu près constante alors que  $\Delta E_{TC}$  varie beaucoup, c'est le transfert de charge qui va gouverner la sélectivité de la réaction. On dit alors que la réaction est sous contrôle de transfert de charge. Au contraire, si c'est  $\Delta E_{TC}$  qui reste à peu près constant et  $\Delta E_{IE}$  qui varie beaucoup, la réaction est dite sous contrôle électrostatique car ce sont les interactions électrostatiques qui vont gouverner la sélectivité de la réaction.

## II.6. Principales hypothèses et limitations de la théorie FMO

### II.6.1. Principales hypothèses de la théorie FMO

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

- Toutes les interactions qui se produisant entre deux orbitales occupées sont négligées dans l'étude de la réactivité. Les interactions HOMO-HOMO sont, cependant, cruciales dans l'étude conformationnelle.
- Seules les interactions entre les OMF occupées de l'une avec les OMF vacantes de l'autre sont prises en considération. Dans des réactions polaires ou ioniques, l'interaction principale se produit entre l'HOMO du nucléophile et la LUMO de l'électrophile. Dans des réactions radicalaires, la SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital) joue le rôle d'une HOMO, ou d'une LUMO, ou tous les deux.
- Il est essentiel que chaque réactif puisse être décrit exactement par une seule configuration électronique simple. Sinon, les OMF ne peuvent pas être déterminées adéquatement.
- La théorie FMO traite les OMF de l'état de transition. Cependant, dans la pratique, les OMF des réactifs de départ sont utilisées à leur place.
- La théorie FMO s'applique seulement aux réactions biomoléculaires.

### II.6.2. Limitations de la théorie FMO

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

- La seule considération de l'interaction HOMO/LUMO nous ramènera souvent à négliger beaucoup d'autres interactions orbitales qui peuvent cependant être de caractère liant.



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

### **III. Etude cinétique d'une réaction chimique**

#### **III.1. Introduction**

Parmi les réactions chimiques, il est usuel de distinguer les réactions dites «élémentaires» qui permettent de transformer réactifs en produits sans passage par un intermédiaire réactionnel, des réactions dites «complexes» qui correspondent à la coexistence de plusieurs étapes élémentaires [12,13]. La façon dont ces dernières s'organisent entre elles, détermine alors ce que l'on appelle le mécanisme réactionnel. La détermination de ce dernier constitue un véritable défi pour les chimistes, qu'ils abordent le problème du point de vue expérimental ou théorique. Ce n'est d'ailleurs souvent qu'en croisant résultats expérimentaux et résultats théoriques qu'il est possible de proposer un modèle acceptable au déroulement d'une réaction chimique.

#### **III.2 . Vitesse d'une réaction chimique**

Toute proposition de mécanisme réactionnel pour une réaction chimique particulière se doit d'être en accord avec les données expérimentales, parmi lesquelles sa stœchiométrie, sa stéréochimie ou encore sa cinétique. Ainsi l'étude expérimentale d'un mécanisme réactionnel passe très souvent par une étude de sa cinétique.

##### **III.2.1. Loi de vitesse d'une réaction élémentaire**

Les lois de vitesse des réactions élémentaires sont simples. Ce sont des réactions ordonnées, avec un ordre partiel par rapport à chaque réactif égal à son coefficient stœchiométrique, de sorte que l'ordre global est donné par la molécularité de la réaction. Ceci

signifie que pour une réaction chimique élémentaire schématisée par l'équation (II-11), la vitesse de réaction s'écrit selon l'équation (II-12) :



$$V = K[A]^{\lambda_A}[B]^{\lambda_B} \quad \text{Éq. II - 12}$$

Le paramètre  $k$ , indépendant de la concentration de réactifs, est appelé constante de vitesse. Sa dimension varie selon l'ordre de la réaction. Ainsi pour une réaction d'ordre 1, elle est homogène à une fréquence, alors que pour une réaction biomoléculaire, elle est homogène au rapport d'une fréquence et d'une concentration.

### III.2.2. Loi empirique d'Arrhenius

Dès 1878, J. J. Hood [14,15] remarquait que la constante de vitesse apparente  $k_{app}$  des réactions chimiques qu'il étudiait dépendait de la température  $T$  selon une loi du type :

$$\ln\left(\frac{k_{app}}{A}\right) = -\frac{E_a}{RT} \quad \text{Éq. II - 13}$$

Où

$A$  : Constante

$E_a$  : Énergie d'activation

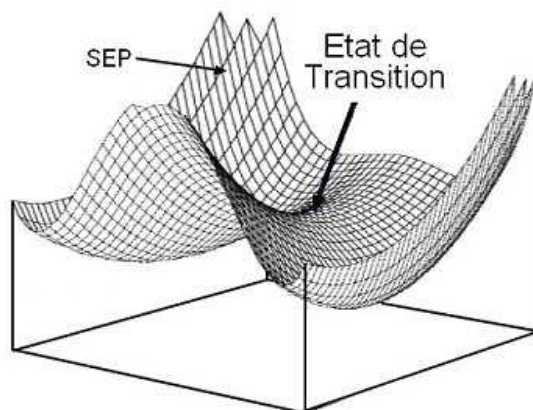
$R$  : Constante des gaz parfaits.

Cette loi empirique est aujourd'hui connue sous le nom de loi d'Arrhenius [16], du nom du scientifique suédois qui le premier tenta de donner un sens physique aux constantes  $A$  et  $E_a$ , en s'inspirant des travaux de J. H. Van't Hoff [17] en thermodynamique chimique.  $A$  qui a la même dimension que  $k_{app}$  est appelé facteur de fréquence, et  $E_a$  qui a la dimension d'une énergie d'activation. Le premier est en quelque sorte une mesure de la vitesse à laquelle les collisions entre les réactants ont lieu et représente la valeur de  $k_{app}$  à température infinie. Le second peut être vu comme l'énergie minimale que doivent posséder les réactants pour être transformés en produits. Derrière ce second paramètre se cache l'idée que la réaction chimique est un événement rare, activé thermiquement.

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

### III.3. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique

L'exploration de la surface de potentiel n'est pas si évidente puisque pour un système comportant  $N$  atomes, l'énergie est fonction de  $3N-6$  coordonnées internes. C'est pour cela que la surface de potentiel est également appelée hypersurface de potentiel. La Figure II.1 suivante illustre une surface d'énergie potentielle sur laquelle les réactifs, les intermédiaires réactionnels, et les produits d'une réaction chimique correspondent à des minima locaux (ou globaux) de la surface de potentiel, alors que les états de transition sont eux caractérisés par des points selles (Saddle point en anglais).



**Figure II. 1.** Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition

D'après la théorie de l'état de transition, la constante de vitesse d'une étape élémentaire se déduit de la différence d'énergie entre le(s) réactif(s) et l'état de transition. Il faut donc être en mesure d'identifier sur la surface d'énergie potentielle les positions relatives des noyaux correspondant à des réactifs, et celles correspondant à des états de transition. Pour cela, il suffit d'explorer leurs caractéristiques topologiques :

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

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

Il en existe de plusieurs sortes, que l'on peut classer en trois catégories :

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

### III.3.1. Coordonnées internes

La géométrie d'une molécule non-linéaire avec  $N$  noyaux est définie par  $3N-6$  coordonnées nucléaires indépendantes  $q_1, q_2, \dots, q_{3N-6}$  et son énergie électronique  $U$  est une fonction de ces coordonnées [18]. Le nombre 6 est soustrait du nombre total de coordonnées nucléaires, trois degrés de liberté de translation et trois degrés de liberté de rotation ne changent pas l'énergie  $U$ . Par exemple, une molécule diatomique a seulement deux degrés de liberté de rotation, les angles  $\theta$  et  $\varphi$  donc l'énergie  $U$  est en fonction d'une seule variable, la distance internucléaire  $R$ .

Si  $U$  dépend de deux variables, donc la courbe  $U(q_1, q_2)$  dans trois dimensions donnerait une surface dans l'espace tridimensionnel ordinaire. A cause du grand nombre de variables,  $U$  est « une surface » en résumant c'est « un espace » de dimensions  $3N-5$ . Pour trouver  $U$ , nous devons résoudre l'équation électronique de Schrödinger pour beaucoup de configurations nucléaires, ce qui est difficile pour une grande molécule.

Le calcul de U pour un arrangement particulier des noyaux est appelé un calcul single point (Single-point calculation), puisqu'il donne un point sur la SEP moléculaire. Une grande molécule peut avoir beaucoup de minimums sur sa SEP.

### III.3.2. Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle

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

- Minimum local ou global
- Maximum local ou global
- Point de selle d'ordre 1, 2, 3, ..., ou  $3M-7$ .

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

### III.3.3. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction

Le point représentatif relié les réactant(s) et les produit(s) existe sous forme une infinité de chemins sur la surface d'énergie potentielle. Tous sont appelés "chemins de réaction " et leurs abscisses curvilignes correspondent à autant de « coordonnées de réaction ». Selon les barrières d'énergie à franchir, le fait que le système suive tel ou tel chemin est plus ou moins probable. Bien que dans la réalité toutes les molécules de réactants se transformant en produits ne le fassent pas obligatoirement en suivant le même chemin, on recherche les «chemins d'énergie minimum», définis comme ceux le long desquels chaque géométrie correspond à un minimum d'énergie selon toutes les coordonnées autres que la coordonnée de réaction.

### III.3.4. Etat de transition

Les maxima d'énergie potentielle selon les chemins d'énergie minimum correspondent en réalité à des points de selle d'ordre 1 de la surface d'énergie potentielle. Ils correspondent à un maximum d'énergie potentielle selon la coordonnée de réaction, et à un minimum d'énergie selon les  $3M-7$  autres coordonnées. On les appelle « états de transition ».

### III.3.4.1. Exploitation de la surface d'énergie potentielle

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

Les surfaces d'énergie potentielle peuvent être construites par les méthodes de chimie quantique. On comprend aisément que si l'on est capable de construire complètement la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, il sera possible de déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable. C'est en quelque sorte ce que proposent les méthodes dites de « dynamique ab initio » [19]. Cependant, ce sont des méthodes très coûteuses en temps de calculs, et dans certains cas, il est possible d'obtenir des informations sur la vitesse d'un mécanisme réactionnel en ne calculant que certains points bien particuliers de la surface d'énergie potentielle. On parle alors de méthodes statiques. Ces dernières sont basées sur la théorie de l'état de transition développée au début du XX<sup>ème</sup> siècle de façon simultanée par H. Eyring et par M. G. Evans et M. Polanyi [20-22].

### III.3.4.2. Coordonnées intrinsèques de réaction (IRC)

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

On s'intéresse en particulier au chemin de réaction d'énergie minimale. En général, il est obtenu dans un système de coordonnées nucléaires pondérées en masse. La coordonnée de réaction associée à ce chemin, est alors appelée coordonnée de réaction intrinsèque IRC (Intrinsic Reaction Coordinate).

Physiquement, le chemin de réaction d'énergie minimale est le chemin de réaction que suivrait le système pour aller des réactifs aux produits avec une énergie cinétique constamment

nulle. Autant dire que ce chemin est loin de représenter ce qui se passe en réalité. Néanmoins, il est conceptuellement intéressant de le déterminer.

### III.3.4.3. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition est la plus importante et fructueuse théorie à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique, elle a été développée par Eyring en 1931 [23] dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe activé et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.

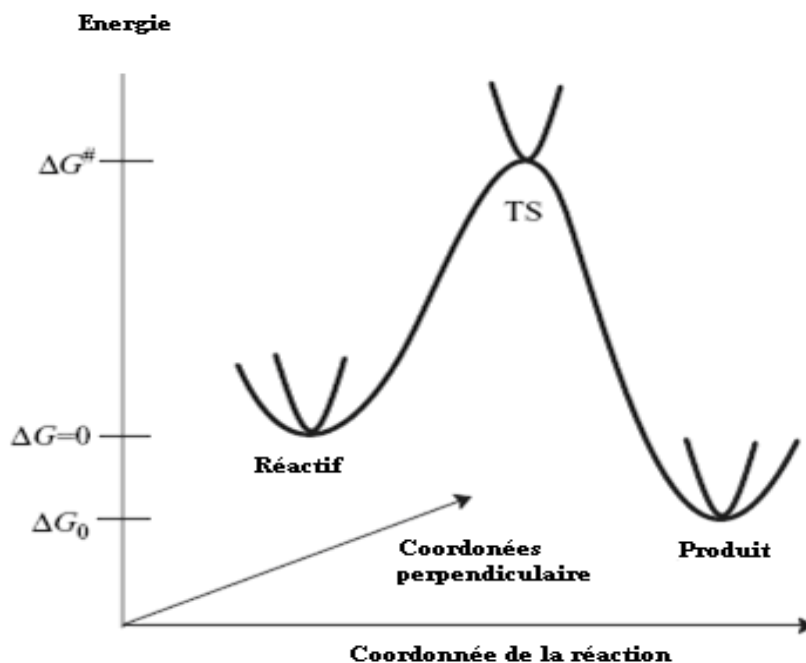
Soit la réaction chimique suivante :



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

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

$$\Delta G^\ddagger = G(TS) - G(\text{réactifs}) \quad \text{Éq. II - 15}$$



**Figure II. 2.** Illustration schématique du chemin de la réaction

Dans la figure II.2, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration.

A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrite selon l'équation d'Arrhenius [24] selon :

$$K(T) = \frac{K_B T}{h} e^{(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT})} \quad \text{Éq. II - 16}$$

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

$K_B$  : La constante de Boltzman.

T : La température absolue.

h : La constante de Planck

R : La constante des gaz parfaits  $R=1,9872 \text{ cal K}^{-1}\text{mol}^{-1}$



La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses [25- 27]:

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.
- Même lorsque les réactants et les produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique.
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse  $k$  est déterminée par l'équation d'Eyring :

$$K = \frac{K_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}} \quad \text{Éq. II - 17}$$

Avec :

$\Delta S^\ddagger$  : L'entropie d'activation,

$\Delta H^\ddagger$  : L'enthalpie d'activation.

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés.

Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques des réactants et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

L'équation d'Eyring introduit le même type de dépendance entre constante de vitesse d'une réaction élémentaire et température que la loi empirique d'Arrhenius. Cependant, l'énergie d'activation  $E_a$  que l'on peut déduire d'une étude cinétique expérimentale et

l'enthalpie d'activation  $\Delta H^\ddagger$  que l'on peut tirer du calcul de la surface d'énergie potentielle n'ont pas exactement la même signification physique. Il est important d'arriver à relier les deux afin de pouvoir établir une comparaison expérience/calcul. Ce lien dépend de la moléularité de la réaction élémentaire, ainsi que du milieu dans lequel elle se déroule (phase gazeuse / phase liquide). Ainsi, en phase gazeuse, il est clairement établi que :

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT(1 - \Delta x^\ddagger) \quad \text{Éq. II - 18}$$

Où  $(1 - \Delta x^\ddagger)$  est défini comme la moléularité du processus.

En phase liquide, on considère généralement que le lien entre énergie d'activation et enthalpie d'activation est donnée par :

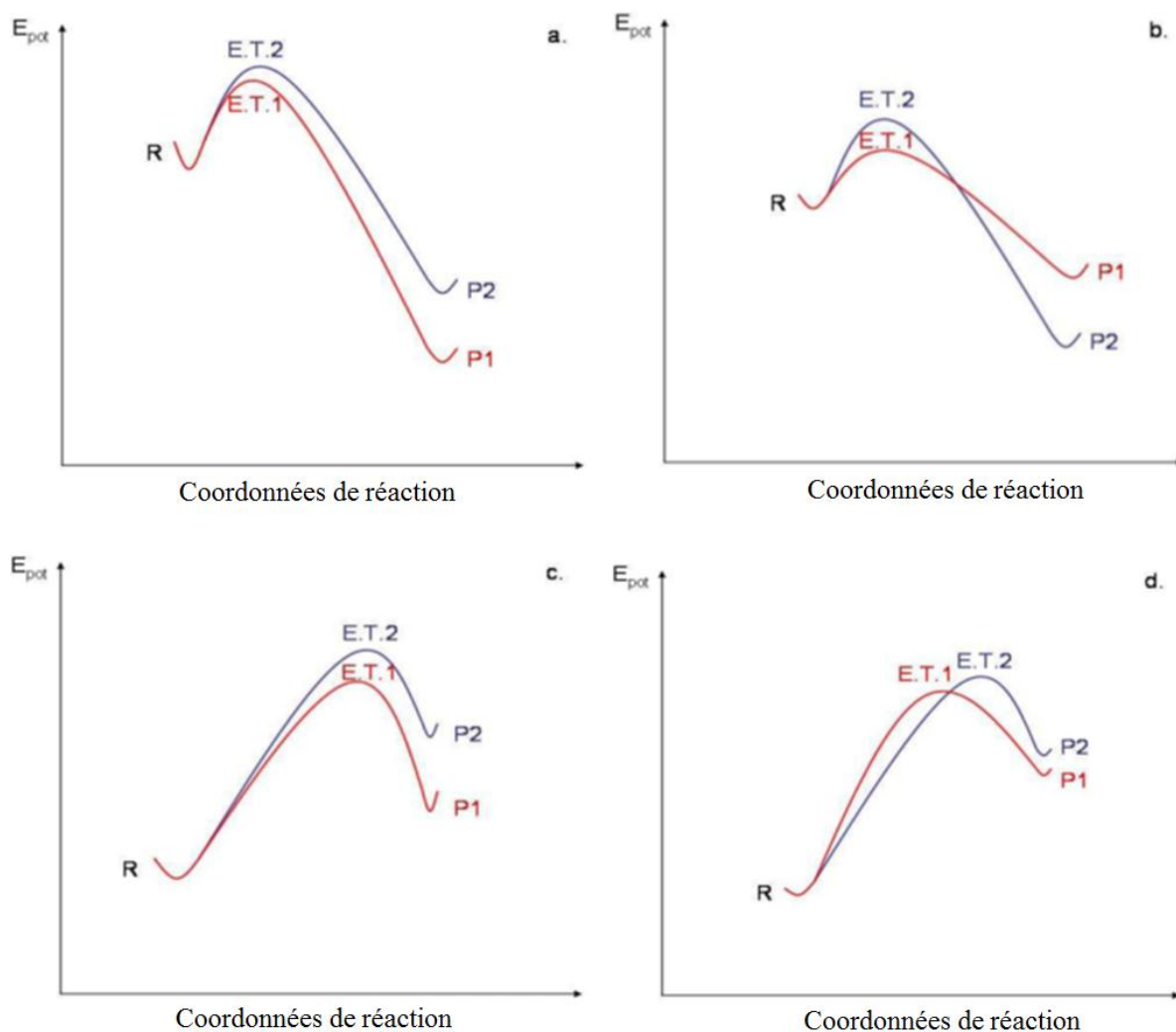
$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad \text{Éq. II - 19}$$

Les états de transition ne peuvent pas être directement observés expérimentalement car ses mouvements relatifs ne peuvent pas être déterminés. Cela est dû en partie au moins des règles de la théorie quantique. Mais également, en raison de la difficulté à faire des mesures pour un système de très courte durée. Les techniques spectroscopiques modernes sont utiles pour les investigations de l'état de transition. Particulièrement, la spectroscopie IR-femtoseconde a été développée précisément pour avoir accès à des structures très proches de la transition.

#### III.3.4.4. Postulat de Hammond

Le postulat de Hammond [8], parfois appelé postulat de Hammond-Leffler, est une hypothèse, dérivée de la théorie de l'état de transition. Dans les réactions organiques, il est courant qu'un même ensemble de réactants puisse conduire à la formation de plusieurs produits concurrents. Au tout début de la réaction, bien avant que l'équilibre thermodynamique ne soit atteint, le produit majoritaire est celui qui a été formé le plus rapidement, on l'appelle le produit cinétique. Lorsque l'équilibre est atteint, c'est le produit le plus stable qui est majoritaire, on l'appelle le produit thermodynamique. Produit cinétique et produit thermodynamique ne sont pas nécessairement les mêmes, dans les quatre cas, P<sub>1</sub> est le produit cinétiquement préféré, mais il n'est thermodynamiquement préféré que dans les cas a, c et d.

Compte-tenu des barrières d'activation à franchir pour former les produits, les équilibres n'ont parfois pas le temps de s'établir et les réactions chimiques sont alors dites sous contrôle cinétique. Dans ce cas particulier, pour prévoir quel produit est formé majoritairement, il faut alors être capable de déterminer celui qui est associé à l'état de transition le plus stable. Grâce au postulat de Hammond [8], il n'est pas nécessaire pour cela de construire complètement la surface d'énergie potentielle. En effet, d'après ce postulat, lors d'une réaction exothermique l'état de transition ressemble d'un point de vue énergétique et structurel aux réactants (état de transition précoce) tandis que lors d'une réaction endothermique, il ressemble aux produits (état de transition tardif). Ceci est illustré sur la figure 3 où dans les cas a et b qui correspondent à des réactions exothermiques l'énergie et la coordonnée de réaction des états de transition  $TS_1$  et  $TS_2$  sont plus proches de celles du réactant R que de celles des produits  $P_1$  et  $P_2$ . A l'inverse, dans les cas c et d de réactions endothermiques, l'énergie et la coordonnée de réaction de  $TS_1$  et  $TS_2$  sont plus proches de celles de  $P_1$  et  $P_2$  que de celles de R. De ce fait, pour une réaction exothermique, il est possible de déterminer l'état de transition le plus stable en comparant les interactions entre réactants au début de réaction. Bien évidemment, à ce stade de la réaction, les interactions qui s'établissent entre les réactants ont tendance à déstabiliser le système moléculaire. Ce sont donc les interactions les moins déstabilisantes qui conduiront à l'état de transition le plus stable et donc au produit majoritaire. Dans le cas de réactions endothermiques, le même raisonnement est parfois fait, ce qui revient à faire l'hypothèse dite de non-croisement illustrée par les cas c et d sur la figure II.3.



**Figure II.3.** Profils d'énergie potentielle associés à la formation de deux produits concurrents P1 et P2 à partir du même réactif R

- a : Réactions exothermiques sans croisement des profils d'énergie potentielle ;
- b : Réactions exothermiques avec croisement des profils d'énergie potentielle ;
- c : Réactions endothermiques sans croisement des profils d'énergie potentielle ;
- d : Réactions endothermiques avec croisement des profils d'énergie potentielle.

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

### IV.1. Concepts et indices globaux de réactivité

L'énergie électronique  $E_{elec}$  d'un système moléculaire dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique fondamentale, elle se traduit par :

$$E_{elec} = E_{elec}[\rho_0] \quad \text{Éq. II - 20}$$

Elle tient compte de l'énergie cinétique des électrons, de l'attraction entre noyaux et électrons, et de la répulsion internucléaire. Cette dernière contribution est une constante dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, ce qui conduit à s'intéresser plus particulièrement à :

$$E_v[(\rho_0)] = E_{elec}[(\rho_0)] - U_{nn} \quad \text{Éq. II - 21}$$

La densité électronique fondamentale  $\rho_0$  est déterminée par le nombre d'électrons  $n$  du système ainsi que par le potentiel externe  $v$  auquel ces derniers sont soumis. La contribution  $E_v[\rho_0]$  à l'énergie électronique fondamentale peut donc s'écrire comme une fonction de  $n$  et comme une fonctionnelle de  $v$  :

$$E_v[(\rho_0)] = E[n, v] \quad \text{Éq. II - 22}$$

Ces deux variables sont les deux variables naturelles de l'énergie électronique, elles définissent ce que l'on appelle la description canonique. On peut facilement montrer que minimiser  $E_v[\rho]$  par rapport à  $\rho$  avec la contrainte  $\int \rho(r) dr = n$  est équivalent à minimiser  $E$  à  $n$  et  $v$  constants [28] :

$$d(E_v[(\rho)])_n = d(E[n, v])_{n,v} = 0 \quad \text{Éq. II - 23}$$

Cette équation est l'écriture du principe variationnel dans la description canonique. A ce titre  $E$  peut être qualifié de potentiel canonique.

Si l'on admet que l'énergie électronique est différentiable par rapport à  $n$ , ce qui est strictement faux, puisque  $n$  ne peut prendre que des valeurs entières, la différentielle du potentiel canonique dans l'ensemble canonique peut s'écrire de la façon suivante :

$$dE = \int \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_\mu \delta v(r) dr + \left( \frac{\partial E}{\partial n} \right)_v dn \quad \text{Éq. II - 24}$$

- **Premier théorème de Hohenberg et Kohn :**

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn [29] (1964), expose que la densité électronique,  $\rho(r)$ , détermine le potentiel externe (i. e., du au noyaux),  $v(r)$ . La démonstration

de ce théorème a été qualifiée d'extrêmement simple par Parr et Yang [30]. 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 crée en chaque point de l'espace par l'ensemble des noyaux qui le constitue.

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 déterminé à une constante additive près par la densité électronique  $\rho$  de l'état fondamental.

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

$$\int \rho(r) dr = n \quad \text{Éq. II - 25}$$

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 où 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.

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

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

$$E_v[\rho(r)] = \int \rho(r) \delta v(r) dr + F[\rho(r)] \quad \text{Éq. II - 26}$$

Tel que:  $F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad \text{Éq. II - 27}$

• *Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :*

Soit  $\rho(r)$  la densité électronique fondamentale d'un système. Soit  $\rho'(r)$  une fonction électronique d'essai qui n'est pas la densité électronique de l'état fondamental. Le deuxième théorème de Hohenberg – Kohn qui généralise le principe variationnel indique que :

$$E[\rho(r)] < E[\rho'(r)] \quad \text{Éq. II – 28}$$

Ce second théorème fournit ainsi un critère permettant de rechercher la densité électronique exacte d'un système à l'état fondamental. En effet, la densité électronique exacte est celle qui minimise la fonctionnelle de l'énergie. La densité solution doit être aussi remplie la condition de l'équation (II-25):

La recherche de la densité électronique optimale sous la contrainte (II.25) conduit à:

$$\delta \left\{ E_v[\rho(r)] - \mu \int \rho(r) dr + n \right\} = 0 \quad \text{Éq. II – 29}$$

Ou  $\mu$  est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte. On obtient donc :

$$\frac{\delta E_v[\rho(r)]}{\delta[\rho(r)]} - \mu \frac{\delta \int \rho(r) dr}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta n}{\delta \rho(r)} = 0 \quad \text{Éq. II – 30}$$

$$\frac{\delta E_v[\rho(r)]}{\delta[\rho(r)]} - \mu = 0 \quad \text{Éq. II – 31}$$

$$\mu = \frac{\delta \int \rho(r) \delta v(r) dr}{\delta[\rho(r)]} + \frac{\delta F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq. II – 32}$$

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad \text{Éq. II – 33}$$

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

### IV.1.1. Potentiel chimique ( $\mu$ ) et électronégativité ( $\chi$ )

La figure II.4 montre la variation de l'énergie totale d'une espèce chimique en fonction du nombre d'électrons. Le système peut être un atome, un ion ou un radical. Les énergies sont toutes négatives.

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

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



$$I = E(n-1) - E(n) \quad \text{Éq. II - 35}$$

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



$$A = E(n) - E(n+1) \quad \text{Éq. II - 37}$$

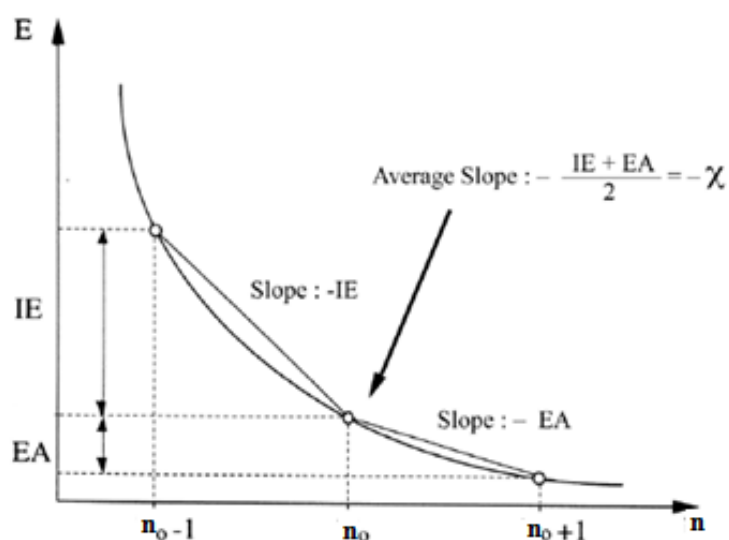


Figure II. 4. Variation de l'énergie ( $E$ ) du système en fonction du nombre total d'électrons ( $n$ )



La pente  $P_1$  du segment liant les points  $(n-1)$  et  $n$  n'est autre que  $-I$

La pente  $P_2$  du segment liant les points  $n$  et  $(n+1)$  n'est autre que  $-A$

D'une manière générale, l'énergie électronique  $E$  peut être définie comme une fonction continue de  $n$ . Mais ce n'est pas le cas de sa dérivée première par rapport à  $n$ , ni de celle de la densité électronique qui présentent des discontinuités aux valeurs entières de  $n$ . Il est nécessaire de distinguer le cas d'un gain d'électron et celui d'une perte d'électron et donc de définir en particulier deux potentiels chimiques et deux fonctions de Fukui [31,32].

$$\mu^+ = E[n + 1, \nu] - E[n, \nu] = \lim_{x \rightarrow 0^+} \left( \frac{E[n + x, \nu] - E[n, \nu]}{x} \right) = -A \quad \text{Éq. II - 38}$$

Où  $A$  est l'affinité électronique du système à  $n$  électrons.

$$\mu^- = E[n, \nu] - E[n - 1, \nu] = \lim_{x \rightarrow 0^-} \left( \frac{E[n + x, \nu] - E[n, \nu]}{x} \right) = -I \quad \text{Éq. II - 39}$$

Où  $I$  est le potentiel d'ionisation du système à  $n$  électrons.

$$f^+ = \rho[n + 1, \nu] - \rho[n, \nu] = \lim_{x \rightarrow 0^+} \left( \frac{\rho[n + x, \nu] - \rho[n, \nu]}{x} \right) = \left( \frac{\delta \mu^+}{\delta \nu} \right)_n \quad \text{Éq. II - 40}$$

$$f^- = \rho[n, \nu] - \rho[n - 1, \nu] = \lim_{x \rightarrow 0^-} \left( \frac{\rho[n + x, \nu] - \rho[n, \nu]}{x} \right) = \left( \frac{\delta \mu^-}{\delta \nu} \right)_n \quad \text{Éq. II - 41}$$

Pour le potentiel chimique et la dureté chimique, on l'évalue respectivement comme la moyenne et la différence de  $\mu^+$  et  $\mu^-$ .

$$\mu = \frac{1}{2}(\mu^+ + \mu^-) = \frac{1}{2}(E[n + 1, \nu] - E[n - 1, \nu]) = -\frac{1}{2}(I + A) \quad \text{Éq. II - 42}$$

Enfin, pour la dureté chimique et le descripteur dual qui correspondent à des dérivées d'ordre 2 par rapport au nombre d'électrons, il est usuel d'utiliser les expressions suivantes :

$$\eta = (\mu^+ - \mu^-) = (E[n + 1, \nu] - 2E[n, \nu] + E[n - 1, \nu]) = (I - A) \quad \text{Éq. II - 43}$$

Le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'électronégativité ( $\chi$ ) sont des grandeurs indépendantes de l'espace. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons  $n$  a été appelée potentiel chimique électronique  $\mu$ .

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

Parr a défini donc le potentiel chimique électronique par :

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial n}\right)_{v(r)} \quad \text{Éq. II - 44}$$

Il en ressort que le potentiel chimique rend compte de la propension d'un système moléculaire à attirer les électrons à lui.

Soient deux partenaires A et B, avec des potentiels chimiques respectifs  $\mu_A$  et  $\mu_B$  qui entrent en interaction. Dans l'hypothèse qu'ils puissent s'échanger des électrons à potentiel externe constant, la variation d'énergie du système total s'écrit alors au premier ordre :

$$\Delta E = \mu_A \Delta n_A + \mu_B \Delta n_B \quad \text{Éq. II - 45}$$

Où  $\Delta n_A$  et  $\Delta n_B$  sont respectivement la variation du nombre d'électrons de A et de B. Par conservation du nombre total d'électrons :

$$\Delta n_A = -\Delta n_B = \Delta n \quad \text{Éq. II - 46}$$

Ce qui permet d'écrire :

$$\Delta E = (\mu_A - \mu_B) \Delta n \quad \text{Éq. II - 47}$$

L'interaction entre A et B est donc stabilisante à condition que  $(\mu_A - \mu_B)$  et  $\Delta n$  soient de signes opposés. Autrement dit, *c'est la différence de potentiel chimique entre les deux partenaires qui est le moteur du transfert d'électrons, et le flux d'électrons s'établit spontanément du partenaire de plus grand potentiel chimique (plus faible électronégativité) vers le partenaire de plus faible potentiel chimique (plus grande électronégativité). Le transfert s'arrête lorsque les potentiels chimiques des deux partenaires s'égalisent, en accord avec le principe d'égalisation des électronégativités de Sanderson [33].*

L'évaluation du potentiel chimique des systèmes moléculaires permet donc dans une certaine mesure de les classer parmi les acides ou les bases de Lewis. Puisque le potentiel chimique est une grandeur qui est négative, un acide de Lewis, qui est un accepteur d'électron, doit avoir un potentiel chimique très négatif. Inversement, une base de Lewis, qui est un donneur d'électron, doit avoir un potentiel chimique proche de zéro.

#### IV.1.2. Dureté ( $\eta$ ) et mollesse chimiques (S)

A partir d'une étude sur les réactions entre acides et bases de Lewis, Pearson [34] en 1963, classe les ions et molécules en deux catégories. Les substances dites «dures» et les celles dites «molles». Il met en évidence que les réactions entre ions et molécules d'une même catégorie sont fortement des composés ayant des énergies de cohésions 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» préfèrent eux réagir avec les bases «molles» [35]. Ce principe des acides «durs» et des bases «mous» sera discuté dans la section consacrée aux principes démontrés à l'aide de la DFT dont l'expression fondamentale correspondant à la variation de l'énergie d'un état stationnaire à un autre est donnée par :

$$dE = \mu dn + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad \text{Éq. II - 48}$$

$\mu$ ,  $\rho(r)$  et  $v(r)$  étant le potentiel chimique, la densité électronique et le potentiel externe du système respectivement.

Un principe de réactivité empirique qui s'est révélé très utile mais qui a dû attendre longtemps avant d'être rationalisé est le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases), énoncé par Pearson [34] en 1963. Suite à une étude approfondie de la réactivité d'acides et de bases de Lewis, il a proposé de classer ces derniers en quatre catégories :

- les bases molles qui regroupent les nucléophiles très polarisables,
- les bases dures qui regroupent les nucléophiles peu polarisables,
- les acides durs qui regroupent les électrophiles de petite taille, très positivement chargés, et faiblement polarisables,

- les acides mous qui regroupent les électrophiles de grosse taille, faiblement positivement chargés, et fortement polarisables.

Il en ressort alors le principe de réactivité suivant :

"Les acides durs se lient fortement aux bases dures et les acides mous se lient fortement aux bases molles"

La première dérivée partielle de  $\mu$  par rapport à  $n$  (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (hardness) globale  $\eta$  du système [36].

$$2\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad \text{Éq. II - 49}$$

$S$  : étant la mollesse (Softness) globale du système.

Les quantités  $\mu$ ,  $\rho(r)$  peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations  $dE$  et  $\delta v(r)$  respectivement. Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de  $n$ , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir  $\eta$  et  $S$ . Dans le cadre de cette approximation,  $\eta$  et  $S$  peuvent être écrits comme suit [37] :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad \text{Éq. II - 50}$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad \text{Éq. II - 51}$$

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

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 :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad \text{Éq. II - 52}$$

Elle correspond à la capacité d'un atome ou d'une molécule à conserver une charge acquise [38,39]. Les concepts de dureté et de mollesse ont été largement utilisés pour interpréter le résultat de réactions chimiques, plus la mollesse globale d'un système est élevée, moins il résiste à un transfert d'électrons, et donc moins il est stable.

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\varepsilon_{HOMO}$  et  $\varepsilon_{LUMO}$  comme suit :

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad \text{Éq. II - 53}$$

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad \text{Éq. II - 54}$$

#### IV.1.3. Indice d'électrophilie globale ( $\omega$ )

L'indice d'électrophilie a été proposé au but de savoir combien un électrophile peut acquérir d'électrons, s'il est émergé dans une mer d'électrons libres [40]. Cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour comparer le pouvoir électrophile entre deux espèces.

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

$$E(n) = E(n_0) + \alpha(n - n_0) + \beta(n - n_0)^2 + \dots \quad \text{Éq. II - 55}$$

Où  $\alpha$ ,  $\beta$ , peuvent s'écrire sous la forme

$$\alpha = \left( \frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \mu = -\chi \quad \text{Éq. II - 56}$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \eta \quad \text{Éq. II - 57}$$

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

$$\Delta E = \mu \Delta n + \frac{1}{2} \eta \Delta n^2 \quad \text{Éq. II - 58}$$

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

$$d\left(\mu\Delta n_{max} + \frac{1}{2}\eta\Delta n_{max}^2\right) = 0 \quad \text{Éq. II - 59}$$

$$\mu + \eta\Delta n_{max} = 0 \quad \text{Éq. II - 60}$$

$$\eta\Delta n_{max} = -\mu \quad \text{Éq. II - 61}$$

La quantité d'électrons  $\Delta n_{max}$  nécessaire pour saturer l'électrophile est donnée par :

$$\Delta n_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad \text{Éq. II - 62}$$

Suite à ce flux d'électrons, l'énergie électronique de l'électrophile est stabilisée d'une quantité :

$$\Delta E = \mu\left(-\frac{\mu}{\eta}\right) + \frac{1}{2}\eta\left(\frac{\mu}{\eta}\right)^2 \quad \text{Éq. II - 63}$$

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{\eta} + \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{Éq. II - 64}$$

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{Éq. II - 65}$$

Le pouvoir électrophile sera défini comme la stabilisation énergétique dû au transfert de charge, c'est-à-dire, plus l'énergie de stabilisation est importante, plus le système est électrophile, de sorte qu'une mesure de l'électrophile d'un système peut être donnée par :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \text{Éq. II - 66}$$

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

#### IV.1.4. Indice de nucléophilie globale (N)

Il apparait que les concepts de nucléophilie et basicité sont reliés, le terme nucléophilie est généralement employé pour décrire des tendances dans les cinétiques de réactions et à quelle

=====  
 vitesse d'un nucléophile peut former une nouvelle liaison. La basicité quant à elle est reliée à la position d'équilibre d'un réactif avec un proton ou un autre acide [41].

Il y a eu beaucoup de tentatives importantes pour définir une quantité théorique comme indice de nucléophile intrinsèque. La première tentative est l'utilisation de l'inverse de l'électrophile globale  $\frac{1}{\omega}$  pour définir la nucléophilie globale d'un système.

La nucléophilie est une grandeur cinétique alors que la basicité est un concept thermodynamique. La différence est clairement établie du moment qu'on utilise des données cinétiques (vitesses de réactions) pour mesurer la nucléophilie et des données thermodynamique (affinité protonique ou énergie libre de Gibbs) pour déterminer la basicité. L'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [42] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile, ceci est vrai seulement pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes captodonneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [43]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophile. Très récemment, Domingo et al. [44] 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 [44] :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad \text{Éq. II - 67}$$

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

## IV.2. Grandeurs locales

Contrairement aux grandeurs globales, les grandeurs locales sont dépendantes de la position dans l'espace. Leurs valeurs sont différentes en chaque point du système qu'ils caractérisent. Ces descripteurs de réactivité sont appelés descripteurs locaux.

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur des indices globaux, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels les constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local. L'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur les 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 [45,46]. En revanche, dans le cas d'une liaison covalente avec transfert de charge entre les deux réactions, le meilleur indicateur est probablement la fonction de Fukui.

### IV.2.1. Fonctions de Fukui

La fonction de Fukui  $f_k$  [47], correspondant au site  $k$  d'une molécule, est définie comme la réponse de la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système lorsque le nombre d'électrons  $n$  change. On peut aussi définir la fonction de Fukui comme la réponse du potentiel chimique électronique  $\mu(r)$ , à la variation du potentiel externe  $v(r)$  :

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial n} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)} \right)_n \quad \text{Éq. II - 68}$$

La fonction de Fukui a la caractéristique d'être normalisée [48]. En effet, on déduit de l'équation

$$\int \rho(r) dr = n \quad \text{Éq. II - 69}$$

Que :

$$\int f(r) dr = 1 \quad \text{Éq. II - 70}$$

Il est généralement admis que cette fonction est positive [49]. Ainsi les valeurs numériques de la fonction de Fukui sont encadrées :

$$0 \leq f(r) \leq 1 \quad \text{Éq. II - 71}$$



Si les indices locaux tels qu'ils ont été définis jusqu'à présent, prennent une valeur différente en chaque point de l'espace, il peut être intéressant d'un point de vue pratique de pouvoir associer une valeur à chaque site réactionnel pour permettre une comparaison quantitative, même si cela implique forcément une perte d'information [50]. On parle alors d'indices condensés. Cela nécessite la définition d'un atome dans une molécule.

$$f_k^+[n, v] = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial n} \right)_{v(r)}^+ = \left( \frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)} \right)_n^+ \quad \text{Éq. II - 72}$$

$$f_k^-[n, v] = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial n} \right)_{v(r)}^- = \left( \frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)} \right)_n^- \quad \text{Éq. II - 73}$$

Des valeurs importantes de la fonction de Fukui indiquent les sites atomiques ou moléculaires les plus réactifs, c'est-à-dire où la variation de la densité électronique sera la plus importante lorsque le nombre d'électrons est modifié.

Comme il a été noté, La différentielle totale du potentiel chimique électronique est donnée par:

$$d\mu = \left( \frac{\partial \mu(r)}{\partial n} \right)_{v(r)} dn + \int \left( \frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)} \right)_n \delta v(r) dr = \eta dn + \int f(r) \delta v(r) dr \quad \text{Éq. II - 74}$$

Cette équation conduit à la conclusion suivante :

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

$$f_k^+[n, v] = p_k[n+1, v] - p_k[n, v] \approx \rho_{LUMO} \quad \text{Éq. II - 75}$$

$$f_k^-[n, v] = p_k[n, v] - p_k[n-1, v] \approx \rho_{HOMO} \quad \text{Éq. II - 76}$$

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

$$f_k^0[n, v] = \frac{1}{2}(f_k^+[n, v] + f_k^-[n, v]) = \frac{1}{2}(p_k[n+1, v] - p_k[n-1, v]) \quad \text{Éq. II - 77}$$

$$f_k^0[n, v] \approx \frac{1}{2}(\rho_{LUMO} + \rho_{HOMO}) \quad \text{Éq. II - 78}$$

Où  $p_k[n - 1, v]$ ,  $p_k[n, v]$  et  $p_k[n + 1, v]$  sont respectivement la population électronique de l'atome k dans le système cationique, neutre et anionique.

\* Quand une molécule accepte des électrons, les électrons tendent à aller au site qui possède la plus grande valeur de  $f_k^+$  parce que c'est à ce site que la molécule peut stabiliser les électrons additionnels. Par conséquent une molécule est susceptible de subir l'attaque nucléophile à ce site.

\* De même, une molécule est susceptible de subir l'attaque électrophile au site possédant la plus grande valeur de  $f_k^-$ , car c'est la région où le déplacement d'électron déstabilise moins la molécule.

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

#### IV.2.2. Définition et propriétés mathématiques du descripteur dual

Le descripteur dual de réactivité peut être défini :

- Soit comme la réponse des fonctions de Fukui à la variation du nombre d'électron du système.
- Soit comme la variation de la dureté système lorsque le potentiel externe change.

Il est important de noter 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 :

$$\Delta f(r) = \left( \frac{\partial f(r)}{\partial n} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \eta}{\partial v(r)} \right)_n \quad \text{Éq. II - 79}$$

$$\Delta f(r) = f_k^+[n, v] - f_k^-[n, v] = p_k[n + 1, v] - 2p_k[n, v] + p_k[n - 1, v] \quad \text{Éq. II - 80}$$

A partir des équations (II-78) et (II-80), on peut conclure les expressions suivantes :

$$f_k^+[n, v] = f_k^0[n, v] + \frac{1}{2} \Delta f(r) \quad \text{Éq. II - 81}$$

$$f_k^-[n, v] = f_k^0[n, v] - \frac{1}{2} \Delta f(r) \quad \text{Éq. II - 82}$$

Il apparaît que les fonctions de Fukui électrophiles et nucléophiles ont une partie commune  $f_k^0[n, v]$ , tandis que la partie différentielle est donnée par le descripteur dual  $\Delta f(r)$ . On peut donc considérer la fonction de Fukui radicalaire comme une référence à partir de laquelle le caractère électrophile ou nucléophile d'un site moléculaire peut être mesuré. Le comportement électrophile ou nucléophile d'un atome dans la molécule peut donc être caractérisé de manière alternative par le signe et l'amplitude de la fonction  $\Delta f(r)$ .

D'après l'équation (II.80), le descripteur dual est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui  $f_k^+$  et  $f_k^-$ . 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  $f_k^+ > f_k^-$ , c'est-à-dire, un site plus apte à recevoir de la densité électronique qu'à en céder, ou 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, c'est à dire 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.

#### IV.2.3. Nucléophilie ( $N_K$ ) et électrophilie locale ( $\omega_K$ )

Les indices statiques de nucléophilie locale ( $N_K$ ) [51] et d'électrophilie locale ( $\omega_K$ ) [52] sont des descripteurs fiables pour la prédiction de l'interaction électrophile-nucléophilie la plus favorisée, elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $\omega_K$ ) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $N_K$ ) de la molécule nucléophile pour la formation d'une liaison chimique entre deux atomes. Pour décrire le caractère électrophile d'un site réactif dans une molécule, le descripteur local de nucléophilie ( $N_K$ ) et d'électrophilie ( $\omega_K$ ) ont été proposés par Chattaraj [53] respectivement en fonction de  $f_k^-$  et  $f_k^+$ .

$$N_K = f_k^- N \quad \text{Éq. II - 83}$$

$$\omega_K = f_k^+ \omega \quad \text{Éq. II - 84}$$

Avec

$$N = \sum N_K \quad \text{Éq. II - 85}$$

$$\omega = \sum \omega_K \quad \text{Éq. II - 86}$$

Il a été trouvé que l'électrohilicité locale est le meilleur descripteur pour une analyse d'interaction électrophilie-nucléophilie

#### IV.2.4. Mollesse locale ( $S_K$ )

Yang et Parr [54] e 1985 ont défini la mollesse locale S comme suit :

$$S(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_v \quad \text{Éq. II - 87}$$

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

$$S(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial n} \right)_v \left( \frac{\partial n}{\partial \mu} \right)_v = f(r) \cdot S \quad \text{Éq. II - 88}$$

Les indices de mollesse locale S condensés en atome k est alors écrit :

$$S_k^- = f_k^- S \quad \text{Éq. II - 89}$$

$$S_k^+ = f_k^+ S \quad \text{Éq. II - 90}$$

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 donc idéal pour comparer la sélectivité de différentes molécules.

#### IV.2.5. Fonctions de Parr

En tenant compte des observations obtenues de l'analyse de la densité de spin atomique de Mullikan ASD (Atomic Spin Density) effectuée dans des réactions polaires [44,51,52], les

=====  
 fonctions de Parr ( $P_k^+, P_k^-$ ) obtenues par l'analyse ASD de l'anion radical et du cation radical des réactifs sont données par les équations (II-91) et (II-92) :

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \quad \text{Pour attaque électrophile} \quad \text{Éq. II - 91}$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \quad \text{Pour attaque nucléophile} \quad \text{Éq. II - 92}$$

Où  $\rho_s^{rc}(r)$  et  $\rho_s^{ra}(r)$  sont respectivement les ASD du cation radical et de l'anion radical. Chaque ASD condensé aux différents atomes du cation radical et de l'anion radical fournit les fonctions locales de Parr nucléophiles  $P_k^-$  et électrophiles  $P_k^+$  du système neutre. Ces fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles à portée de main, nous pouvons redéfinir les indices locaux d'électrophilie  $\omega_k$  et de nucléophilie  $N_k$  comme suit :

$$\omega_k = P_k^+ \omega \quad \text{Éq. II - 93}$$

$$N_k = P_k^- N \quad \text{Éq. II - 94}$$

Ces paramètres sont démontrés être des outils utiles dans l'étude de la régiosélectivité dans les réactions organiques.

## V. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases)

Un des reproches qui a été fait à Pearson à propos du principe HSAB est le manque d'une définition rigoureuse de la dureté et de la mollesse. Dans le cadre de la DFT, la dureté chimique est clairement définie selon l'équation (II-54) et une expression en est fournie par l'équation (II-43). La classification des acides et des bases dans la catégorie "dur" ou "mou" que permet cette définition est en accord avec le principe HSAB. De plus, il a été récemment montré par Ayers [55] que la dureté chimique, telle qu'elle est définie dans le cadre de la DFT, peut être reliée à la charge ( $q \propto \eta$ ), à la taille ( $r \propto \frac{1}{\eta}$ ) et à la polarisabilité ( $\alpha \propto \frac{1}{\eta^3}$ ) qui signifie la déformation du nuage électronique par l'effet d'un champ électrique, confirmant que l'utilisation de la DFT doit permettre de rationaliser le principe HSAB.

Différents arguments théoriques ont été apportés au fil du temps en faveur du principe HSAB [56, 57]. Grace aux travaux de P. W. Ayers qui ont été menés sur le sujet [58, 59], il semble que la démonstration la plus satisfaisante de l'existence d'un principe HSAB soit celle qui suit [56]. Lors de la formation d'un complexe acide-base, la variation d'énergie du système

totale peut être divisée en plusieurs contributions : celle due au transfert d'électron de la base vers l'acide ( $\Delta E_{el}$ ), celle due à l'interaction coulombienne entre la charge du site réactionnel de l'acide et la charge du site réactionnel de la base ( $\Delta E_{Coulomb}$ ), et enfin celle due à la polarisation mutuelle des deux partenaires (dispersion de London) ( $\Delta E_{dispersion}$ ).

$$\Delta E_{el} = -\frac{(\mu_B - \mu_A)^2}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad \text{Éq. II - 95}$$

$$\Delta E_{Coulomb} = \frac{q_A q_B}{(r_A + r_B)} \quad \text{Éq. II - 96}$$

$$\Delta E_{dispersion} = -\frac{3}{2} \frac{\epsilon_A \epsilon_B}{(\epsilon_A + \epsilon_B)} \frac{\alpha_A \alpha_B}{(r_A + r_B)^6} = -\frac{3}{2} \frac{\eta_A \eta_B}{(\eta_A + \eta_B)} \frac{\alpha_A \alpha_B}{(r_A + r_B)^6} \quad \text{Éq. II - 97}$$

Il apparait clairement que la contribution due au transfert de charge sera d'autant plus stabilisante que les deux partenaires seront mous, et que la contribution due à l'interaction coulombienne sera d'autant plus stabilisante que les deux partenaires seront durs. La contribution due à la polarisation est plus difficile à interpréter.

A partir des expressions qui donnent la dépendance de la charge, de la taille et de la polarisabilité avec la dureté, on peut formuler une classification des acides (Durs/Mous) et des bases (Durs et Molles) sur le tableau II.1 :

**Tableau II. 1.** Classification des acides (Durs/Mous) et les bases (Durs et Molles)

Principe HSAB	Dur	Mou
<b>Acide</b>	- Charge positive prononcée.	-Faible charge positive
	- Petite taille.	-Grande taille
	- Non polarisable.	-Haute polarisabilité
	-Pas d'électrons célibataire dans la couche de valence (donc pas d'électrons facilement excitables)	- Possède souvent des doublets électroniques dans la couche de valence

---

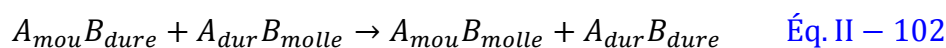
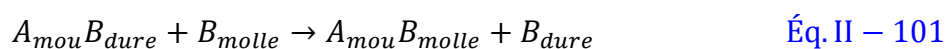
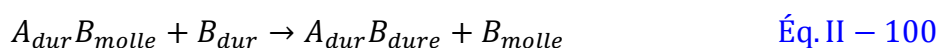
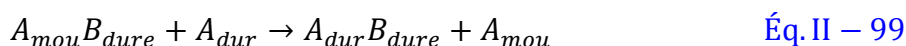


---

	- Faible polarisabilité	- Grande polarisabilité
	- Grande électronégativité	- Faible électronégativité
<b>Base</b>	-Difficile à oxydé	-Facilement oxydable
	-Associé avec des orbitales vides	-Associé avec des orbitales
	ayant des énergies élevées et donc	vides basses
	inaccessibles.	

---

En se basant sur cette classification, Pearson [60] a formulé son principe HSAB (hard and soft acids and bases) comme suit :



La préférence d'un complexe dur-dur par rapport à un complexe dur-mou du point de vue du transfert de charge, et la préférence d'un complexe mou-mou par rapport à un complexe dur-mou du point de vue interaction électrostatique entrent en synergie lors de la réaction de double échange (l'équation (II-102)) pour faire que cette dernière soit fortement exothermique, en parfait accord avec le principe HSAB. Au contraire, la préférence d'un complexe dur-mou par rapport à un complexe dur-dur du point de vue du transfert de charge entre en compétition avec la préférence d'un complexe dur-dur par rapport à un complexe dur-mou du point de vue interaction électrostatique lors des réactions de simple échange (les équations (II-99) et (II-100)). C'est l'effet qui a la plus forte contribution qui induit l'accord ou non avec le principe HSAB, ainsi que la contribution de la polarisation. La même compétition entre en jeu pour les réactions de simple échange (les équations (II-98) et (II-101)), à ceci près que du point de vue transfert de charge, un complexe mou-mou est préférable à un complexe mou-dur, alors que du point de vue interaction électrostatique un complexe mou-dur est préférable à un complexe

mou-mou. Ceci explique le fait qu'il soit plus fréquent de trouver des exceptions au principe HSAB lors de réactions de simple échange que lors de réactions à double échange.

## VI. Profils de la réaction

Parallèlement à l'évaluation des descripteurs de réactivité en début de réaction, il peut également être intéressant de tracer l'évolution des indices au cours de la réaction, afin d'étudier certaines lois de comportement. On parle alors de profils de réaction. Le chemin de réaction le long duquel l'étude est généralement menée est un chemin d'énergie minimum, telle que la coordonnée de réaction associée est appelée coordonnée intrinsèque de réaction IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [61,62].

### VI.1. Principes de la réactivité

Suite à la proposition d'un Principe de Dureté Maximale (PMH) par Pearson [63,64] en 1987, trois questions liées à l'évolution de la dureté au cours d'un processus chimique ont été étudiées :

- La dureté est-elle minimale à l'état de transition ? [65-67]
- Lorsque le produit de la réaction est plus stable que le réactif, est-il aussi plus dur ? (et inversement) [68].
- Lorsque plusieurs chemins réactionnels sont en compétition pour conduire aux mêmes produits à partir des mêmes réactifs, le chemin préférentiel est-il celui pour lequel l'état de transition est le moins dur ? [69].

On trouve de nombreux exemples où il semble que l'on puisse répondre positivement à ces trois questions. Il semble même qu'il s'agisse là d'un principe de réactivité plus général que le domaine de validité restreint imposé par la démonstration de Parr et Chattaraj [70]. En effet, on peut trouver de nombreux exemples de processus chimiques pour lesquels le principe de dureté maximum semble être valable sans pour autant que le potentiel chimique ne soit constant, et encore moins le potentiel externe [71-73]. Parallèlement, on peut citer des cas pour lesquels le principe de dureté maximum n'est pas suivi [74,75]. Or il en est un pour lequel les potentiels chimique et externe restent sensiblement constants au cours de la déformation étudiée, le principe de dureté maximum de Pearson conserve donc un certain caractère énigmatique. Le lien qui existe entre dureté et d'autres indices de réactivité [76], le principe de dureté maximum



se présente parfois dans la littérature sous une forme légèrement différente. C'est le cas par exemple du « Principe de Polarisabilité Minimum » [77,78].

De plus, depuis très récemment, un nouveau principe de réactivité est étudié par certains auteurs [79]. Il s'agit du « Principe d'Electrophile Minimum » [53]. Selon ce principe de réactivité, les atomes d'un système moléculaire s'arrangent entre eux de façon à atteindre un minimum de leur indice global d'électrophile  $\omega$ . Il n'y a pas encore de démonstration rigoureuse de ce principe de réactivité [80]. Néanmoins, compte-tenu de la définition de l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , à potentiel chimique  $\mu$  constant, la dureté  $\eta$  est maximale lorsque  $\omega$  est minimal [81]. Par extrapolation, au cours d'un processus chimique, on peut observer au voisinage de l'état de transition un maximum du pouvoir électrophile global.

## VI.2. Force de réaction

En 1999, A.Toro-Labbe a introduit la force de réaction [82,83] pour analyser le déroulement d'une réaction chimique. Par analogie avec la notion de force en mécanique newtonienne, la force de réaction  $F$  d'une étape élémentaire est définie comme l'opposée de la dérivée première de l'énergie potentielle  $E_{elec}$  du système moléculaire par rapport à la coordonnée intrinsèque  $\xi$  de la réaction :

$$F(\xi) = -\frac{dE_{elec}}{d\xi} \quad \text{Éq. II - 103}$$

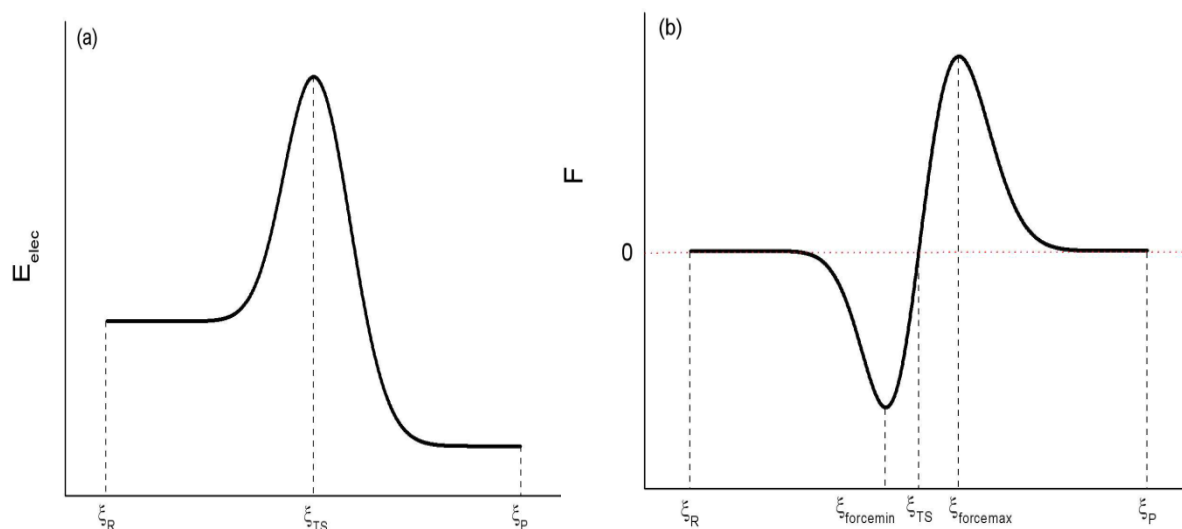
Où  $E_{elec}$  est l'énergie électronique du système dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer. Cette grandeur rassemble l'ensemble des forces agissant sur le système moléculaire au cours d'une réaction chimique pour conduire à la transformation des réactants en produits.

Le profil de force de réaction d'une étape élémentaire possède certaines caractéristiques qui sont communes à toutes les réactions élémentaires. Pour cette raison, on parle parfois de profil « universel ». Ainsi :

- La force de réaction est négative pendant la phase d'activation de la réaction et positive pendant la phase de relaxation.
- Le profil de force de réaction s'annule au(x) réactant(s) ( $\xi_R$ ), à l'état de transition ( $\xi_{TS}$ ) et au(x) produit(s) ( $\xi_P$ ).

- Le profil de force de réaction passe par un minimum pendant la phase d'activation ( $\xi_{Forcemin}$ ) et par un maximum pendant la phase de relaxation ( $\xi_{Forcemax}$ ).

Ces caractéristiques sont mises en évidence sur la Figure II.5.



**Figure II.5.** Profils universels de l'énergie potentielle (a) et de la force de réaction (b) pour une réaction élémentaire

Les trois zéros ( $\xi_R$ ,  $\xi_{TS}$ ,  $\xi_P$ ) et les deux extrema ( $\xi_{Forcemin}$ ;  $\xi_{Forcemax}$ ) du profil de la force de réaction permettent de définir quatre zones le long du chemin de réaction. Diverses études semblent indiquées qu'elles correspondent à différents types de processus mis en jeu [84-86]. Ainsi, l'essentiel du transfert électronique nécessaire à la transformation du ou des réactif(s) en produit(s) a lieu entre  $\xi_{Forcemin}$  et  $\xi_{Forcemax}$ . Entre  $\xi_R$  et  $\xi_{Forcemin}$  s'opère un réarrangement structural visant à faciliter le futur transfert électronique tandis qu'entre  $\xi_{Forcemax}$  et  $\xi_P$ ) s'opère également un réarrangement structural, correspondant à une relaxation du système. L'énergie d'activation de la réaction élémentaire étudiée est donnée par l'intégrale [85]:

$$E_a = - \int_{\xi_R}^{\xi_{TS}} F(\xi) d\xi \quad \text{Éq. II - 104}$$

Ainsi, la comparaison des intégrales (II-105) et (II-106) permet de déterminer le profil qui contribue majoritairement à l'énergie d'activation nécessaire à la réaction étudiée (du réarrangement structural préparatoire ou du transfert électronique) [87].

$$E_{a,1} = - \int_{\xi_R}^{\xi_{Forcemin}} F(\xi) d\xi \quad \text{Éq. II - 105}$$

$$E_{a,2} = - \int_{\xi_{Forcemin}}^{\xi_{TS}} F(\xi) d\xi \quad \text{Éq. II - 106}$$

Ainsi, de par sa capacité à diviser naturellement le chemin de réaction en plusieurs zones, la force de réaction est un outil très utile pour l'analyse du déroulement d'une réaction élémentaire et des profils de réaction de grandeurs telles que le potentiel chimique, la dureté chimique ou encore l'indice global d'électrophile.

## VII. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition

### VII.1. Règle de Houk

#### VII.1.1. Principe

En 1973, Houk [88] a donné des généralités sur les énergies et les coefficients des orbitales frontières de plusieurs classes de diènes et diénophiles, basées sur des quantités expérimentales plutôt que calculées. Ces généralités révèlent l'origine de la régiosélectivité et la réactivité des cycloadditions avec des mécanismes concertés ou non concertés.

La cycloaddition de deux réactifs dissymétriques peut donner deux adduits possibles résultant respectivement de la cycloaddition (ou l'orientation) "tête-à-tête" et la cycloaddition "tête-à-queue". Dans la plupart des cas, ces produits sont obtenus en quantités inégales et l'orientation préférentielle ne peut être expliquée ni par des effets stériques ni par des effets électroniques.

La formation du produit majoritaire est expliquée par la règle suivante : «*le produit majoritaire s'obtient en liant les plus gros lobes (coefficients des orbitales atomiques) des orbitales frontières les plus proches*». Cette règle est appelée la règle de régiosélectivité [34].

#### VII.1.2. Critiques de la règle de Houk

Il est bien connu que la fonction d'état  $\Psi$  n'a pas de signification physique (n'est pas mesurable). De même, les coefficients des orbitales moléculaires HOMO et LUMO n'ont pas

une signification physique. Donc, ces coefficients ne peuvent pas être utilisés pour exprimer la polarité des atomes d'une molécule. C'est-à-dire le site le plus nucléophile (-) et le site le plus électrophile (+). Par conséquent, la formation de la liaison chimique ne peut pas être prédite par les coefficients HOMO/LUMO comme stipule la règle de Houk.

## VII.2. Règle de Gazquez et Mendez

### VII.2.1. Principe

Gazquez et Mendez [89] ont proposé une version locale du principe bien connu HSAB qui essentiellement indique que l'interaction entre la molécule A et B est favorisée quand elles interagissent à travers les atomes ayant des mollesses égales ou voisines. Pour expliquer cette régiosélectivité, les deux réactifs sont classés comme nucléophile ou électrophile et alors le principe local HSAB a été appliqué.

Pour commencer de l'idée que les softnesses des atomes réagissant réciproquement devraient être aussi proches que possible, une quantité a été définie pour la régiosélectivité qui pourrait être une mesure de prédominance d'une approche sur l'autre. Quand les atomes i et j d'une molécule A (nucléophile) est impliqué dans la formation d'un cycloaddition avec les atomes k et l d'une autre molécule B (électrophile), on peut définir l'équation suivante [90] comme une mesure de régiosélectivité.

$$\Delta S_{ij}^{kl} = (s_i^- - s_k^+)^2 + (s_j^- - s_l^+)^2 \quad \text{Éq. II - 107}$$

Les  $s_{i,j}$  sont le type approprié de softnesses atomiques (si le  $s_i$  et  $s_j$  sont alors des électrophiles lors le  $s_k$  et  $s_l$  sont évidemment des nucléophiles) [91], la réaction qui est associée à une faible valeur de  $\Delta S_{ij}^{kl}$  sera la préférée.

### VII.2.2. Critique de la règle de Gazquez-Mendez

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

### VII.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices $\omega_k$ et $N_k$

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [92] la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $\omega_k$ ) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k$ ) de la molécule nucléophile et le transfert électronique aura lieu du système possédant la plus petite valeur de  $\omega$  vers le système possédant la plus grande valeur de  $\omega$ .

### VIII. Conclusion

Durant ce chapitre nous avons présenté et détaillé les théories les plus répandues en chimie quantique, théorie des orbitales moléculaires frontières, théorie des états de transition et la théorie de la fonctionnelle de la densité qui permet 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 et globaux ont trouvé une définition mathématique précise et souvent une signification physique. Finalement, des principes, par exemple celui des acides durs et mous ou bien le principe de la dureté maximum ainsi le modèle polaire de Domingo, ont pu être démontrés et une justification théorique a pu être fournie.

## Références bibliographiques

- [1] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu., *J. Chem. Phys.*, 20, 722 (1952).
- [2] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu., *J. Chem. Phys.*, 22, 1433 (1954).
- [3] G. Klopman., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 223 (1968).
- [4] L. Salem., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 543 (1968).
- [5] R. G. Parr, W. Yang., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 46, 701(1995).
- [6] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker., *Chem. Rev.*, 103, 1793 (2003).
- [7] H. Chermette., *J. Comp. Chem.*, 20, 129 (1999).
- [8] G. S. Hammond., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 334 (1955).
- [9] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata., *J. Chem. Phys.*, 27, 1247 (1957).
- [10] K. Fukui., *Springer-Verlag Berlin, Heidelberg*, (1975).
- [11] M. J. S. Dewar., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 59, 301(1989).
- [12] P. Muller., *Pure & Appl. Chem*, 66, 1077 (1994).
- [13] J. Keith. Laidler., *Pure & Appl. Chem*, 68, 149 (1996).
- [14] J. J. Hood., *Phil. Mag.* 6, 371(1878).
- [15] J. J. Hood., *Phil. Mag.* 20, 323 (1885).
- [16] S. Arrhenius., *Z. Phys. Chem*, 4, 226 (1889).
- [17] J. H. Van't Hoff, F. Muller and Company, *Amsterdam*, (1884).
- [18] I. N. Levine., *Fifth Edition, Prentice-Hall*, (2000).
- [19] M. E. Tuckerman., *J. Phys.: Condens. Matter*, 14, R1297 (2002).

- [20] H. Eyring., *J. Chem. Phys*, 3, 107 (1935).
- [21] M. G. Evans, M. Polanyi., *Trans. Faraday Soc*, 31,875 (1935).
- [22] H. Eyring., *Chem. Rev*, 17, 65 (1935).
- [23] H. Eyring, M. Polanyi., *J. Phys, Chem*, 12, 279 (1931).
- [24] M. H. Back, K. J. Laidler, Eds., *Pergamon: Oxford*, (1967).
- [25] D. G. Truhlar, B. C. Garrett, S. J. Klippenstein., *J. Phys. Chem*, 100, 12771(1996).
- [26] E. Wigner., *Trans. Faraday Soc*, 34, 29 (1938).
- [27] K. J. Laidler., *McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc*, (1969).
- [28] R. F. Nalewajski, R. G. Parr., *J. Chem. Phys*, 77, 399 (1982).
- [29] P. Hohenberg, W. Kohn., *Phys. Rev*, 136, B864 (1964).
- [30] G. N. Lewis., *The chemical catalog Co* (1923).
- [31] P. W. Ayers, R. G. Parr., *J. Am. Chem. Soc*, 122, 2010 (2000).
- [32] P. W. Ayers, R. G. Parr., *J. Am. Chem. Soc*, 123, 2007 (2001).
- [33] R. T. Sanderson, *Science*, 114, 670 (1951).
- [34] R. G. Pearson., *J. Am, Chem. Soc*, 85, 3533 (1963).
- [35] R. G. Pearson., *J. Chem. Educ*, 45, 581 (1968).
- [36] R. G. Pearson., *J. Am. Chem. Soc*, 105, 7512 (1983).
- [37] P. A. M. Dirac., *Proc. Cambridge Phips. Soc*, 26, 376 (1930).
- [38] J. E. Hyheey., *J. Chem.Phys*, 69, 3284 (1965).
- [39] P. Politzer., *J. Chem. Phys*. 86, 1072 (1987).

- [40] R. G. Parr, W. Wang., *Oxford University Press: Oxford*, (1989).
- [41] F.A. Carey, R.J. Sundberg., *Springer Science Business Media*, LLC, New York, USA, (1990).
- [42] L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras., *Tetrahedron*, 58, 4417 (2002).
- [43] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez., *J. Org. Chem*, 73, 4615 (2008).
- [44] L. R. Domingo, M. Duque-Norena, E. Chamorro., *J. Mol. Struct.*, 895, 86 (2009).
- [45] G. Klopman., *J. Am. Chem. Soc*, 86, 4550 (1964).
- [46] J. Merlin, F. Aparicio. V.Subramanian, M. Galvan, P. K. Chattaraj., *J. Phys. Chem. A*, 108, 2487 (2004).
- [47] R. G. Parr, W. Yang., *J. Am. Chem. Soc*, 106, 4049 (1984).
- [48] P. W. Ayers, M. Levy., *Theo. Chem. Acc.* 103, 353 (2000).
- [49] R. K.; Roy, S. Pal, K. Hirao., *J. Chem. Phys.* 110, 836 (1999).
- [50] W. Yang, W. J. Mortier., *J. Am. Chem. Soc*, 108, 5708 (1986).
- [51] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras., *J. Phys. Chem. A*, 106, 6871(2002).
- [52] P. Pérez, L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 895, 86 (2009).
- [53] E. Chamorro, P. K.Chattaraj, P. Fuentealba., *J. Phys. Chem. A*, 107, 7068 (2003).
- [54] W. Yang, R. G. Parr., *Proc. Natl. Acad. Sci*, U.S.A, 82, 6723 (1985).
- [55] P. W. Ayers., *Faraday Discussions*, 135, 161(2007).
- [56] P. K. Chattaraj, H. Lee, R. G. Parr., *J. Am. Chem. Soc*, 113, 1855 (1991).
- [57] J. L. Gazquez., *J. Phys. Chem. A*, 101, 4657 (1997).



- [58] P. W. Ayers., *J. Chem. Phys*, 122, 141102 (2005).
- [59] P. W. Ayers, R. G. Parr, R. G. Pearson., *J. Chem. Phys*, 124, 194107 (2006).
- [60] Pearson, R. G., *Wiley-VCH, Weinheim*, (1997).
- [61] K. Fukui., *Acc. Chem. Re.*, 14, 363 (1981).
- [62] C. Gonzalez, H. B. Schlegel., *J. Phys. Chem*, 94, 5523 (1990).
- [63] R. G. Pearson., *J. Chem.Educ*, 64, 561(1987).
- [64] R. G. Pearson., *Acc. Chem. Res*, 26, 250 (1993).
- [65] S. Gutierrez-Oliva, J. R. Letelier, A. Toro-Labbe., *Mol. Phys*, 96, 61(1999).
- [66] P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi., *J. Phys. Chem*, 98, 9143 (1994).
- [67] T. Kar, S. Scheiner., *J. Phys. Chem*, 99, 8121 (1995).
- [68] M. Sola, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 103, 8847 (1999).
- [69] P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, B. Gomez R. Contreras., *J. Am. Chem. Soc*, 122, 348 (2000).
- [70] R. G. Parr, P. K. Chattaraj., *J. Am. Chem. Soc*, 113, 1854 (1991).
- [71] G. I. Cardenas-Jiron, J. Lahsen, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem*, 99, 5325 (1995).
- [72] G. I. Cardenas-Jiron, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem*, 99, 12730 (1995).
- [73] G. I. Cardenas-Jiron, S. Gutierrez-Oliva, J. Melin, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 101, 4621(1997).
- [74] T. Kar, S. Scheiner, A. B. Sannigrahi., *J. Phys. Chem. A*, 102, 5967 (1998).
- [75] E. Sicilia, N. Russo, T. Mineva., *J. Phys. Chem. A*, 105, 442 (2001).
- [76] T. K. Ghanty, S. K. Ghosh., *J. Phys. Chem*, 97, 4951(1993).
- [77] T. K. Ghanty, S. K. Ghosh., *J. Phys. Chem*, 100, 12295 (1996).

- [78] P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, P. Jaque, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 103, 9307 (1999).
- [79] S. Noorizadeh, H. Maihami., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 763, 133 (2006).
- [80] C. Morell, V. Labet, A. Grand, H. Chermette., *Phys. Chem*, 11, 3417 (2009).
- [81] P. Chaquin., *Chem. Phys. Lett*, 458, 231 (2008).
- [82] A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 103, 4398 (1999).
- [83] A. Toro-Labbe, S. Gutierrez-Oliva, J. S. Murray et P. Politzer., *Mol. Phys*, 105, 2619 (2007).
- [84] P. Jaque, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 104, 995 (2000).
- [85] B. Herrera, A. Toro-Labbe., *J. Chem. Phys*, 121, 7096 (2004).
- [86] A. Toro-Labbe, S. Gutierrez-Oliva, M. C. Concha, J. S. Murray, P. Politzer., *J. Chem. Phys*, 121, 4570 (2004).
- [87] E. Rincon, P. Jaque, A. Toro-Labbe., *J. Phys. Chem. A*, 110, 9478 (2006).
- [88] K. N. Houk., *J. Am. Chem. Soc*, 95, 4092 (1973).
- [89] J.L. Gazquez, F.J. Mendez., *J. Am. Chem. Soc*, 116, 9298 (1994).
- [90] J.L. Gazquez, A. Martinez, F. Mendez., *J. Phys. Chem*, 97, 4059 (1993).
- [91] A.K. Chandra, M.T. Nguyen., *Int. J. Mol. Sci*, 3, 310 (2002).
- [92] L. R. Domingo, J. A. Saez., *Org. Biomol. Chem*, 7, 3576 (2009).

### *Chapitre III*

*Etude spéculative de substitution  
électrophile aromatique du thymol, du  
carvacrol et d'isocadalène : Cas de  
nitration et d'acylation*

## I. Introduction

La substitution électrophile aromatique (SEAr) est une réaction chimique, au cours de laquelle un atome d'hydrogène, fixé à un cycle aromatique, est substitué par un groupement électrophile (E) selon les séquences présentées dans la figure III.1:

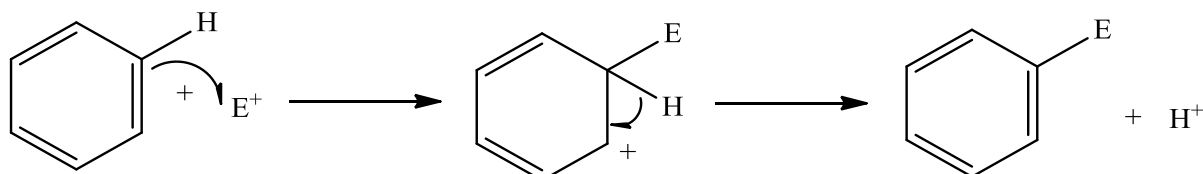
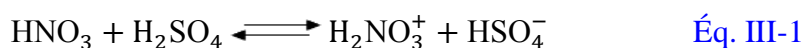


Figure III. 1. Principe de la réaction de substitution électrophile aromatique

Parmi les plus importantes substitutions électrophiles aromatiques on trouve, la nitration et l'acylation, ces deux réactions ont une grande importance industrielle pour la fabrication d'intermédiaires utilisés dans la production des produits pharmaceutiques [1,2], insecticides, parfums [3] ou autres produits de la chimie fine.

La nitration aromatique est une SEAr particulière au cours de laquelle un atome d'hydrogène lié à un atome de carbone du cycle aromatique est substitué par un groupement nitro ( $-NO_2$ ) pour former du nitrobenzène. L'électrophile utilisé pour la substitution est  $NO_2^+$  (Ion nitronium), sa formation passe par la protonation de de l'acide nitrique ( $HNO_3$ ) à l'aide d'un acide fort tel que l'acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ) suivant les séquences réactionnelles exprimées par les équations Éq. III-1 et Éq. III-2 :



Alors que, l'acylation aromatique est une substitution électrophile permet d'obtenir une cétone aromatique, dans laquelle un hydrogène du cycle aromatique est remplacé par un cation acyle pour former des produits acylés. Les agents acylants peuvent être des halogénures d'acyle, des anhydrides d'acide, des acides carboxyliques ou des esters. Généralement un acide de Lewis ( $AlCl_3$ ) est utilisé en tant que catalyseur.

Ce présent chapitre est divisé en deux parties, la première est consacrée au mécanisme de la sélectivité de nitration du thymol et du carvacrol par l'utilisation de l'agent de nitration  $\text{NO}_2^+$ . La deuxième partie sert à comprendre le mécanisme de la régiosélectivité d'acylation d'isocadalène suivi par une étude computationnelle de la réaction de nitration des produits obtenus lors de cette acylation.

Ce travail agit comme un outil important pour les chimistes médicaux pour créer et développer un nouveau composé possédant le thymol, le carvacrol et l'isocadalène comme précurseurs de départ, qui pourraient être des meilleurs pharmacophores en termes d'efficacité pour la découverte de nouveaux médicaments. La régio et la stéréosélectivité sont étudiées à l'aide des calculs théoriques basés sur plusieurs approches de la chimie quantique, dont l'objectif est de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivité et aussi pouvoir les contrôler. Notamment, la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [4] est très efficace pour comprendre la régiosélectivité des réactions organiques à travers l'étude du recouvrement entre l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile.

D'autre part, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) conceptuelle [5,6] dont la variable de base est la densité électronique, présente l'avantage de rationaliser la réactivité chimique à l'aide d'une observable quantique, avait été développée et utilisé pour expliquer le comportement des espèces chimiques, les structures et les énergies des états de transition. L'approche de la réactivité chimique à l'aide des outils développés par la méthode DFT a été très fructueuse des points de vue théorique et pratique.

Récemment, Domingo et all. [7] qui ont proposé des indices globaux et locaux de nucléophilie et d'électrophilie, ont prouvé que ces nouveaux descripteurs fournissent un bon moyen pour rationaliser les effets des substituants sur des réactions de SEAr de composés aromatiques. Notre objectif dans cette application est de mettre en évidence la fiabilité de ces nouveaux indices pour la prédiction des réactivités et des régiosélectivités relatives aux réactions de nitration du thymol et du carvacrol et d'acylation d'isocadalène.

## II. Détails des calculs

Les calculs ont été effectués à l'aide de la série des programmes Gaussian 09W [8]. Toutes les molécules ont été totalement optimisées par la méthode DFT B3LYP [9] avec la base d'orbitales 6-311+G(d,p) [10]. Les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour les calculs des indices locaux ont été maintenus à la même géométrie que les systèmes neutres. Les populations électroniques ont été calculées à l'aide des analyses de populations MPA (Mulliken Population Analysis) [11], et également par NPA (Natural Population Analysis) [12].

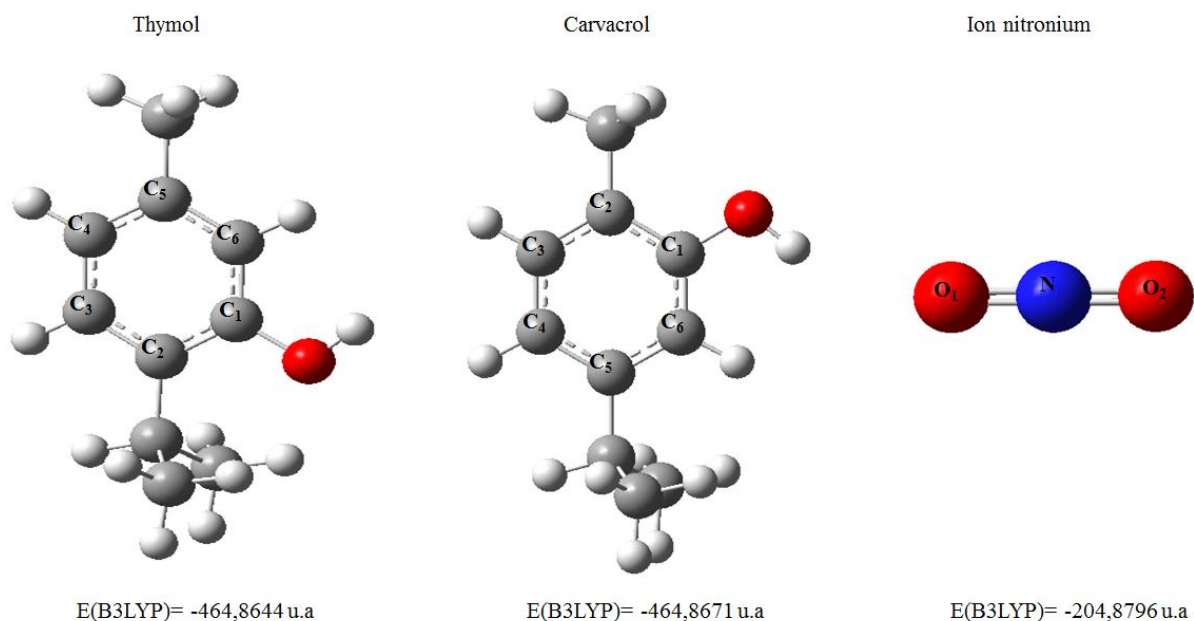
La localisation des états de transition obtenues par la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. Les valeurs des enthalpies, des entropies et des énergies libres ont été calculées par la thermodynamique statistique à l'état standard [11].

## III. Résultats et discussions

### III.1. Etude théorique du mécanisme de la sélectivité de la nitration du thymol et du carvacrol

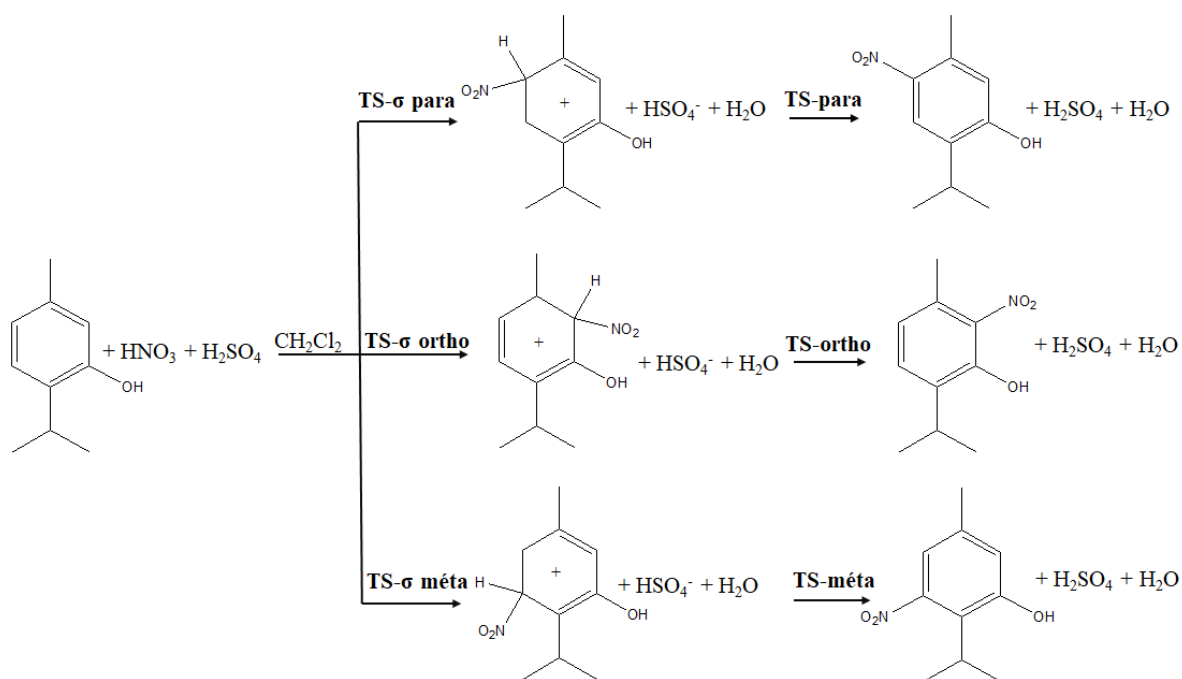
#### III.1.1. Etude conformationnelle des réactifs

Avant d'entamer l'étude du mécanisme de réaction de nitration du thymol et du carvacrol par l'ion  $\text{NO}_2^+$ , il est intéressant de faire une étude conformationnelle par l'optimisation des réactifs à l'état fondamental. La figure III.2 présente les structures et les énergies des conformères les plus stables du thymol, du carvacrol et de l'ion nitronium optimisés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) [10].



**Figure III. 2.** Structures et énergies des conformères les plus stables optimisés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

En raison de l'existence de trois sites non substitués sur le noyau aromatique du thymol et du carvacrol, notés (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub>), la réaction de nitration de ces molécules conduit à trois isomères, suivant la régiosélectivité. Les figures III.3 et III.4 présentent les chemins réactionnels, les structures des états de transition et des produits finaux de la nitration du thymol et du carvacrol respectivement.



**Figure III. 3.** Séquences de la réaction de nitration du thymol

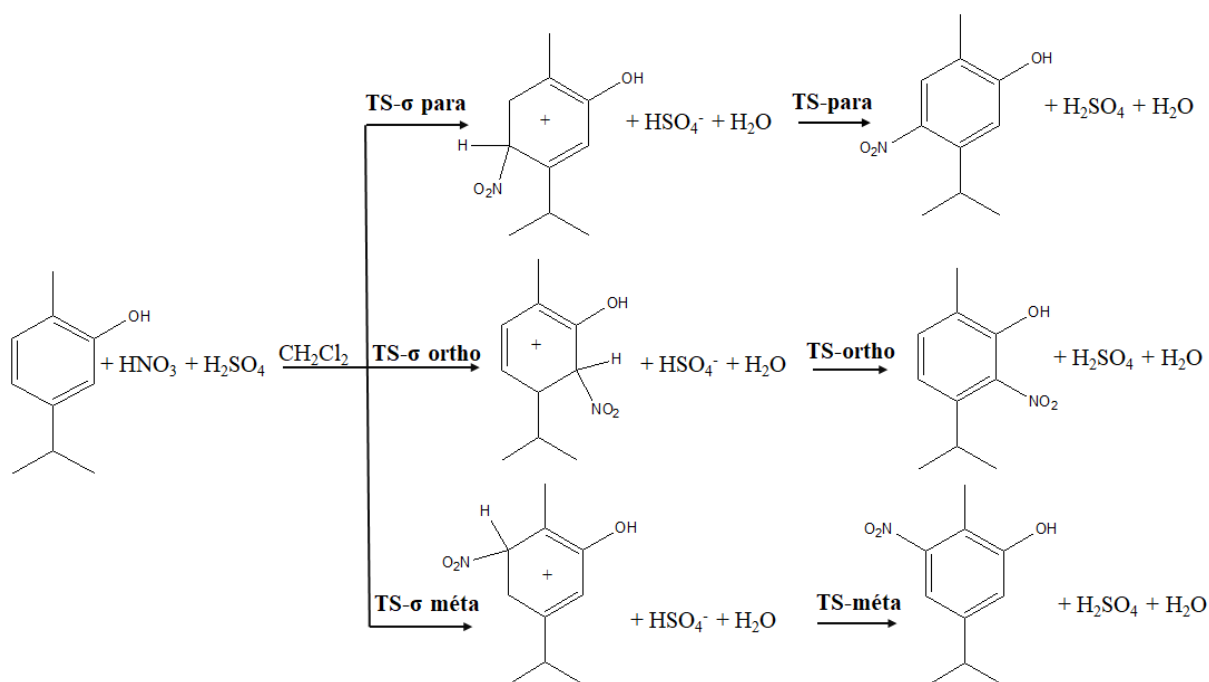


Figure III. 4. Chemins réactionnels de la réaction de nitration du carvacrol

### III.1.2. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs

La stabilisation d'un système au cours d'une réaction entre deux partenaires est due au fait que l'orbitale moléculaire la plus haute occupée du nucléophile interagit avec l'orbitale moléculaire la plus basse vacante de l'électrophile, permettant ainsi le transfert partiel de charge ( $\Delta N$ ) entre les deux réactifs.

Les dérivées premières et secondes de l'énergie dans la théorie de la fonctionnelle de la densité constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques appelés indices globaux de réactivité, à savoir le potentiel chimique électronique  $\mu$  [13], la dureté  $\eta$  [13,14], l'indice global d'électrophilie  $\omega$  [15], l'indice global de nucléophilie  $N$  [16] et la mollesse  $S$ . Ces indices constituent un outil efficace pour analyser et prédire le caractère polaire, peu polaire ou non polaire des réactions organiques. Les valeurs des indices globaux de réactivité calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) pour le thymol, le carvacrol et l'ion nitronium sont reportées dans le tableau III.1 :



**Tableau III. 1.** Potentiel chimique électronique  $\mu$ , dureté  $\eta$ , indice global d'électrophilie  $\omega$ , indice global de nucléophilie N et mollesse S calculés en (eV)

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	N	S	$\Delta N_{\max}$
<b>NO<sub>2</sub><sup>+</sup></b>	-10,9695	6,0178	9,9980	-4,8371	0,0830	1,8228
<b>Thymol</b>	-3,3513	5,7182	0,9820	2,9309	0,0874	0,5860
<b>Carvacrol</b>	-3,3217	5,7726	0,9556	2,9333	0,0866	0,5754

La deuxième et la cinquième colonne du tableau III.1 montrent que l'indice global de nucléophilie et le potentiel chimique ( $N=2,9309/2,9333$  eV et  $\mu=-3,3513/-3,3217$ eV) respectivement pour le thymol et le carvacrol et leurs indices globaux d'électrophilites sont respectivement de l'ordre de 0,9820 et 0,9556 eV, tandis que l'ion nitronium porte les valeurs suivantes : ( $N = -4,8371$ ,  $\mu = -10,9695$ ,  $\omega= 9,9980$  eV). La comparaison entre ces résultats indique que les deux isomères se comportent comme des nucléophiles alors que NO<sub>2</sub><sup>+</sup> agit comme un électrophile. Par conséquent, le transfert de charge a lieu du thymol et du carvacrol vers le cation NO<sub>2</sub><sup>+</sup>.

La prédiction de caractère électrophile/nucléophile est bien confirmé également par la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [4]. Lorsque le thymol/carvacrol et l'ion nitronium s'approchent, différentes interactions se développent entre les orbitales moléculaires (OM) de ces deux réactifs selon l'énergie d'interaction qui s'écrit comme la somme de deux termes, à savoir un terme *d'interaction électrostatique* lié à la distribution de charges au sein des deux réactifs en créant une énergie qui peut être déstabilisante ou stabilisante. Un terme de perturbation produisant une énergie déstabilisante créée par *la répulsion stérique*, traduite par les orbitales moléculaires occupées, et une énergie stabilisante due à l'interaction des orbitales moléculaires occupées HOMO du thymol/carvacrol et les orbitales moléculaires vacantes LUMO de l'ion nitronium permettant ainsi un transfert de charge partiel du nucléophile vers l'électrophile. La figure III.5 présente la différence d'énergie entre les orbitales moléculaires frontières HOMO/LUMO des réactifs déterminée au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).

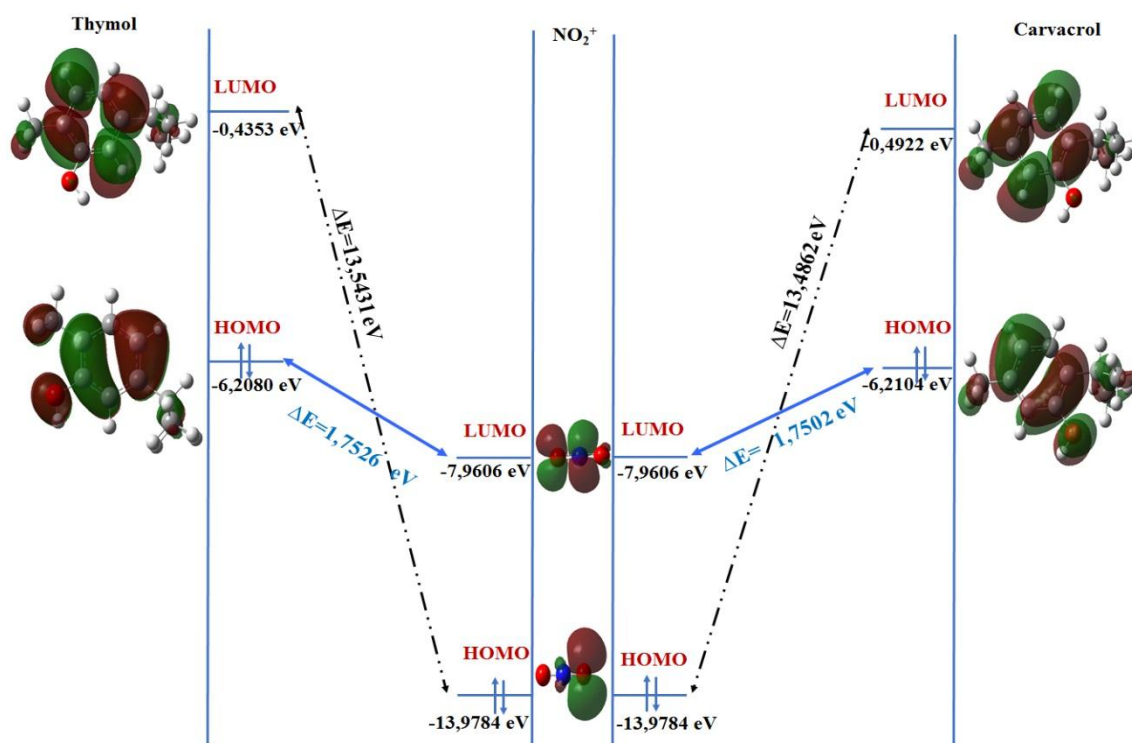


Figure III. 5. Gap énergétique entre HOMO des nucléophiles et LUMO de l'électrophile

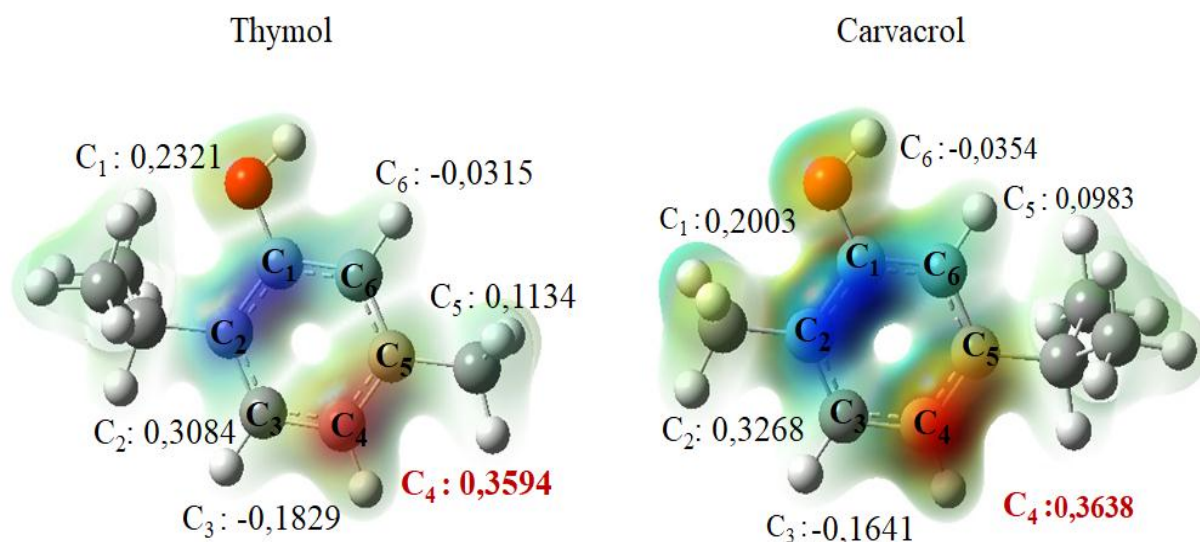
La nitration du thymol et du carvacrol est réalisée selon une demande d'électron normale (DEN). En effet, l'écart d'énergie correspondant à la combinaison HOMO (thymol, carvacrol)/LUMO (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) (respectivement, ΔE=1,7526 et 1,7502 eV) sont inférieurs à celui qui correspondent à la combinaison HOMO (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>)/LUMO (thymol, carvacrol) (respectivement, ΔE=13,5431 et 13,4862 eV); ce qui montre que les deux isomères se comportent comme des donneurs d'électrons et le NO<sub>2</sub><sup>+</sup> agit comme un accepteur d'électrons. Ces résultats ont confirmé la nucléophilie du thymol et du carvacrol et l'électrophilie de l'ion nitronium.

### III.1.3. Prédiction de la régiosélectivité

Le thymol et le carvacrol jouent le rôle des nucléophiles dans la réaction de substitution électrophile aromatique étudiée, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels ont la même capacité à céder des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir nucléophile local. Les indices de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de la densité jouent un rôle important pour expliquer la régiosélectivité observée. Ils constituent un outil fiable pour l'étude de la réactivité chimique, car ils expriment la variation de la densité électronique des différents sites lors du passage de la molécule de l'état initial à l'état final.

Récemment, Domingo et al. [17] ont proposé les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  et nucléophiles  $P_k^-$ , fonctions dérivées des changements de la densité électronique de spin atteints par le processus du transfert global de la densité d'électrons GEDT (Global Electron Density Transfer) [18] du nucléophile à l'électrophile comme un outil puissant pour l'étude de la réactivité locale dans les processus polaires.

Le canal réactif le plus favorable était celui impliquant les deux centres ayant les valeurs des fonctions de Parr  $P_k^+$  et  $P_k^-$  les plus élevés pour les deux réactifs. L'analyse des  $P_k^-$  pour les deux isomères, thymol et carvacrol indique que le carbone noté  $C_4$  est le centre le plus nucléophile pour les deux molécules ( $P_{C_4}^- = 0,3594$  ;  $0,3638$  respectivement pour le thymol et le carvacrol). Les valeurs des fonctions nucléophiles  $P_k^-$ , la carte d'isodensité du HOMO/LUMO et la densité électronique totale de thymol et de carvacrol sont représentés sur la figure III.6.



**Figure III. 6.** Carte d'isodensité du HOMO/LUMO, densité électronique totale et fonctions de Parr  $P_k^-$  pour le thymol et le carvacrol, calculées par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

Dans le même contexte, les descripteurs de réactivité locale tels que la fonction de Fukui  $f(r)$  [19,20] et la mollesse locale  $S(r)$  renseignaient sur la tendance naturelle d'un système à déformer sa densité électronique sous l'effet d'un changement de nombre d'électrons. 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 des sites appartenant à des systèmes de tailles différentes. Ces indices tiennent compte à la fois de

pouvoir électrophile global du système, et de la différence de réactivité des différents sites de constituant. Ainsi, on peut définir l'indice local de nucléophilie/électrophilie, conformément aux équations III-3 et III-4 respectivement [21,22]:

$$\omega(r) = \omega f^+(r) \quad \text{Éq. III-3}$$

$$N(r) = N f^-(r) \quad \text{Éq. III-4}$$

La localisation des orbitales moléculaires HOMO (figure III.3) et la fonction de Parr montrent que l'attaque semble clairement sur le carbone C<sub>4</sub> pour les deux isomères. En revanche, on utilise les descripteurs de réactivité locale  $f(r)$  et le descripteur dual  $f^2(r)$  pour prédire sans ambiguïté le carbone le plus réactif vis-à-vis d'une attaque électrophile.

Il est courant de distinguer entre le cas d'un gain d'électron et de celui d'une perte d'électron. Ainsi,  $f^+$  est la réponse de la densité électronique à un gain d'électron (ou à une attaque nucléophile) à potentiel externe constant, tandis que  $f^-$  est la réponse à une perte d'électron (ou à une attaque électrophile) à potentiel externe constant [23-25].

De cette façon, au cours d'un transfert d'électrons d'un nucléophile vers un électrophile, ce sont les sites de NO<sub>2</sub><sup>+</sup> où la valeur de  $f^+$  est plus grande qui vont voir leur densité électronique augmentée considérablement et ce sont les sites de thymol/carvacrol où la valeur de  $f^-$  est la plus grande qui vont perdre le plus de densité électronique. La distinction entre les pouvoirs nucléophiles des deux sites est ainsi clairement établie par l'utilisation de fonctions de Fukui.

Le comportement électrophile ou nucléophile d'un atome dans la molécule peut donc être caractérisé de manière alternative par le signe et l'amplitude de la fonction  $f^2(r)$ . Le tableau III.2 regroupe les diverses valeurs des indices locaux de réactivité des sites particuliers de thymol, de carvacrol et de l'ion nitronium, calculées par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) en utilisant les analyses de populations naturelles (NPA).

Le descripteur dual  $f^2(r)$  est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui  $f_k^+$  et  $f_k^-$ . Il peut donc prendre des valeurs positives et des valeurs négatives. Le site C<sub>4</sub> pour les deux isomères a des valeurs très négatives du descripteur dual ( $\Delta f_{C_4} = -0,197/-0,199$

respectivement pour le thymol et le carvacrol), ils sont plus aptes à céder la densité électronique qu'à en recevoir, ou encore plus nucléophiles qu'électrophiles.

**Tableau III. 2.** Indices locaux de réactivité du thymol, du carvacrol et de l'ion nitronium calculées par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

	Site	$f_k^+$	$f_k^-$	$\omega_k^+$	$\omega_k^-$	$N_k$	$S_k^+$	$S_k^-$	$\Delta f_k$	$\Delta \omega_k$	$\Delta S_k$
Thymol	C <sub>3</sub>	0,2289	-0,0178	0,2248	-0,0175	-0,0701	0,0200	-0,0015	0,2467	0,2423	0,0215
	C <sub>4</sub>	0,0085	<b>0,2089</b>	0,0084	0,2052	<b>0,8214</b>	0,0007	0,0182	<b>-0,2004</b>	-0,1968	-0,0175
	C <sub>6</sub>	0,2809	0,0246	0,2759	0,0242	0,0968	0,0245	0,0021	0,2563	0,2517	0,0224
Carvacrol	C <sub>3</sub>	0,2543	-0,0160	0,2431	-0,0153	-0,0471	0,0220	-0,0013	0,2703	0,2584	0,0233
	C <sub>4</sub>	0,0088	<b>0,2079</b>	0,0085	0,1987	<b>0,6099</b>	0,0007	0,0180	<b>-0,1991</b>	-0,1902	-0,0173
	C <sub>6</sub>	0,2371	0,0233	0,2266	0,0223	0,0684	0,0205	0,0020	0,2138	0,2043	0,0185
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	N	0,3592	0,4926	3,5916	4,9257	-2,3830	0,0298	0,0409	-0,1334	-1,3341	-0,0111
	O	0,2815	0,0146	2,8146	0,1462	-0,0707	0,0233	0,0012	0,2669	2,6684	0,0221

Par conséquent, tous ces descripteurs nous ont permis de distinguer clairement les attaques nucléophiles et électrophiles sur un site particulier (régiosélectivité). Les résultats que nous avons obtenus montrent que l'interaction la plus favorisée a lieu entre le para centre (C<sub>4</sub>) des deux composés aromatiques (possédant les valeurs les plus élevées de  $P_k^-$ ,  $f_k^-$ ,  $N_k$ ) et le centre le plus électrophile de l'ion NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (l'atome N).

### III.1.4. Etude énergétique des états de transition

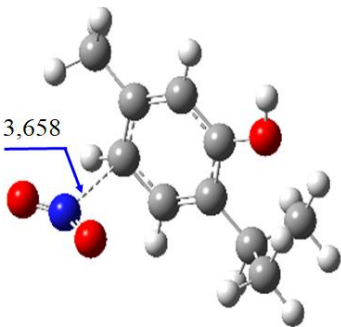
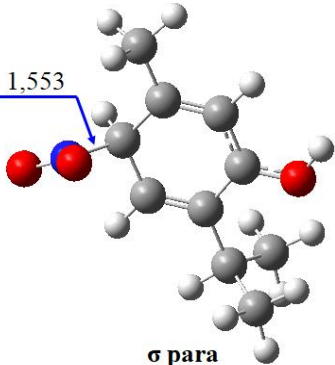
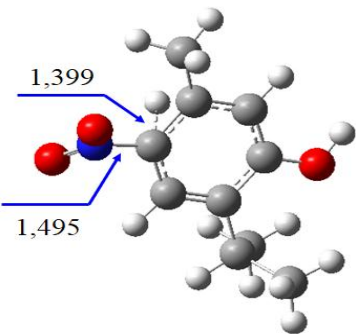
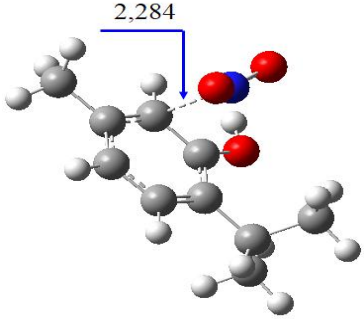
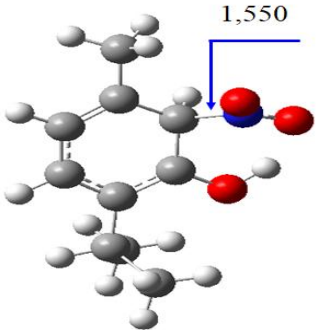
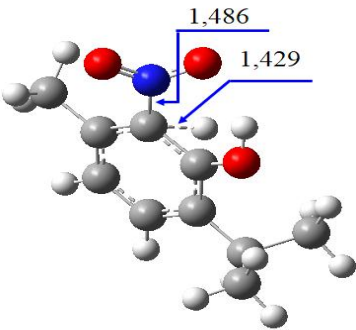
#### III.1.4.1. Analyse structurale des états de transition

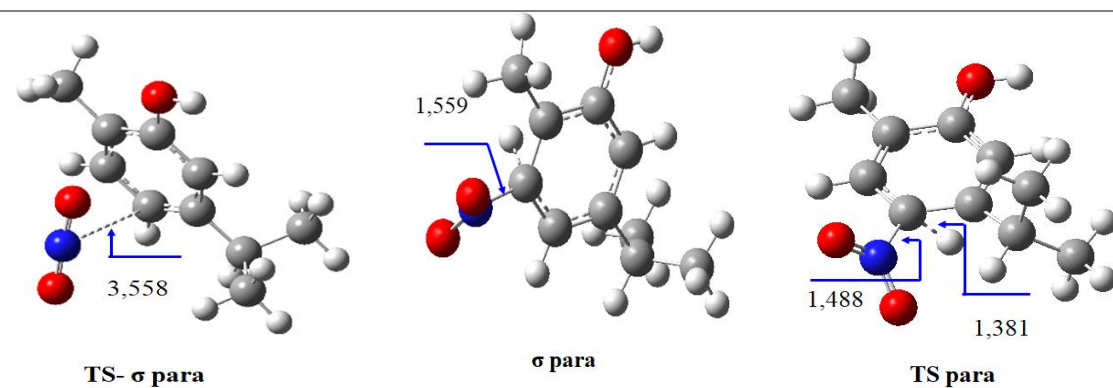
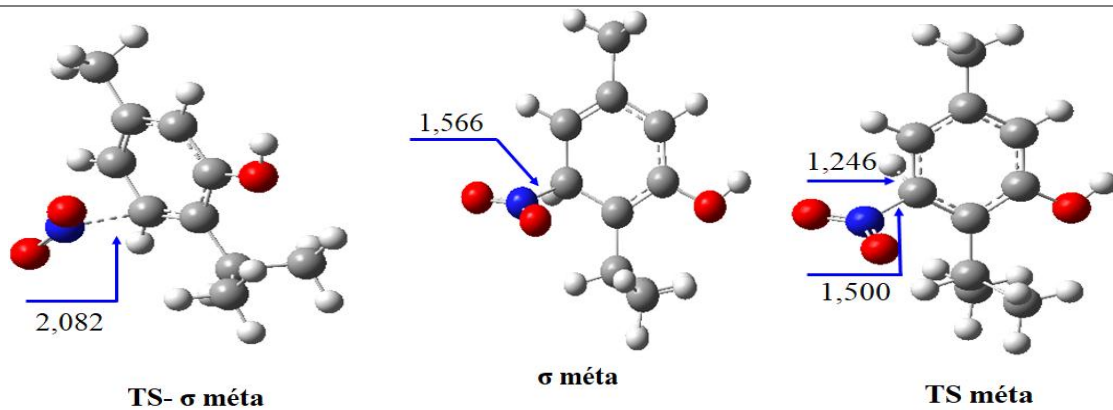
La localisation des états de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. L'étude théorique de ces états de transition correspondants à la nitration du thymol et du carvacrol permet de localiser et de caractériser deux états de transition TSs : (TS- $\sigma$  para et TS para) lorsque l'attaque se produit sur l'atome C<sub>4</sub>, deux TSs (TS- $\sigma$  ortho et TS ortho) correspondants à l'attaque au niveau du carbone C<sub>6</sub> et deux TSs

(TS- $\sigma$  méta et TS méta) relativement au site C<sub>3</sub>. Indiquant ainsi qu'elle se déroule selon un mécanisme en deux étapes.

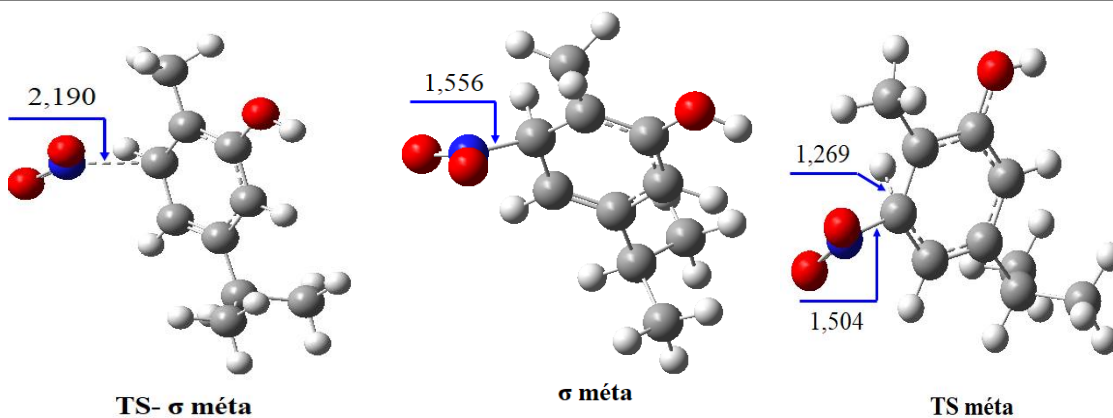
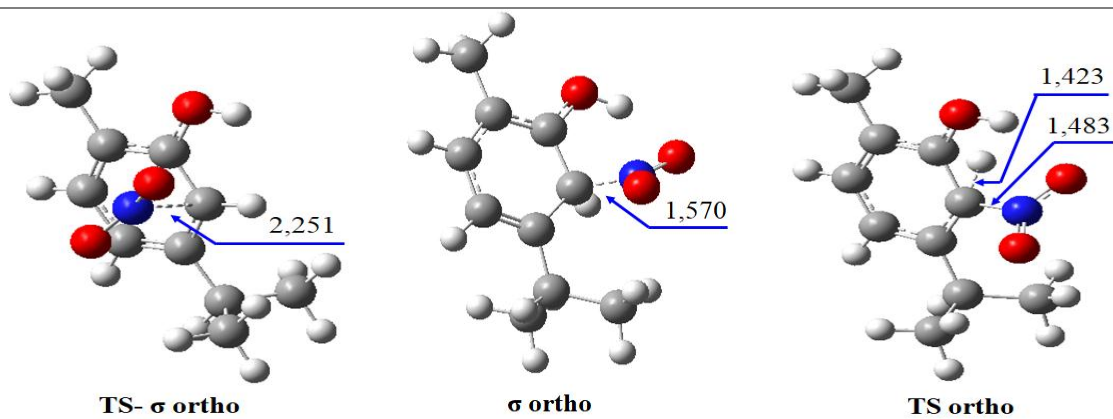
Les géométries des TSs impliquées dans cette réaction de nitration en positions para, ortho et méta sont schématisées dans le tableau III.3, montrent que lorsqu'en passant des réactifs vers les produits, on remarque que la valeur de la distance d'approche entre C<sub>4</sub> et l'azote diminuée alors que celle correspond à la liaison entre C<sub>4</sub> et son hydrogène liant augmente indiquant ainsi son départ.

**Tableau III. 3.** Géométries optimisées des TSs et les distances de la liaison d'approche en (Å) impliquées dans la réaction de nitration du thymol et du carvacrol

	Etat de transition 1 Réactifs → Intermédiaires	Intermédiaires	Etat de transition 2 Intermédiaires → Produits
	 <p>TS- <math>\sigma</math> para</p>	 <p><math>\sigma</math> para</p>	 <p>TS para</p>
Thymol	 <p>TS- <math>\sigma</math> ortho</p>	 <p><math>\sigma</math> ortho</p>	 <p>TS ortho</p>



Carvacrol



### III.1.4.2. Calcul des énergies d'activation

Afin de confirmer que la nitration des deux isomères est préférentiellement réalisée au site C<sub>4</sub>, nous avons calculé les énergies des réactifs, des intermédiaires, des produits et des états de transition. Le tableau III.4 regroupe les énergies totales et relatives de la réaction SEAr de thymol et de carvacrol.

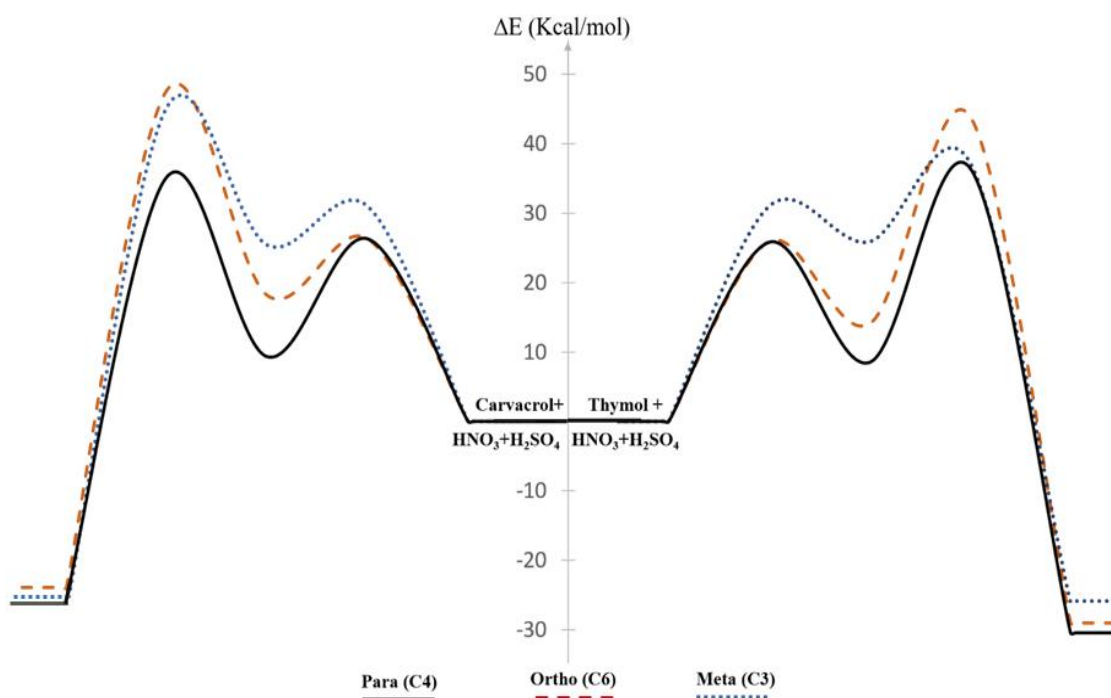
**Tableau III. 4.** Energies, grandeurs thermodynamiques et les barrières d'activation de la réaction de nitration du thymol et du carvacrol

Système	E (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	H (u.a)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	G (u.a)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
HNO <sub>3</sub>	-280,973	-	-280,942	-	-280,972	-
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-700,338	-	-700,294	-	-700,329	-
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-699,903	-	-699,870	-	-699,905	-
H <sub>2</sub> O	-76,453	-	-76,428	-	-76,449	-
Thymol	-464,864	-	-464,636	-	-464,687	-
TS- $\sigma$ para	-669,779	<b>25,81</b>	-669,535	24,34	-669,578	35,10
TS- $\sigma$ ortho	-669,778	25,91	-669,535	24,40	-669,591	27,31
TS- $\sigma$ méta	-669,770	30,96	-669,527	29,35	-669,584	31,50
$\sigma$ para	-669,806	<b>8,49</b>	-669,560	8,37	-669,618	10,25
$\sigma$ ortho	-669,797	14,06	-669,551	13,95	-669,607	17,07
$\sigma$ méta	-669,779	25,86	-669,533	25,23	-669,590	27,54
TS para	-669,762	<b>36,48</b>	-669,520	33,67	-669,576	36,63
TS ortho	-669,750	43,92	-669,509	40,60	-669,564	43,84
TS méta	-669,760	37,33	-669,519	40,60	-669,575	37,20
P para	-669,433	<b>-30,47</b>	-669,199	-30,73	-669,255	-28,06
P ortho	-669,430	-29,06	-669,197	-29,40	-669,251	-26,15
P méta	-669,425	-25,84	-669,192	-26,14	-669,248	-24,13
Carvacrol	-464,867	-	-464,639	-	-464,689	-
TS- $\sigma$ para	-669,781	<b>26,27</b>	-669,530	29,08	-669,587	30,64
TS- $\sigma$ ortho	-669,781	26,31	-669,537	24,70	-669,593	26,89



<b>TS-<math>\sigma</math> méta</b>	-669,773	30,97	-669,530	28,84	-669,588	30,26
<b><math>\sigma</math> para</b>	-669,808	<b>9,29</b>	-669,562	9,26	-669,619	10,77
<b><math>\sigma</math> ortho</b>	-669,794	18,16	-669,548	-17,83	-669,603	20,32
<b><math>\sigma</math> méta</b>	-669,782	25,39	-669,538	24,40	-669,595	25,78
<b>TS para</b>	-669,766	<b>35,16</b>	-669,525	32,24	-669,581	34,28
<b>TS ortho</b>	-669,746	47,70	-669,505	44,59	-669,560	47,45
<b>TS méta</b>	-669,750	45,19	-669,509	42,23	-669,566	44,02
<b>P para</b>	-669,430	<b>-27,25</b>	-669,197	<b>-27,57</b>	-669,254	<b>-26,40</b>
<b>P ortho</b>	-669,425	-23,94	-669,191	-24,26	-669,246	-21,68
<b>P méta</b>	-669,427	-25,44	-669,195	-26,40	-669,250	-24,11

La figure III.7 schématise l'évolution des profils énergétiques des chemins réactionnels de nitration du thymol et du carvacrol calculé par DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) [10].



**Figure III. 7.** Profils énergétiques de chemins réactionnels des réactions de nitration du thymol et du carvacrol calculés par DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

Les énergies d'activation associées aux trois canaux compétitifs de la nitration du thymol sont de 25,81 (TS- $\sigma$  para), 36,48 (TS para), 25,91 (TS- $\sigma$  ortho), 43,92 (TS ortho), 30,96 (TS- $\sigma$  méta) et 37,33 (TS méta) kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette réaction est complètement régiosélective, puisque

TS- $\sigma$  para est de 0,1 kcal.mol<sup>-1</sup> inférieur en énergie à TS- $\sigma$  ortho et de 5,15 kcal.mol<sup>-1</sup> inférieur en énergie par rapport à TS- $\sigma$  méta et que TS para est de 7,44 ; 0,87 kcal.mol<sup>-1</sup> inférieur à TS ortho et TS méta respectivement.

Les valeurs des énergies d'activation du carvacrol sont de 26,27 (TS- $\sigma$  para), 35,16 (TS para), 26,31 (TS- $\sigma$  ortho), 47,70 (TS ortho) et 30,97 (TS- $\sigma$  méta), 45,19 (TS méta) kcal.mol<sup>-1</sup>. Ces statistiques clarifient que les niveaux d'énergie correspondant à l'attaque du carbone C<sub>4</sub> (position para) est plus stable que les autres.

Les énergies d'activation des intermédiaires réactionnels (complexes  $\sigma$ ) sont respectivement de 8,49 ; 14,06 et 25,86 kcal.mol<sup>-1</sup> pour  $\sigma$  para,  $\sigma$  ortho et  $\sigma$  méta, pour le thymol, alors que celles de carvacrol, elles sont respectivement de 9,29 ; 18,16 et 25,39 kcal.mol<sup>-1</sup> pour  $\sigma$  para,  $\sigma$  ortho et  $\sigma$  méta, ces valeurs montrent bien que la formation de l'isomère  $\sigma$  para était cinétiquement privilégiée.

Les produits P para obtenus pour une quantité stœchiométrique d'isomères (thymol ou carvacrol) avec l'ion nitronium sont fortement exergoniques, respectivement de -28,06 et -24,11 kcal/mol et exothermiques respectivement de -30,73 et -26,40 kcal/mol. Par conséquent, tous ces résultats énergétiques montrent que l'attaque du thymol et du carvacrol par l'ion NO<sub>2</sub><sup>+</sup> à la position para C<sub>4</sub> est cinétiquement et thermodynamiquement favorisé par rapport aux autres sites.

### III.2 . Etude théorique des réactions d'acylation d'isocadalène et de nitration de ses produits obtenus

Toujours dans le cadre de mettre en importance la valorisation des produits aromatiques dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique et d'analyser la sélectivité des réactions de substitution électrophile aromatique, cette partie est consacrée à étudier deux réactions successives, dans la première nous avons examiné l'action d'une quantité stœchiométrique de chlorures d'acyle avec du trichlorure d'aluminium, AlCl<sub>3</sub>, un catalyseur d'acide de Lewis, sur l'isocadalène. La deuxième est une réaction de nitration par l'ion NO<sub>2</sub><sup>+</sup> des deux produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> formés lors de l'acylation (Figure III.8).

L'étude de la réactivité chimique et de la sélectivité des sites des systèmes moléculaires réagissent dans ces réactions est efficacement traitée par la théorie de la fonctionnelle de la

densité conceptuelle [6] à l'aide des indices globaux de réactivité, à savoir, le potentiel chimique, la dureté globale, la mollesse et les indices globaux de nucléophilie et d'électrophilie qui sont des descripteurs hautement réussis à prévoir la réactivité chimique. Ainsi les fonctions de Fukui (FF) et les fonctions de Parr sont largement appliquées pour cibler la réactivité locale et la sélectivité des sites.

La figure III.8 présente successivement les séquences réactionnelles des réactions d'acylation d'isocadalène et de la nitration de ses produits résultants.

Chapitre III : Etude spéculative de substitution électrophile aromatique du thymol, du carvacrol et d'isocadalène : Cas de nitration et d'acylation

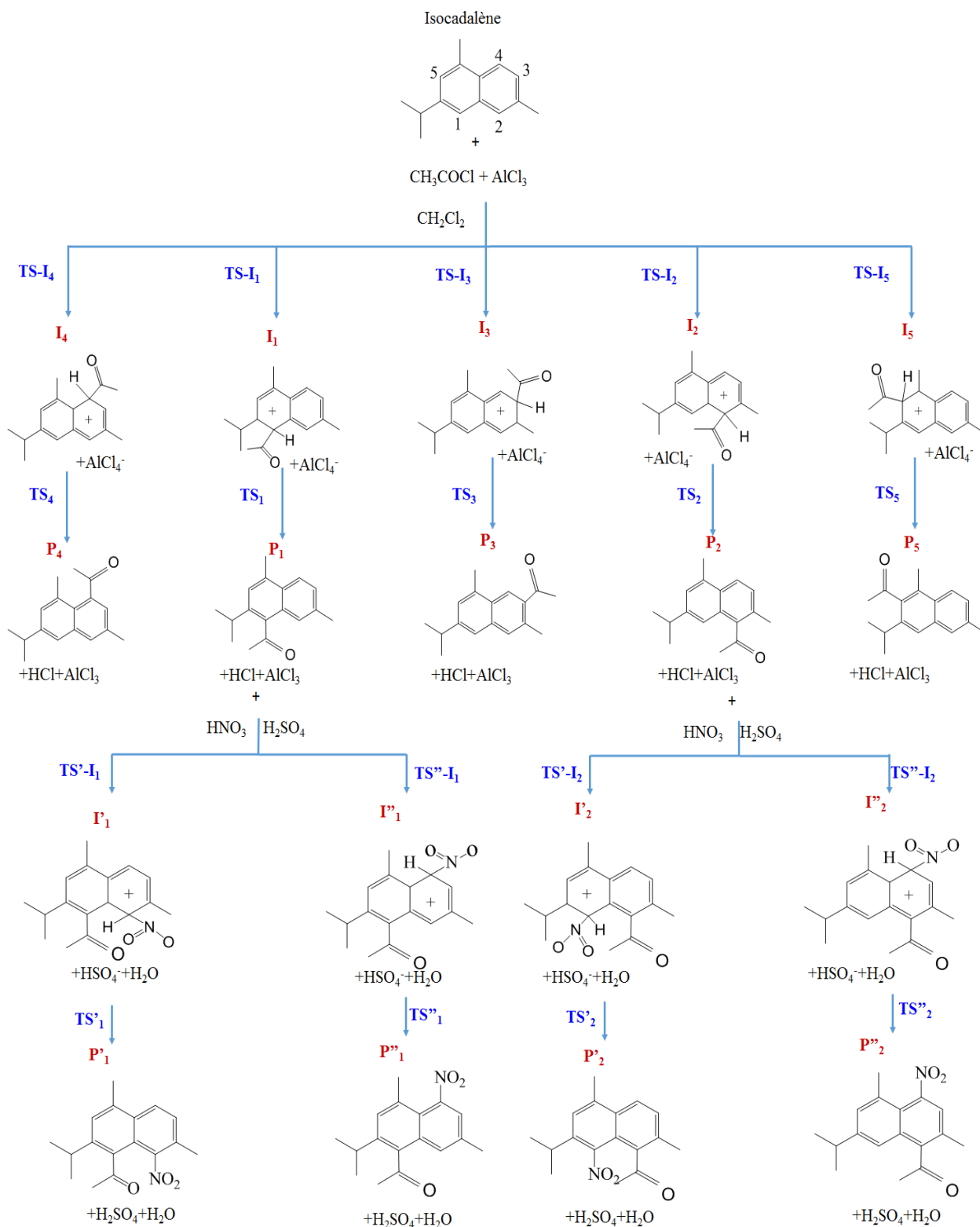


Figure III. 8. Voies réactionnels associés à l'acylation d'isocadalène puis à la nitration de ses produits résultants

### III.2.1. Analyse des indices globaux et locaux de réactivité des réactifs

La prédiction du caractère électrophile-nucléophile des réactifs mis en jeu dans une réaction chimique consiste une étape très importante afin de déterminer le sens du transfert de la densité électronique. Nous avons calculé les indices globaux de la réactivité chimique d'isocadalène, du cation acétyle et des produits formés lors de la réaction d'acylation par la méthode DFT sous la base B3LYP/6-311+G(d,p), les valeurs obtenus du potentiel chimique électronique  $\mu$ , de la dureté  $\eta$ , de l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , de l'indice global de nucléophilie N et de la mollesse S, sont regroupés dans le tableaux III.5.

**Tableau III. 5.** Indices globaux de réactivité pour les éléments chimiques participants aux réactions d'acylation et de la nitration en (eV)

	Réactifs	$\mu$	$\eta$	$\omega$	N	S
Acylation	Isocadalène	-3,2722	4,7490	1,1273	3,7225	0,1056
	Cation acétyle	-10,6961	9,5838	5,9692	-6,1191	0,0527
Nitration	P <sub>1</sub>	-4,5382	4,2839	2,4038	2,6885	0,1167
	P <sub>2</sub>	-3,7622	4,4420	1,5933	3,3854	0,1126
	P <sub>3</sub>	-3,5504	4,2302	1,4899	3,2267	0,1181
	P <sub>4</sub>	-3,5224	4,2044	1,4755	3,1524	0,1189
	P <sub>5</sub>	-4,4618	4,2075	2,3657	2,9807	0,1188
	NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-10,9695	6,0178	9,9980	-4,8371	0,0830

D'après le tableau ci-dessus, les propriétés globales statiques des indices de réactivité des réactifs montre que, dans la première réaction, le potentiel chimique électronique du cation acétyle,  $\mu = -10,6961$  eV, est inférieur à celui d'isocadalène,  $\mu = -3,2722$  eV, ce qui indique que le transfert de charge le long de cette réaction a lieu de l'isocadalène vers le cation acétyle. D'autre part, l'indice d'électrophilie du cation acyle est de 5,9692 eV, une valeur qui se situe dans la gamme des électrophiles forts sur l'échelle d'électrophilie [21]. Ce résultat confirme que ce réactif agit comme un électrophile alors que l'isocadalène se comporte comme un nucléophile.

D'autre part, la différence d'énergie des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des réactifs participants dans une réaction permet de confirmer le sens de transfert de charge entre ces réactifs, ainsi son caractère électrophile ou nucléophile. L'analyse détaillée de l'écart énergétique entre l'HOMO d'isocadalène et le LUMO du cation acétyle est de l'ordre de 0,9127 eV, tandis que le gap énergétique entre l'HOMO du cation d'acétyle et le LUMO d'isocadalène est de 12,4168 eV, ce qui indique que l'interaction la plus favorable est celle entre l'HOMO d'isocadalène et le LUMO du cation acétyle. Ainsi l'isocadalène se comporte comme un nucléophile, alors que le cation d'acétyle agit comme électrophile dans cette réaction d'acylation.

La caractérisation des sites les plus réactifs dans une molécule suite d'une interaction électrophile/nucléophile est réalisable par des indices locaux de réactivité, tel que les fonctions de Parr et les fonctions de Fukui. Dans la réaction d'acylation d'isocadalène, l'analyse des fonctions nucléophiles de Fukui  $f_k^-$  et de Parr  $P_k^-$  indique que le carbone C<sub>1</sub> est le centre le plus susceptible d'être attaqué par le cation acétyle du fait qu'il porte les plus grandes valeurs de  $f_k^-$  et de  $P_k^-$ , ( $f_{C_1}^- = 0,5551$  ;  $P_{C_1}^- = 0,3236$ ) suivi du C<sub>2</sub> ( $f_{C_2}^- = 0,4729$  ;  $P_{C_2}^- = 0,2658$ ), alors que les valeurs des fonctions électrophiles de Fukui et de Parr montrent que le carbone C<sub>1</sub> du cation acétyle est le site le plus électrophile avec des valeurs de l'ordre de ( $f_{C_1}^+ = 0,4523$  ;  $P_{C_1}^+ = 0,6327$ ) (Figure III.9).

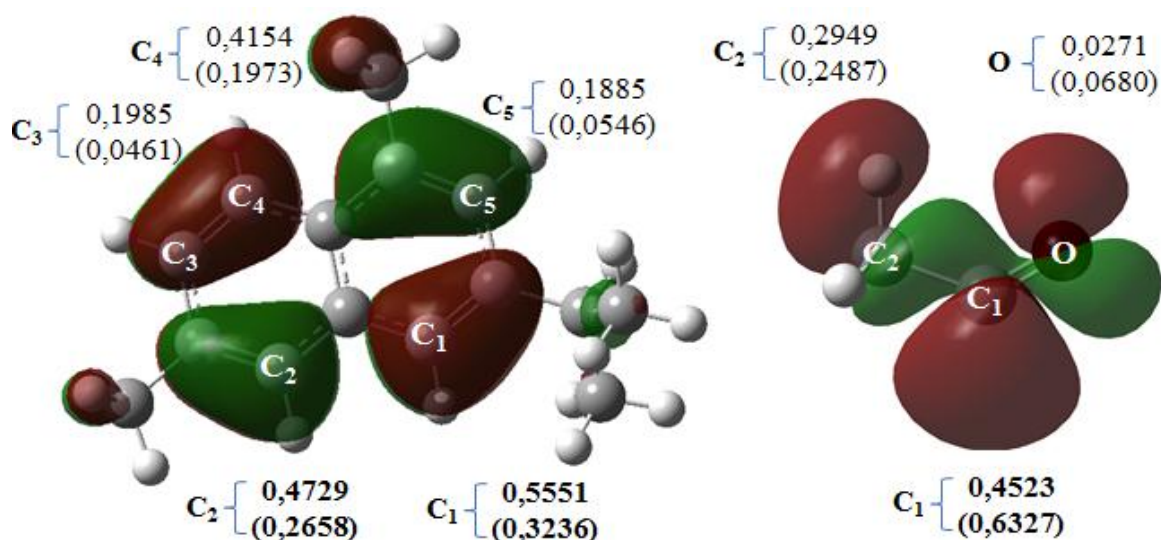


Figure III. 9. Valeurs de  $f_k^-$  et  $P_k^-$  de l'isocadalène et de  $f_k^+$  et  $P_k^+$  du cation acétyle

Par conséquent, l'interaction nucléophile/électrophile la plus favorable le long de l'acylation d'isocadalène se fait entre le centre le plus nucléophile (l'atome C<sub>1</sub>) et le centre le plus électrophile du cation acétyle (l'atome C<sub>1</sub>). De plus, le canal régioisomérique le plus favorable correspondra à celui associé à la formation de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>, ce qui suggère une forte régiosélectivité en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Les indices locaux employés ciblent que, C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> sont les deux carbones les plus nucléophiles d'isocadalène qui seront attaqués par le cation d'acyle formant respectivement les produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>. Ces derniers ont subi une réaction de nitration par l'ion NO<sub>2</sub><sup>+</sup> dont l'analyse des paramètres globaux de réactivité montrent que le NO<sub>2</sub><sup>+</sup> joue le rôle d'un électrophile avec une valeur d'indice d'électrophilie de l'ordre de 9,9980 qui lui classé dans la gamme des électrophiles forts sur l'échelle des électrophiles, cette valeur est plus grande que celles correspondantes aux P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>, ces derniers agissent comme des nucléophiles avec des des potentiel chimique respectivement de -4,5382 et -3,7622 eV, qui sont plus élevés que celle de l'ion nitronium, ce qui implique que le transfert de la densité électronique se fait de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> vers NO<sub>2</sub><sup>+</sup>.

D'autre part, la différence d'énergie pour les deux combinaisons HOMO/LUMO possibles entre l'HOMO de P<sub>1</sub>/P<sub>2</sub> et le LUMO de NO<sub>2</sub><sup>+</sup> sont respectivement de 0,1337/0,0782eV, tandis que ΔE entre l'HOMO de NO<sub>2</sub><sup>+</sup> et le LUMO de P<sub>1</sub>/P<sub>2</sub> sont respectivement de l'ordre de 13,9790 et 13,9475 eV, ce qui confirme que les produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> sont des nucléophiles, alors que l'ion nitronium est un électrophile.

Pour minimiser les calculs et identifier les sites qui vont réagissent favorablement dans la nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> par le cation NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, nous avons analysé les fonctions nucléophiles de Fukui et de Parr de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> et les fonctions électrophiles  $f_k^+$  et  $P_k^+$  de l'ion nitronium. Les résultats obtenus indiquent que l'atome de carbone C<sub>4</sub> est le centre le plus nucléophile de P<sub>1</sub> ( $f_{C_4}^- = 0,1275$  ;  $P_{C_4}^- = 0,2636$ ) suivi de C<sub>2</sub> ( $f_{C_2}^- = 0,1159$  ;  $P_{C_2}^- = 0,1904$ ), de même pour P<sub>2</sub> ( $f_{C_4}^- = 0,1566$  ;  $P_{C_4}^- = 0,3284$ ) et ( $f_{C_2}^- = 0,1165$  ;  $P_{C_2}^- = 0,1876$ ) (Figure III.10). En revanche, les valeurs de  $f_k^+$  et  $P_k^+$  des centres de NO<sub>2</sub><sup>+</sup> montrent que l'atome d'azote est le site le plus électrophile de cette molécule,  $f_N^+ = 0,5392$  ;  $P_N^+ = 0,3516$ .

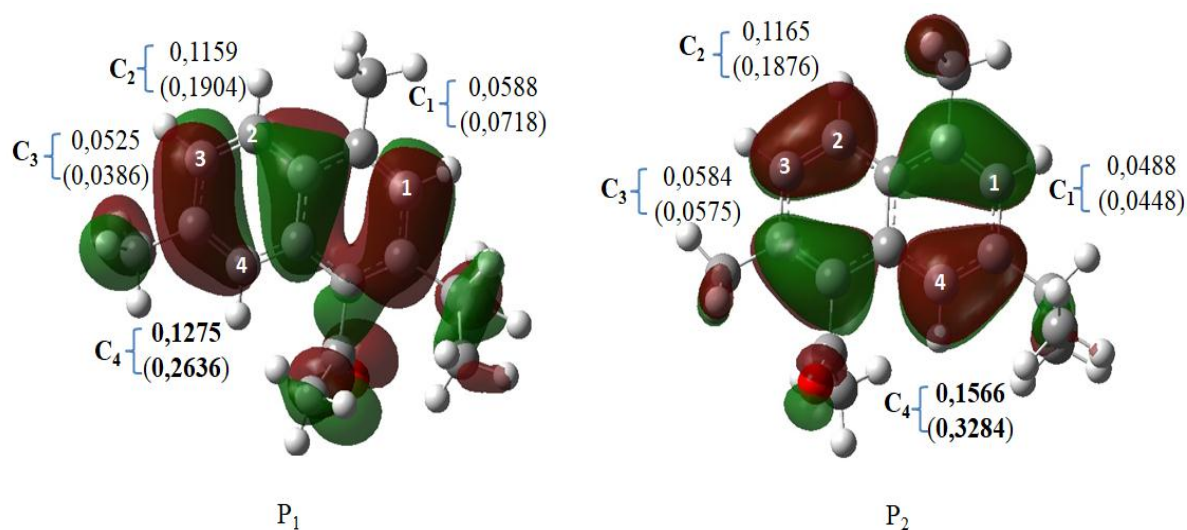


Figure III. 10. Fonctions nucléophiles de Parr et de Fukui des produits P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>

Alors, l'interaction nucléophile/l'électrophile le long de la réaction de nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> a lieu entre le centre le plus nucléophile de ces produits, le carbone C<sub>4</sub>, et le site le plus électrophile de l'ion nitronium, l'atome d'azote, indiquant ainsi le canal régioisomérique le plus favorable, celle associée à la formation de la liaison C<sub>4</sub>-N. (Figure III.8)

### III.2.2. Analyse des profils énergétiques

La structure géométrique de l'isocadalène montre qu'il y a cinq positions susceptibles d'être attaquées par le cation acétyle, à savoir les atomes C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>, mais l'analyse des fonctions de Parr et Fukui indique que le site C<sub>1</sub> est le centre le plus apte d'être substitué par le cation acétyle suivi du carbone C<sub>2</sub>, par contre les autres carbones ont des valeurs très faibles de  $f_k^-$  et de  $P_k^-$  et afin d'écartier toute ambiguïté pour cette hypothèse et de montrer que l'acylation de l'isocadalène est préférentiellement faite au carbone C<sub>1</sub>, nous avons calculé les énergies des réactifs, des produits et des états de transition. Les valeurs des enthalpies relatives, des énergies libres de Gibbs et les énergies d'activation des points stationnaires impliqués dans l'acylation d'isocadalène sont résumées dans le tableau III.6.



**Tableau III. 6.** Enthalpies relatives et énergies libres de Gibbs calculées à température ambiante et à 1 atm, pour les points stationnaires impliqués dans l'acylation d'isocadalène sous la base B3LYP/6-311G+(d,p)

	$\Delta E$ (Kcal/mol)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
Isocadalene	-	-	-
CH <sub>3</sub> COCl	-	-	-
AlCl <sub>3</sub>	-	-	-
AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-	-	-
TS-I <sub>1</sub>	<b>23,68</b>	23,91	25,77
TS-I <sub>2</sub>	<b>26,90</b>	27,13	29,00
TS-I <sub>3</sub>	28,95	29,22	31,09
TS-I <sub>4</sub>	28,41	28,71	30,59
TS-I <sub>5</sub>	27,55	27,79	29,71
I <sub>1</sub>	<b>7,69</b>	7,92	9,73
I <sub>2</sub>	<b>8,60</b>	8,87	10,74
I <sub>3</sub>	11,31	11,59	13,46
I <sub>4</sub>	10,10	10,38	12,21
I <sub>5</sub>	9,53	9,76	11,60
TS <sub>1</sub>	<b>24,43</b>	24,66	26,53
TS <sub>2</sub>	<b>27,30</b>	27,53	29,42
TS <sub>3</sub>	29,12	29,36	31,23
TS <sub>4</sub>	28,99	29,27	31,17
TS <sub>5</sub>	28,05	28,28	30,19
P <sub>1</sub>	<b>-4,27</b>	-4,04	-3,97
P <sub>2</sub>	<b>-2,97</b>	-2,74	-2,05
P <sub>3</sub>	-0,99	-0,76	-0,11
P <sub>4</sub>	-1,22	-0,98	-0,27
P <sub>5</sub>	-1,88	-1,65	-0,39

L'étude théorique des voies réactionnelles des états de transition de l'acylation d'isocadalène permet de localiser et caractériser deux états de transition, TS (TS-I<sub>1</sub> et TS<sub>1</sub>) lorsque l'attaque affecte sur l'atome C<sub>1</sub> et deux TS (TS-I<sub>2</sub> et TS<sub>2</sub>) correspondent à l'atome C<sub>2</sub>,

(TS-I<sub>3</sub> et TS<sub>3</sub>) pour C<sub>3</sub>, (TS-I<sub>4</sub> et TS<sub>4</sub>) relatives au carbone C<sub>4</sub> et (TS-I<sub>5</sub> et TS<sub>5</sub>) lorsque la condensation du cation acyle s'effectue à C<sub>5</sub> d'isocadalène.

Les énergies d'activation associées aux états de transition obtenus sont de l'ordre de 23,68 (TS-I<sub>1</sub>), 24,43 (TS<sub>1</sub>) ; 26,90 (TS-I<sub>2</sub>), 27,30 (TS<sub>2</sub>) ; 28,95 (TS-I<sub>3</sub>), 29,12 (TS<sub>3</sub>) ; 28,41 (TS-I<sub>4</sub>), 28,99 (TS<sub>4</sub>) et 27,55 (TS-I<sub>5</sub>), 28,05 (TS<sub>5</sub>) kcal.mol<sup>-1</sup>. Pour les intermédiaires, les énergies d'activation sont de 7,69 ; 8,60 ; 11,3 ; 10,10 et 9,53 kcal.mol<sup>-1</sup> respectivement pour I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>, I<sub>4</sub> et I<sub>5</sub>.

Les produits P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub> et P<sub>5</sub> obtenus lors de l'acylation d'isocadalène avec le chlorure d'acyle et le trichlorure d'aluminium dans le dichlorométhane sont fortement exergoniques, respectivement de -3,97 ; -2,05 ; -0,11 ; -0,27 et -0,39 kcal/mol et exothermiques respectivement de -4,04 ; -2,74 ; -0,76 ; -0,98 et -1,65 kcal/mol.

L'exploitation de ces résultats thermodynamiques et énergétiques confirme bien les visions déterminées à l'aide des fonctions de Fukui et de Parr qui ont ciblé que le carbone C<sub>1</sub> et le site le plus nucléophile d'isocadalène suivi par C<sub>2</sub>. Ce qui constate que le chemin réactionnel cinétiquement et thermodynamiquement favorable de cette acylation est celui qui correspond à la formation de l'isomère P<sub>1</sub> suivi de P<sub>2</sub>. La nitration de ces produits par l'ion NO<sub>2</sub><sup>+</sup> est privilégiée sur la position C<sub>4</sub> suivi de C<sub>2</sub> (selon les indices locaux de réactivité) et pour confirmer ces résultats nous avons effectué une analyse énergétique des réactifs, des intermédiaires, des états de transition et des produits formés lors de la nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>. Les calculs obtenus permettent de localiser et de caractériser deux TS (TS'-I<sub>1</sub> et TS'<sub>1</sub>) lorsque l'attaque s'effectue sur l'atome C<sub>4</sub> de P<sub>1</sub> et deux TS (TS'-I<sub>2</sub> et TS'<sub>2</sub>) lorsque l'attaque s'effectue au carbone C<sub>4</sub> de P<sub>2</sub>, deux TS (TS''-I<sub>1</sub> et TS''<sub>1</sub>) et deux TS (TS''-I<sub>2</sub> et TS''<sub>2</sub>) correspondent respectivement au carbone C<sub>2</sub> de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub>, indiquant ainsi qu'elle se produit par un mécanisme en deux étapes. Les valeurs des paramètres thermodynamiques et énergétiques relatives à la nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> sont résumées dans le tableau III.7.

Tableau III. 7. Paramètres thermodynamiques et énergétiques de la nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> calculées par DFT/6-311G+ (d, p)

Systèmes	E (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	H (u.a)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	G (u.a)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
P <sub>1</sub>	-735,294		-734,953		-735,020	
P <sub>2</sub>	-735,291		-734,949		-735,014	
HNO <sub>3</sub>	-280,973		-280,942		-280,972	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-700,338		-700,294		-700,329	
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-699,903		-699,870		-699,905	
H <sub>2</sub> O	-76,453		-76,428		-76,449	
TS'-I <sub>1</sub>	-940,189	<b>38,01</b>	-939,833	33,39	-939,906	34,50
TS''-I <sub>1</sub>	-940,183	38,06	-939,827	33,50	-939,900	34,61
TS'-I <sub>2</sub>	-940,186	38,05	-939,830	35,43	-939,902	34,57
TS''-I <sub>2</sub>	-940,181	38,08	-939,826	33,48	-939,898	34,64
I' <sub>1</sub>	-940,227	<b>14,33</b>	-939,868	14,22	-939,939	17,65
I'' <sub>1</sub>	-940,217	14,55	-939,858	14,58	-939,930	18,07
I' <sub>2</sub>	-940,220	14,51	-939,861	14,50	-939,932	18,02
I'' <sub>2</sub>	-940,215	14,62	-939,854	14,66	-939,929	18,11
TS' <sub>1</sub>	-940,201	<b>30,52</b>	-939,847	24,92	-939,917	27,82
TS'' <sub>1</sub>	-940,156	31,41	-939,801	25,79	-939,871	29,03
TS' <sub>2</sub>	-940,156	31,40	-939,802	25,79	-939,872	29,04
TS'' <sub>2</sub>	-940,139	31,68	-939,787	25,99	-939,866	29,52
P' <sub>1</sub>	-939,833	<b>-12,72</b>	-939,486	-13,25	-939,556	-11,09
P'' <sub>1</sub>	-939,830	-12,51	-939,478	-13,16	-939,551	-10,88
P' <sub>2</sub>	-939,822	-12,14	-939,453	-12,96	-939,542	-9,92
P'' <sub>2</sub>	-939,817	-12,09	-939,444	-12,72	-939,534	-9,34

Les énergies d'activation de deux canaux compétitifs de la réaction de nitration de P<sub>1</sub> sont de 38,01 kcal/mol pour TS'-I<sub>1</sub>, de 38,06 kcal/mol pour TS''-I<sub>1</sub>, de 30,52 kcal/mol à TS'<sub>1</sub> et de 31,41 kcal/mol pour TS''<sub>1</sub> et celles correspondants à la nitration de P<sub>2</sub> sont de 38,05 (TS'-I<sub>2</sub>), de 38,08 (TS''-I<sub>2</sub>), de 31,40 (TS'<sub>2</sub>) et de 31,68 (TS''<sub>2</sub>), ce qui montre que la formation de l'isomère P'<sub>1</sub> est cinétiquement préférée.

Les produits P'<sub>1</sub> et P'<sub>2</sub> obtenus pour une quantité stœchiométrique de nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> sont fortement exothermiques, respectivement de -13,25 et -12,96 kcal/mol et exergeroniques de -11,09 et -9,92 kcal/mol. Alors, le produit P'<sub>1</sub> obtenu lors de la nitration de P<sub>1</sub> est formé favorablement par contrôle cinétique et thermodynamique.

### III.2.3. Analyse géométrique des états de transition

Les géométries des états de transition correspondent aux canaux majoritaires impliqués dans l'acylation d'isocadalène et dans la nitration de P<sub>1</sub> et P<sub>2</sub> sont schématisées dans la figure III.11. Les longueurs des liaisons au niveau des TS-I<sub>1</sub>, TS<sub>1</sub> relativement à la liaison d'approche entre C<sub>1</sub> d'isocadalène et C<sub>1</sub> du cation acyle sont respectivement de l'ordre de 2,511 et 1,420 Å, alors que celles associées aux canaux régio-isomériques de la réaction d'acylation de l'atome C<sub>2</sub> d'isocadalène et C<sub>1</sub> du cation acyle sont de 3,026 Å à TS-I<sub>2</sub> et 1,435 Å à TS<sub>2</sub>, montrant que, la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> associée au canal régioisomérique le plus favorable est plus courte que celle du C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>.

L'hypothèse qui indique que plus la liaison est courte plus elle est stable a été vérifiée aussi dans la réaction de nitration des produits obtenus lors de l'acylation d'isocadalène, vu que les longueurs de la liaison N-C<sub>4</sub> formée dans l'état de transition associée au voie régioisomérique entre P<sub>1</sub> et NO<sub>2</sub><sup>+</sup> est de 2,912 Å à TS'-I<sub>1</sub> et de 1,309 Å à TS'<sub>1</sub>, alors que celles correspondant au canal régioisomérique N-C<sub>4</sub> de la nitration de P<sub>2</sub> sont de l'ordre de 2,915 Å à TS'-I<sub>2</sub> et de 1,385 Å à TS'<sub>2</sub>.

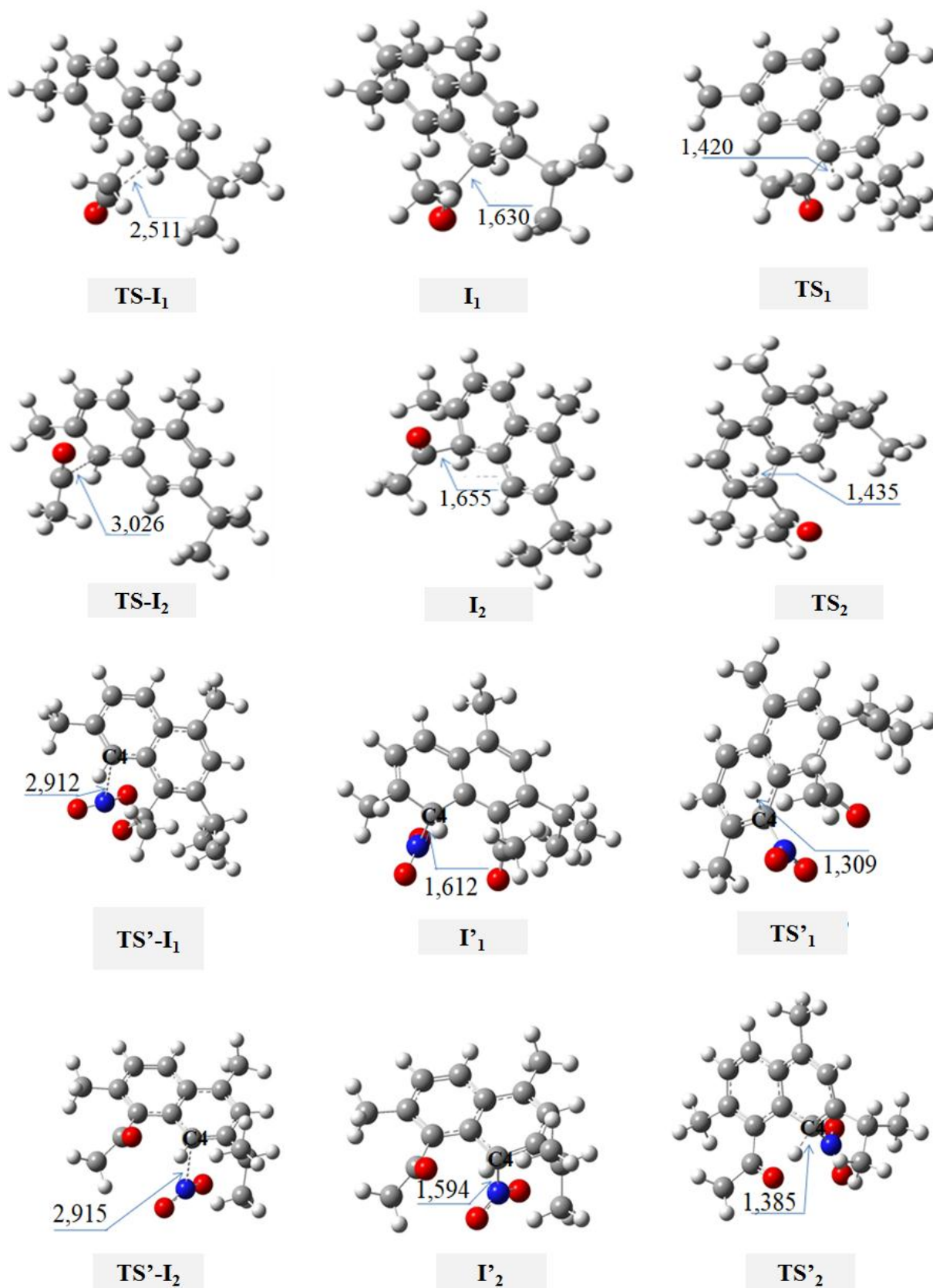


Figure III. 11. Géométries optimisées des TSs impliquées dans la substitution électrophile aromatique d'isocadalène, de P<sub>1</sub> et de P<sub>2</sub>

#### IV. Conclusion

Le mécanisme de la régiosélectivité de la réaction de substitution électrophile aromatique d'ξ thymol, d'ξ carvacrol et d'isocadalène « cas de nitration et d'acylation » a été théoriquement étudié en utilisant la méthode DFT dont la première tâche consiste à déterminer les géométries optimisées des réactifs à l'aide de la fonctionnelle d'échange hybride à trois paramètres de Becke et de la fonction de corrélation Lee-Yang-Parr (B3LYP) avec la base 6-311+G(d,p) établie. L'exploitation et l'investigation des indices globaux de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle ont montré que, les deux isomères, thymol et carvacrol agissent comme des nucléophiles et que le transfert de charge a lieu vers l'ion nitronium. Ainsi l'analyse des fonctions nucléophiles de Fukui et de Parr permet de caractériser le para centre comme étant le site le plus nucléophile de ces deux réactifs, le calcul des énergies d'activation et de l'énergie libre indiquent que cette réaction se produit suivant un mécanisme en deux étapes et que le para nitration de ces isomères est thermodynamiquement et cinétiquement favorisée.

De même pour l'acylation d'isocadalène et de la nitration des produits acylés, les indices locaux de réactivité et les paramètres énergétiques calculés des réactifs, des intermédiaires, des états de transition et des produits, ont montré que ces mécanismes réactionnels sont fortement régiosélectives et pourraient être contrôlés par le transfert de charge et que les indices et les descripteurs dérivant de la DFT sont très fiables pour déterminer et cibler la sélectivité des sites et de prédire les produits les plus favorables d'être synthétisés.

## Références bibliographiques

- [1] D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward, A. S. Wood., *Org. Process Res. DeV*, 4, 17 (2000).
- [2] R. G. de Noronha, C. C. Romão, A.C. Fernandes, *J. Org.Chem*, 74, 6960-6964 (2009).
- [3] S. J. Brickner, D.K. Hutchinson, M.R. Barbachyn, P.R. Manninen, D.A. Ulanowicz, S.A. Garmon, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G.E. Zurenko., *J. Med. Chem*, 39, 673 (1996).
- [4] (a) K. Fukui., *Physics, and Biology; Academic Press: New York*, (1964), (b) K. Fukui., *Acc. Chem. Res*, 4, 57(1971), (c) K. Fukui., *Acc. Chem. Res*, 363 (1981).
- [5] R.G. Parr, W. Yang., *Oxford University Press*, Oxford, UK, (1989).
- [6] (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker., *Chem. Rev.*, 103, 1793–1873 (2003); (b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk., *Adv. Synth. Catal*, 348, 2337–2361(2006).
- [7] L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Saèz, *RSC Adv*, 3, 1486 (2013).
- [8] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al., *Gaussian 09, Gaussian Inc. Wallingford CT, USA* (2009).
- [9] W. J. Hehre, L. R. Schleyer, J. A. Pople., *Wiley: New York*, (1986).
- [10] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr., *Phys. Rev B.*, 37, 785 (1988).
- [11] R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 23, 1833 (1955).
- [12] A. E. reed, F. Weinhold., *J. Chem. Phys.*, 78, 4066 (1983).
- [13] R. G. Parr, R. G. Pearson., *J. Am. Chem Society*, 105, 7512-7516 (1983).
- [14] L. R. Domingo, M. R. Gutiérrez, P. Pérez., *Tetrahedron*, 72, 1524-1532 (2016).
- [15] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu., *J. Am. Chem. Soc*, 121, 1922-1924 (1999).

- [16] L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez., *J. Org. Chem*, 73, 4615-4624 (2008).
- [17] L. R. Domingo, P. Pérez, M. J. Aurell and J. A. Sàez, *Curr.Org. Chem*, 16, 2343–2351 (2012).
- [18] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez, *Org. Biomol. Chem*, 10, 3841–3851(2012).
- [19] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and J. A. Sàez, *RSC Adv*, 2, 1334–1342 (2012).
- [20] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez, *Tetrahedron*, 69, 107–114 (2013).
- [21] L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 4, pp. 32415-32428 (2014).
- [22] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc*, vol. 108, 5708–5711(1986).
- [23] E. Chamorro, P. Pérez, L.R. Domingo., *Chem. Phys. Lett*, 582, 141–143 (2013).
- [24] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras., *J. Phys. Chem. A*, 106, 6871–6875 (2002).
- [25] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro., *J. Mol. Struct. Theochem*, 895, 86–91 (2009).
- [26] W, Langenaeker; K, Demel, P, Geerling, *J. mol. Struct, (THEOCHEM)*, 362 (1996).
- [27] G, Raspoet; M, T, Nguyen; M, Mc Ganaghy, A, F, Hegarty, *J. Org. Chem*, 63, 6807 (1998).



## *Chapitre IV*

*Etude conceptuelle de la sélectivité de  
la cycloaddition de  $\beta$ -himachalène avec  
l'acide méta chloroperbenzoïque et le  
dibromocarbène*

## I. Introduction

Plusieurs caractéristiques sont indispensables à une réaction chimique, pour être utile en synthèse organique. Le rendement est évidemment l'élément important lors d'un processus de synthèse multi étapes. La régio et la stéréosélectivité sont aussi des paramètres cruciaux surtout lorsque le produit de la réaction doit être un régio ou un stéréoisomère particulier, telle que le cas de l'industrie pharmaceutique. Il est donc intéressant de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivité et de pouvoir les contrôler. Afin de comprendre parfaitement le processus chimique de ces réactions et fournir des précieuses prédictions aux expérimentateurs, une étude théorique est nécessaire.

Ainsi, 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 la réaction. Notamment, les théories quantiques de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais également de justifier et de prédire les chimio, les stéréo et les régiosélectivités expérimentales.

Il est important de souligner que l'étude de la réactivité chimique de composés issues par voie d'extraction à partir des huiles essentielles a fait l'objet de plusieurs travaux réalisés par les chercheurs afin d'obtenir de nouveaux agents thérapeutiques en chimie médicinale et de nouveaux composés aux propriétés olfactives intéressantes en parfumerie. Ces huiles essentielles qui se trouvent dans les branches, les feuilles, les fruits, les graines et/ou les racines des nombreuses plantes aromatiques [1] et présentent des activités antiseptiques, cytotoxiques, antibactériennes et antioxydantes leur permettant de les utiliser dans des énormes applications dans les industries du parfum, de l'agroalimentaire, de produits cosmétiques et pharmaceutiques [1]. Par exemple, l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas qui utilise pour freiner la chute des cheveux et éliminer les pellicules, elle est principalement composée de trois sesquiterpènes bicycliques :  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -himachalène [2], dont le  $\beta$ -himachalène est le principal constituant avec une teneur d'environ (50%) [3].

Dans ce chapitre, nous exposons les justifications théoriques de la régio et de la stéréosélectivité observée expérimentalement de la réaction de  $\beta$ -himachalène avec l'acide méta chloroperbenzoïque (AmCPB) et le dibromocarbène ( $\text{CBr}_2$ ) par différentes approches théoriques à savoir, la théorie des orbitales moléculaires frontières FMO [4,5], les indices de la réactivité dérivant de la DFT [6,7] et le calcul des énergies d'activation. Ce chapitre est divisé en deux parties ; la première est consacrée à l'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB et la deuxième concerne la réaction entre le produit principal ( $\text{P}_\alpha$ ) résultant de l'étape d'époxydation de  $\beta$ -himachalène et le  $\text{CBr}_2$  selon les séquences réactionnelles proposées dans la figure IV.1.

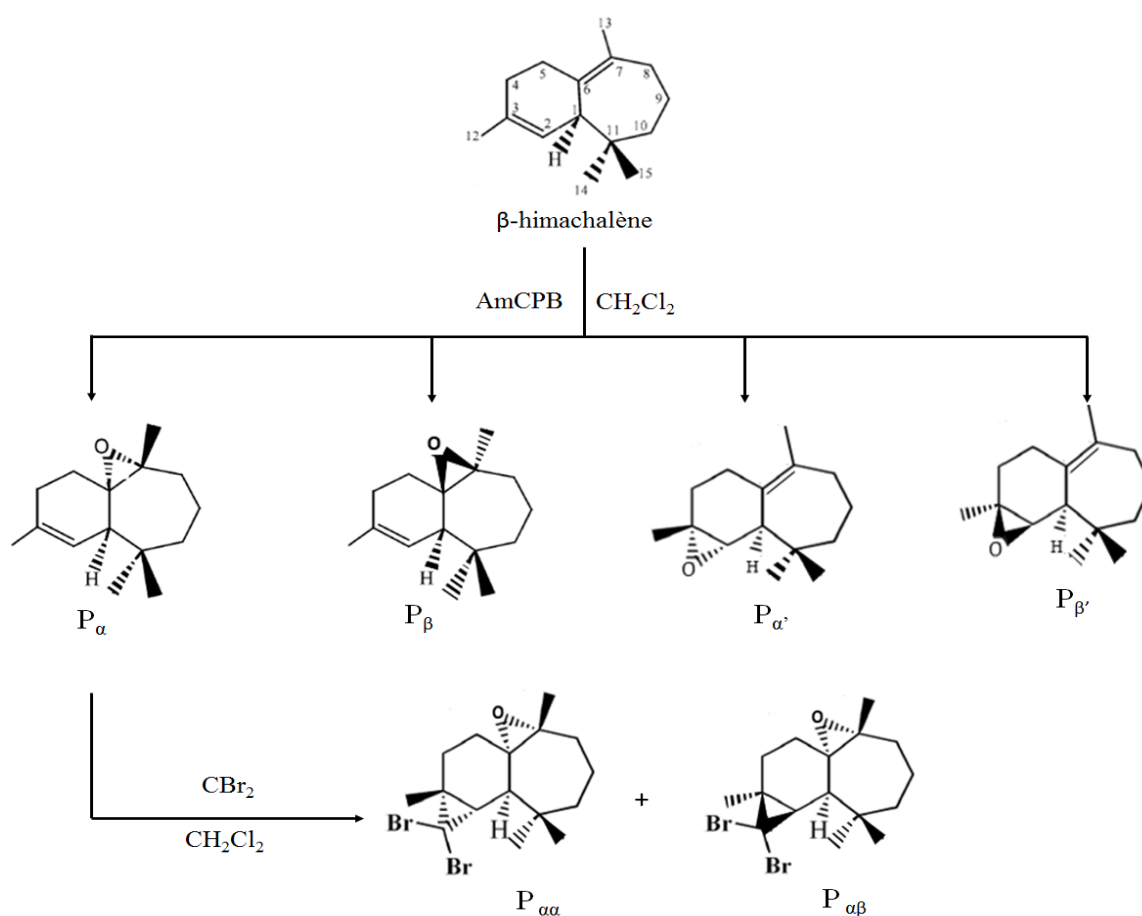


Figure IV. 1. Séquence de la réaction de  $\beta$ -himachalène avec l'AmCPB et le  $\text{CBr}_2$

## II. Détails des calculs

Toutes les optimisations géométriques ont été exécutées à l'aide de la série des programmes Gaussian 09W [8] par la méthode DFT/B3LYP [9] avec la base d'orbitales 6-311+G(d,p) [10]. Les populations électroniques ont été calculées à l'aide des analyses de

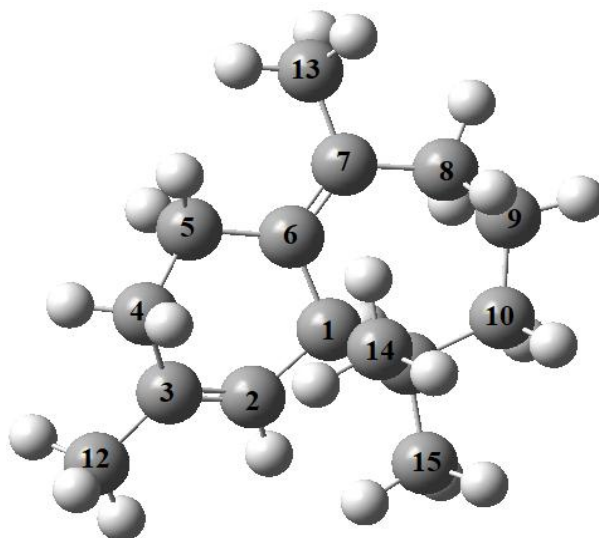
populations MPA (Mulliken Population Analysis) [11], et également par NPA (Natural Population Analysis) [12].

Les états de transition, résultant des deux côtés de la réaction  $\alpha$  et  $\beta$  (le côté  $\alpha$  contient l'hydrogène de la jonction), étaient situés au même niveau par QST2 (Quadratic Synchronous Transit). Leur existence a été validée par la présence d'une seule et unique fréquence imaginaire dans la matrice hessienne suivie par le calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [13] afin de montrer si l'état de transition (TS) est bien relié aux deux minima (réactifs et produits). Les valeurs des enthalpies, des entropies et des énergies libres ont été calculées par la thermodynamique statistique dans les conditions standards.

### III. Résultats et discussions

#### III.1. Etude conformationnelle de $\beta$ -himachalène

Le  $\beta$ -himachalène est un hydrocarbure bicyclique sesquiterpénique. L'un des deux cycles est à six chaînons, il possède deux atomes de carbone hybridés  $sp^2$  en position 2;3, ce qui impose aux atomes  $C_2$  ;  $C_3$  ;  $C_4$  ;  $C_1$  et  $C_{12}$  d'être coplanaires, l'autre cycle à sept chaînons présente une double liaison en position 6;7 ce qui entraîne que les atomes  $C_6$  ;  $C_7$  ;  $C_8$  ;  $C_1$  ;  $C_5$  et  $C_{13}$  sont coplanaires aussi, de telle sorte que la structure de  $\beta$ -himachalène est bâtie autour de deux plans, ce qui lui donne plus de flexibilité. La présence de deux doubles liaisons intercycliques  $C_2=C_3$  et  $C_6=C_7$  de nombre de substitutions différents nous permettent de prévoir une réactivité non similaire de l'une par rapport à l'autre vis-à-vis de réactif d'attaque. La figure IV.2 représente le conformère le plus stable de  $\beta$ -himachalène optimisé par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) dont l'analyse énergétique a été stabilisé à une valeur de l'énergie :  $E = -586,1838$  u.a.



**Figure IV. 2.** Conformère le plus stable de  $\beta$ -himachalène optimisé au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

## III.2. Réaction d'époxydation de $\beta$ -himachalène par l'AmCPB

### III.2.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs

Les réactions organiques peuvent être classées comme non polaires ou polaires selon le caractère électronique global de la formation et/ou de la rupture des liaisons le long de la réaction. La plupart des molécules organiques avec des groupes fonctionnels polarisés présentent une réactivité polaire, caractérisée par une interaction électrophile/nucléophile. Sachant que les électrophiles sont des molécules capables d'accepter une quantité de densité d'électrons, par contre les nucléophiles sont celles capables de la donner. L'électrophilie ou la nucléophilie d'un composé est liée à sa tendance d'échanger la densité électronique pendant la réaction.

Théoriquement, le comportement électrophile et nucléophile des molécules organiques peut être caractérisé en utilisant les indices de réactivité définies dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle DFT [6], tel que le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté  $\eta$ , l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , l'indice global de nucléophilie N et la mollesse S.

D'un autre côté, la théorie FMO (Frontier Molecular Orbitals) développée par le chimiste Japonais K. Fukui [4,5], le premier qui a montré qu'il était possible de décrire correctement le déroulement de certaines réactions chimiques en faisant l'approximation que celles-ci sont gouvernées par le recouvrement des orbitales frontières des réactifs [14]. Cette approximation

avait paru simpliste à de nombreux théoriciens de l'époque où elle a été avancée, elle s'est avérée très nécessaire. Elle fournit une rationalisation distinguée de la plupart des propriétés (régiosélectivité, stéréosélectivité...). Ainsi, elle stipule que la réaction est contrôlée par l'interaction entre l'orbitale la plus haute occupée HOMO du donneur d'électrons et l'orbitale la plus basse vacante LUMO de l'accepteur d'électrons.

Afin de mettre en évidence le caractère nucléophile ou électrophile des deux réactifs et le mode de la cycloaddition de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'acide méta chloroperbenzoïque, nous avons calculé les écarts d'énergie pour les deux combinaisons possibles entre les deux partenaires, les résultats obtenus et les valeurs calculées pour les indices globaux de réactivité sont regroupées dans le tableau IV.1. Le gap énergétique  $\Delta E$  correspondant à la combinaison  $|E_{HOMO}^{\beta\text{-himachalène}} - E_{LUMO}^{AmCPB}|$  est inférieur à celui  $\Delta E^*$  correspondant à  $|E_{HOMO}^{AmCPB} - E_{LUMO}^{\beta\text{-himachalène}}|$  et par conséquent l'AmCPB se comporte comme un électrophile, alors que le  $\beta$ -himachalène agit comme un nucléophile.

**Tableau IV. 1.** Descripteurs chimiques en (eV) pour le  $\beta$ -himachalène et l'AmCPB, en prenant l'énergie du tétracyanoéthylène (TCE) comme référence [ $E_{HOMO}$  (TCE)=-9,1413 (eV)]

	$\beta$ -himachalène		AmCPB	
$E_{HOMO}$	-5,9489	$\Delta E = 3,8254$	-7,3623	$\Delta E^* = 7,3153$
$E_{LUMO}$	-0,0470		-2,1235	
$\mu$	-2,9980		-4,7429	
$\eta$	5,9018		5,2387	
$\omega$	0,7614		2,1470	
N	3,1924		1,7790	
S	0,0847		0,0954	

Le tableau IV.1 indique que le potentiel chimique électronique de  $\beta$ -himachalène,  $\mu = -2,9980$  eV, est supérieur à celui de l'AmCPB,  $\mu = -4,7429$  eV. Cela signifie qu'il y a un transfert global de densité d'électrons (GEDT) [15] de  $\beta$ -himachalène vers l'AmCPB, ce dernier présente un indice d'électrophilie  $\omega = 2,1470$  eV et un indice de nucléophilie  $N = 1,7790$  eV et ceux correspondant au  $\beta$ -himachalène sont respectivement de 0,7614 eV et 3,1924 eV. Ces résultats suggèrent que l'AmCPB se comporte comme un électrophile, tandis que le  $\beta$ -himachalène agit comme un nucléophile.

### III.2.2. Prédiction de la sélectivité des sites

Le long d'une réaction polaire, l'attaque électrophile/nucléophile a lieu à une position spécifique d'une molécule, et si cette dernière a plusieurs positions de réactivité similaire, on peut parler de la regio ou de la chimiosélectivité. Cette situation est observée dans le cas de réactions de cycloaddition, dans lequel les différents modes d'approche d'un réactif vers l'autre peuvent donner deux régioisomères. Des études récentes des réactions polaires de cycloaddition [16-19] ont montré que le canal régioisomérique le plus favorable est celui qui implique la formation de la liaison entre le site le plus électrophile et le site le plus nucléophile des réactifs. Par conséquent, il est souhaitable d'avoir des indices de réactivité locaux capables de caractériser ces centres pertinents des molécules organiques, Dans ce sens, plusieurs approches théoriques ont été examinées.

Le principe des acides et bases durs et mous, HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) [20,21], appliqué dans un sens global nous permet de calculer pour une molécule : le potentiel chimique électronique, la dureté globale, l'indice déélectrophilie, ...etc. Ces indices caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Par ailleurs, les chimistes s'intéressent à la réactivité chimique c'est-à-dire aux interactions entre les molécules. Cependant, pour étudier ces interactions, des chercheurs ont appliqué le principe HSAB pour des atomes (au sens local).

En 1984, Parr et Yang [22] ont proposés dans le cadre de la DFT la fonction frontière ou fonction de Fukui  $f(r)$ . Ils ont supposé que la direction préférée pour une approche d'un réactif par rapport à l'autre soit celui pour lequel la variation initiale du potentiel chimique  $\mu$  pour une espèce est maximum, et que la direction favorable est celle avec la plus grande valeur de  $f$  et que le canal le plus favorisé d'un processus chimique soit celui dans lequel le réactif entrant produira le plus grand changement dans le potentiel chimique électronique du système [22]. Par la suite Yang et Mortier [23] ont proposé une approche aux fonctions Fukui basées sur la variation des charges de Mulliken brutes,  $q(r)$ , d'un atome dans une molécule, avec :

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) ; \text{ Pour attaque électrophile} \quad \text{Éq. IV-1}$$

$$f_k^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) ; \text{ Pour attaque nucléophile} \quad \text{Éq. IV-2}$$

Les fonctions de Fukui permettent la distribution de certains indices locaux de réactivité, tels que l'indice local d'électrophilie et de nucléophilie le long des atomes d'une molécule, et

donc à caractériser le centre le plus électrophile ou nucléophile d'un réactif, permettant ainsi la caractérisation de la réactivité locale.

Selon le modèle polaire de Domingo [18], les indices statiques locaux d'électrophilie  $\omega_k$  [24] et de nucléophilie  $N_k$  [24] sont des descripteurs fiables pour la prédiction de l'interaction électrophile-nucléophile, la formation la plus favorisée d'une liaison chimique entre deux atomes a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $\omega_k$ ) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k$ ) de la molécule nucléophile.

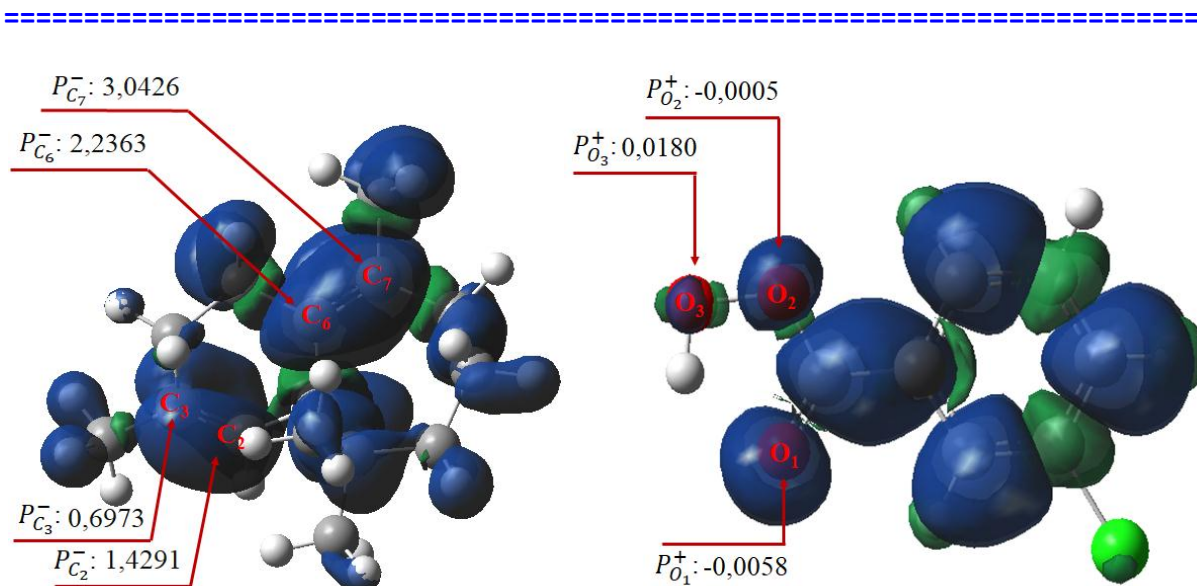
Le comportement électrophile ou nucléophile d'un atome peut être aussi caractérisé de manière alternative par le signe et l'amplitude de la fonction  $\Delta f(r)$  [25,26] ;

- Si la valeur du descripteur dual en un point est nulle ( $\Delta f(r)=0$ ), alors en ce point, la valeur de la fonction de Fukui électrophile est égale à la valeur de la fonction de Fukui nucléophile. Ce site réagira de manière équivalente à une attaque électrophile et à une attaque nucléophile. Sa réactivité est donc mal définie, il n'est ni électrophile ni nucléophile.
- Si  $\Delta f(r)>0$  au point  $r$ , alors la fonction de Fukui électrophile s'accroît par rapport à la moyenne en ce point et le site moléculaire a un caractère électrophile.
- Si  $\Delta f(r)<0$ , alors le site moléculaire a un caractère nucléophile

Récemment, Domingo et al [27-30] ont proposé les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  et nucléophiles  $P_k^-$  dérivées des changements de la densité électronique du spin atteints par le processus de transfert global de la densité d'électrons (GEDT) [15] du nucléophile à l'électrophile comme un outil puissant pour l'étude de la réactivité locale dans les processus polaires.

En utilisant ces indices et d'autres afin de justifier que la double liaison  $C_6=C_7$  de  $\beta$ -himachalène est plus réactif vis-à-vis d'une attaque par l'AmCPB que la double liaison  $C_2=C_3$ . La figure IV.3 présente les densités de spin atomique Mulliken du cation radical et de l'anion radical, ainsi que les fonctions de Parr nucléophiles  $P_k^-$  de  $\beta$ -himachalène et les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  de l'AmCPB.





**Figure IV. 3.** Représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique Mulliken (ASD) de l'anion radical et du cation radical, ainsi que les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  et nucléophiles  $P_k^-$  respectivement pour l'AmCPB et le  $\beta$ -himachalène

Le tableau IV.2 présente les résultats obtenus des indices locaux de réactivité et les descripteurs dual de sites particuliers de  $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB calculés par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p).

**Tableau IV. 2.** Indices de réactivité locale de  $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB calculés par B3LYP/6-311+G(d,p)

	$\beta$ -himachalène				l'AmCPB		
	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>
$f_k^+$	0,0045	0,0043	0,0201	0,0340	0,0337	0,0389	<b>0,1356</b>
$f_k^-$	<b>0,0318</b>	<b>0,0826</b>	<b>0,2022</b>	<b>0,2214</b>	0,0050	0,0229	0,0458
$P_k^+$	0,0593	0,1076	0,2976	0,3024	-0,0058	-0,0005	<b>0,0180</b>
$P_k^-$	<b>1,4291</b>	<b>0,6973</b>	<b>2,2363</b>	<b>3,0426</b>	0,0226	0,0004	0,0289
$\omega_k^+$	0,0038	0,0033	0,0153	0,0259	0,0724	0,0835	0,2912
$\omega_k^-$	0,0242	0,0629	0,1539	0,1686	0,0107	0,0491	0,0983
$S_k^+$	0,0004	0,0004	0,0017	0,0029	0,0032	0,0037	0,0129
$S_k^-$	0,0027	0,0070	0,0171	0,0188	0,0005	0,0022	0,0044
$\Delta f_k$	<b>-0,0273</b>	<b>-0,0783</b>	<b>-0,1821</b>	<b>-0,1874</b>	0,0287	0,0160	<b>0,0898</b>
$\Delta \omega_k$	-0,0204	-0,0596	-0,1386	-0,1427	0,0616	0,0343	0,1929
$\Delta S_k$	-0,0023	-0,0066	-0,0154	-0,0159	0,0027	0,0015	0,0086

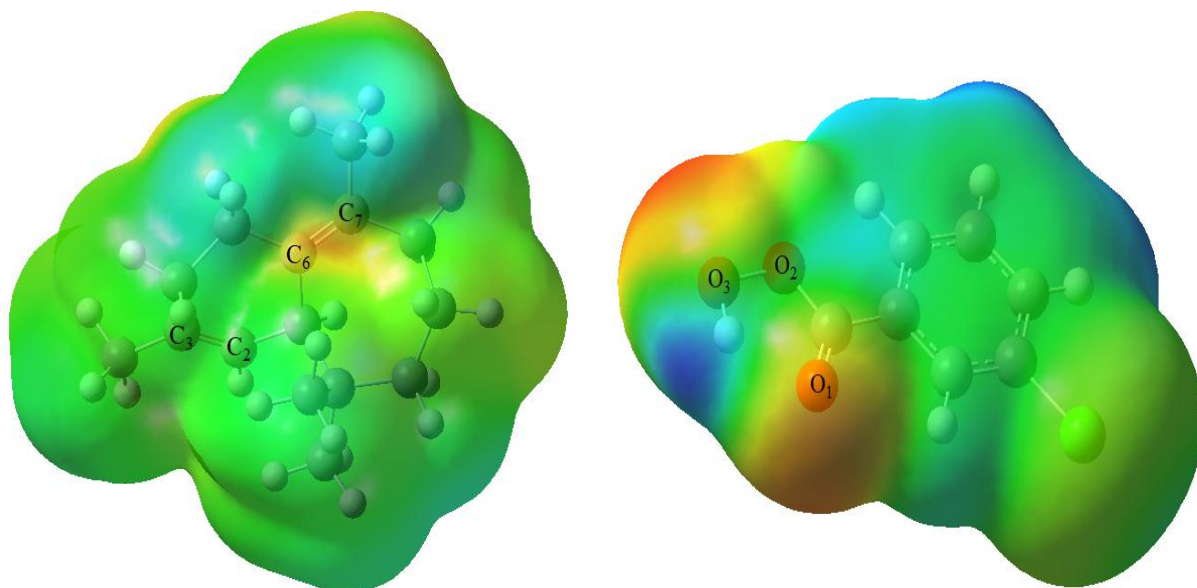
Les valeurs calculées des fonctions nucléophiles de Fukui et de Parr pour les deux carbones  $C_6$  et  $C_7$  de  $\beta$ -himachalène sont respectivement de :  $f_{C_6}^- = 0,2022$ ,  $P_{C_6}^- = 2,2363$ ,  $f_{C_7}^- = 0,2214$ ,  $P_{C_7}^- = 3,0426$ , elles sont plus élevés que celles correspondants aux carbones  $C_2$  et  $C_3$  qui portent les indices suivants :  $f_{C_2}^- = 0,0318$ ,  $P_{C_2}^- = 1,4291$ ,  $f_{C_3}^- = 0,0826$ ,  $P_{C_3}^- = 0,6973$ . Ce qui montre que les deux atomes  $C_6$  et  $C_7$  ont un caractère nucléophile plus grand que celles de  $C_2$  et  $C_3$ , ainsi la double liaison à sept chaîons est susceptible pour une attaque électrophile de l'AmCPB que l'autre liaison à six chaîons.

Concernant l'AmCPB et d'après l'analyse des indices locaux de réactivité, on trouve que l'oxygène  $O_3$  est le site le plus électrophile, du fait que les indices  $f_{O_3}^+$ ,  $P_{O_3}^+$  et  $\omega_{O_3}^+$  sont plus élevés que celles des centres  $O_1$  et  $O_2$ .

La réactivité moléculaire peut être traitée aussi par l'utilisation de la carte du potentiel électrostatique, connu sous le nom des surfaces de potentiel électrostatique moléculaire MEPs (Molecular Electrostatic Potentials). Il s'agit d'un outil important dans l'optimisation des interactions électrostatiques au sein de la molécule, il montre les distributions de la charge en trois dimensions. La connaissance de ces distributions est utilisée pour expliquer la réactivité des molécules les unes avec les autres.

Les régions de la molécule avec une charge négative et avec une charge positive sont respectivement colorées en rouge et bleu. La couleur verte correspond à une zone intermédiaire de potentiel situé entre les deux extrêmes (rouge et bleu). La couleur jaune et bleu clair divise la différence entre la couleur moyenne (vert) et les extrêmes (rouge/bleu foncé).

D'après ces considérations, la carte MEPs de  $\beta$ -himachalène (Figure IV.4) montre que la localisation de la densité électronique (couleur rouge) est bien claire sur la double liaison  $C_6=C_7$ , indiquant ainsi son importante réactivité par rapport à  $C_2=C_3$ . La carte de densité électronique de l'AmCPB montre que l'atome  $O_3$  est le centre le plus électrophile de la molécule. Par conséquent, la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène présente une régiosélectivité totale.



**Figure IV. 4.** MEPs de  $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB déterminés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

Parmi les paramètres qui peuvent être utilisés aussi pour étudier la réactivité sont les paramètres géométriques, tels que la distance intra-moléculaire ou la longueur de liaison qui est la distance moyenne entre les noyaux de deux atomes liés par une liaison chimique. Cette longueur est directement liée à l'ordre de la liaison : plus le nombre d'électrons participant à la formation d'une liaison est grand, plus celle-ci sera courte et plus forte. Le tableau IV.3 regroupe les distances intra-moléculaires du conformère le plus stable de  $\beta$ -himachalène. La comparaison des distances des deux doubles liaisons  $C_2=C_3$  et  $C_6=C_7$  indique que  $d(C_2=C_3) < d(C_6=C_7)$  ce qui montre que la double liaison du cycle à six chaînons est plus forte que celle du cycle à sept chaînons et par conséquent cette dernière sera facilement attaquée par l'AmCPB par rapport à  $C_2=C_3$  qui sera plus dure.

**Tableau IV. 3.** Distances intra-moléculaires du conformère le plus stable de  $\beta$ -himachalène calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>15</sub>
C <sub>1</sub>	0,00														
C <sub>2</sub>	1,54	0,00													
C <sub>3</sub>	2,56	<b>1,34</b>	0,00												
C <sub>4</sub>	2,99	2,47	1,51	0,00											
C <sub>5</sub>	2,63	2,79	2,48	1,53	0,00										
C <sub>6</sub>	1,56	2,55	2,94	2,54	1,54	0,00									
C <sub>7</sub>	2,60	3,86	4,28	3,68	2,48	<b>1,37</b>	0,00								
C <sub>8</sub>	3,22	4,72	5,40	5,02	3,96	2,60	1,53	0,00							
C <sub>9</sub>	3,29	4,74	5,51	5,33	4,66	3,22	2,61	1,53	0,00						
C <sub>10</sub>	2,61	3,92	2,94	5,16	4,75	3,28	3,26	2,59	1,53	0,00					
C <sub>11</sub>	1,56	2,52	3,47	3,93	3,85	2,64	3,25	3,30	2,63	1,54	0,00				
C <sub>12</sub>	3,96	2,49	1,52	2,62	3,83	4,46	5,80	6,92	6,93	6,21	4,69	0,00			
C <sub>13</sub>	4,00	5,04	5,16	4,20	2,85	2,51	1,54	2,54	3,82	4,74	4,76	6,63	0,00		
C <sub>14</sub>	2,55	3,06	3,48	3,62	3,93	3,08	3,65	3,88	3,06	2,53	1,54	4,57	4,93	0,00	
C <sub>15</sub>	2,53	2,83	3,92	4,83	5,01	3,96	4,71	4,68	3,89	2,45	1,54	4,75	6,23	2,52	0,00

La connaissance des énergies et des propriétés de symétrie de la plus haute orbitale moléculaire occupée HOMO et la plus basse orbitale vacante LUMO est particulièrement intéressante pour étudier la réactivité de la molécule dans le cas où la réaction est sous contrôle orbitalaire. Les électrons  $\pi$  sont les plus mobiles et les plus facilement polarisables lors de l'interaction de la molécule avec un autre réactif (Tableau IV.4).

Tableau IV. 4. Orbitales (NBO) de  $\beta$ -himachalène calculées par DFT B3LYP/6-311+G(d,p)

Liaison $\sigma$ et $\pi$ ( $C_A-C_B$ )	Occupation	Energie (u.a)	Coefficient de Polarisation de l'atome A	Hybridation de l'atome A	Coefficient de Polarisation de l'atome B	Hybridation de l'atome B
$\sigma(C_1-C_2)$	1,972	-0,599	0,716	$sp^{2,70}$	0,697	$sp^{2,02}$
$\sigma(C_1-C_{11})$	1,949	-0,548	0,710	$sp^{2,80}$	0,703	$Sp^{3,06}$
$\sigma(C_1-C_6)$	1,964	-0,584	0,713	$sp^{2,66}$	0,701	$sp^{2,26}$
$\sigma(C_2-C_3)$	1,977	-0,725	0,703	$sp^{1,54}$	0,697	$sp^{1,62}$
$\pi(C_2-C_3)$	1,937	<b>-0,255</b>	0,716	$sp^{99,99} d^{2,74}$	0,711	$sp^{99,99} d^{1,81}$
$\sigma(C_3-C_4)$	1,972	-0,605	0,705	$sp^{2,31}$	0,709	$sp^{2,46}$
$\sigma(C_3-C_{12})$	1,980	-0,620	0,710	$sp^{2,17}$	0,703	$sp^{2,22}$
$\sigma(C_4-C_5)$	1,978	-0,587	0,706	$sp^{2,59}$	0,707	$sp^{2,61}$
$\sigma(C_5-C_6)$	1,974	-0,595	0,705	$sp^{2,29}$	0,708	$sp^{2,41}$
$\sigma(C_6-C_7)$	1,974	-0,717	0,706	$sp^{1,57}$	0,707	$sp^{1,55}$
$\pi(C_6-C_7)$	1,927	<b>-0,246</b>	0,710	$sp^{100}$	0,704	$sp^{99,99} d^{3,67}$
$\sigma(C_7-C_8)$	1,971	-0,594	0,706	$sp^{2,30}$	0,707	$sp^{2,47}$
$\sigma(C_7-C_{13})$	1,978	-0,606	0,708	$sp^{2,29}$	0,705	$sp^{2,26}$
$\sigma(C_8-C_9)$	1,976	-0,583	0,703	$sp^{2,58}$	0,710	$sp^{2,59}$
$\sigma(C_9-C_{10})$	1,983	-0,590	0,707	$sp^{2,53}$	0,706	$sp^{2,47}$
$\sigma(C_{10}-C_{11})$	1,969	-0,574	0,712	$sp^{2,93}$	0,702	$sp^{2,40}$
$\sigma(C_{11}-C_{14})$	1,975	-0,584	0,714	$sp^{2,96}$	0,700	$sp^{2,28}$
$\sigma(C_{11}-C_{15})$	1,972	-0,578	0,713	$sp^{3,05}$	0,699	$sp^{2,28}$

Le tableau IV.4 montre les densités électroniques, les énergies de stabilisation et les valeurs de coefficient de polarisation avec l'hybridation de toutes les liaisons C-C de  $\beta$ -himachalène calculés par B3LYP/6-311+G(d,p). Les orbitales moléculaires  $\sigma_s$  et  $\pi_z$  qui décrivent la densité électronique combinée par les deux atomes  $C_2$  et  $C_3$  sont respectivement sous la forme  $\sigma_s(c_2 - c_3) = 0,703 sp^{1,54} + 0,697 sp^{1,62}$  et  $\pi_z(c_2 - c_3) = 0,716 sp^{99,99} d^{2,74} + 0,711 sp^{99,99} d^{1,81}$ , alors que les orbitales moléculaires  $\sigma_s$  et  $\pi_z$  qui décrivent la densité électronique combinée par les deux atomes  $C_6$  et  $C_7$  sont respectivement sous la forme  $\sigma_s(c_6 - c_7) = 0,706 sp^{1,57} + 0,707 sp^{1,55}$  et  $\pi_z(c_6 - c_7) = 0,710 sp^{100} + 0,704 sp^{99,99} d^{3,67}$ .

Les carbones des doubles liaisons  $\pi_z(c_2 - c_3)$  et  $\pi_z(c_6 - c_7)$  sont presque hybridés 100% du caractère p, alors que tous les hydrogènes sont presque hybridés 0% du caractère p. Ces résultats montrent que les électrons p sont, en général, moins liés aux noyaux que les autres électrons, plus polarisables, ils sont donc souvent responsables de la réactivité chimique, c'est pourquoi le système antisymétrique d'orbitales p sera le seul à faire l'objet d'une étude attentive dans le cas des alcènes et des polyènes. L'analyse énergétique des orbitales naturelles de liaison NBO (Natural Bond Orbital) de  $\beta$ -himachalène (figure IV.5) montre que les énergies d'orbitales moléculaires liantes de la double liaison de cycle à six chaînons  $\sigma_s(C_2 - C_3)$  et  $\pi_z(C_2 - C_3)$  sont respectivement -0,725 (u.a) et -0,255 (u.a) alors que celles de la double liaison de cycle à sept chaînons  $\sigma_s(C_6 - C_7)$  et  $\pi_z(C_6 - C_7)$  sont respectivement -0,717 (u.a) et -0,246 (eV). Par conséquent, les énergies de stabilisation de  $\sigma_s(C_6 - C_7)$  et  $\pi_z(C_6 - C_7)$  sont moins stables que celles  $\sigma_s(C_2 - C_3)$  et  $\pi_z(C_2 - C_3)$ , ce qui confirme que la double liaison  $C_6=C_7$  est plus susceptible de subir l'attaque électrophile que celle  $C_2=C_3$ .

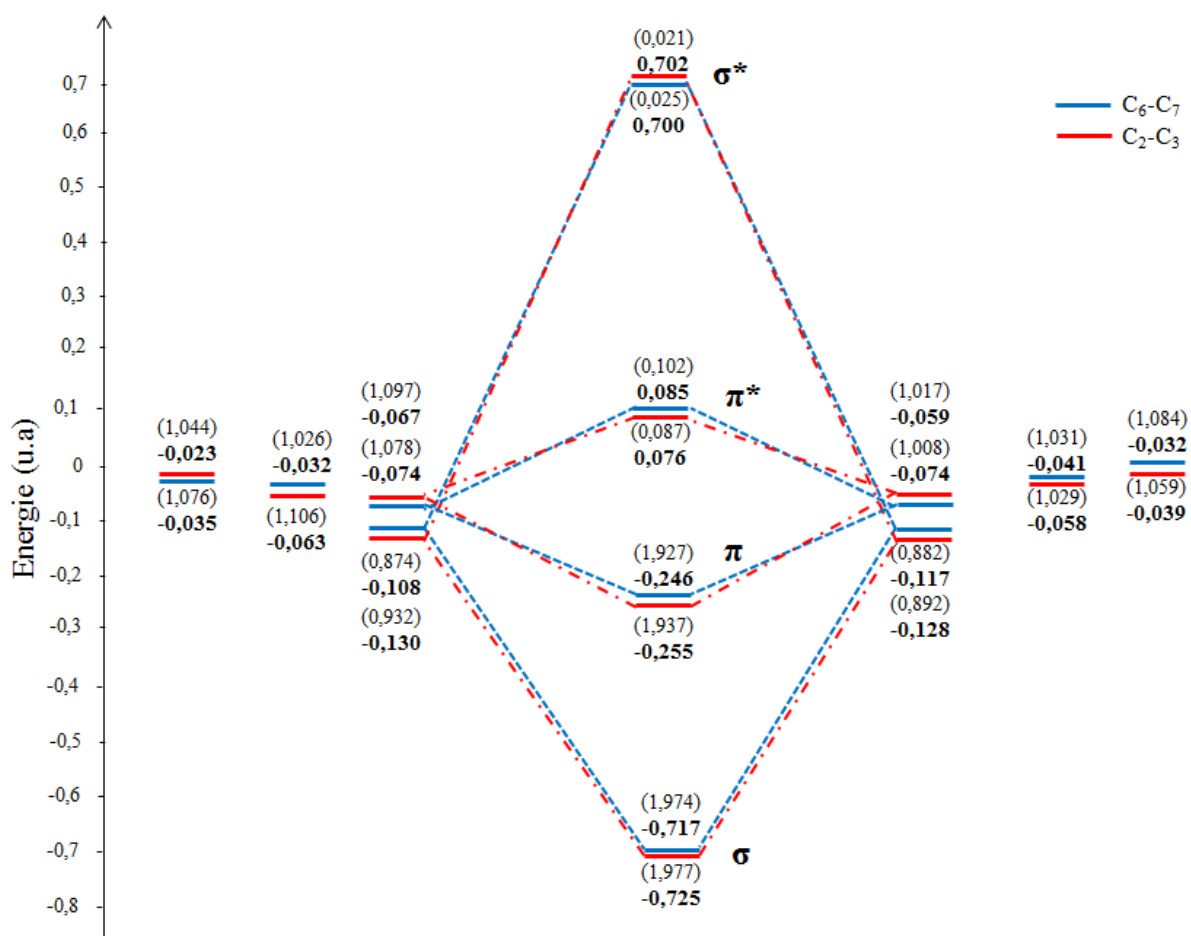


Figure IV. 5. Diagramme d'orbitales moléculaires du système  $\pi$  de  $\beta$ -himachalène, les valeurs entre parenthèses correspondent à la densité électronique

### III.2.3. Etude énergétique des états de transition

Afin de mettre en évidence le mode préférentiel de cyclisation et par conséquent le stéréoisomère majoritaire de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB, nous avons déterminé les énergies d'activation des réactifs, des produits obtenus, des états de transition  $TS_\alpha$ ,  $TS_\beta$ ,  $TS_{\alpha'}$  et  $TS_{\beta'}$  des doubles liaisons  $C_6=C_7$  et  $C_2=C_3$  de  $\beta$ -himachalène. Les valeurs correspondent aux paramètres cinétiques et thermodynamiques calculés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) sont regroupés dans le tableau IV.5. La localisation des états de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne [13].

Les énergies d'activation correspondant à l'attaque des deux côtés de la double liaison  $C_6=C_7$  de  $\beta$ -himachalène sont de 13,80 kcal mol<sup>-1</sup> et 17,57 kcal mol<sup>-1</sup> respectivement pour  $TS_\alpha$  et  $TS_\beta$  et celles correspondant à l'attaque des deux côtés de la double liaison  $C_2=C_3$  sont de l'ordre de 14,28 et 17,81 kcal mol<sup>-1</sup> à  $TS_{\alpha'}$  et  $TS_{\beta'}$ , respectivement, ce qui montre que la formation des  $\alpha$  isomères est plus favorisée cinétiquement par rapport aux  $\beta$  isomères. D'autre part, les paramètres thermodynamiques relatifs aux produits obtenus lors de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène ;  $P_\alpha$ ,  $P_\beta$ ,  $P_{\alpha'}$  et  $P_{\beta'}$  affirment que le  $P_\alpha$  est fortement exergonique, de -51,08 kcal/mol et exothermique de -52,46 kcal/mol par rapport à  $P_\beta$  ( $\Delta G=-43,60$ ,  $\Delta H= -44,39$  kcal/mol), à  $P_{\alpha'}$  ( $\Delta G=-49,82$ ,  $\Delta H= -50,75$  kcal/mol) et à  $P_{\beta'}$  ( $\Delta G=-42,37$ ,  $\Delta H= -44,12$  kcal/mol). Ainsi l'examen de cette réaction à l'aide des données figurant dans le tableau IV.5 indique que les barrières énergétiques correspondants à l'approche du côté  $\alpha$  est inférieure à celle correspondant aux autres côtés. Ces résultats nous permettent de conclure que le stéréoisomère  $\alpha$  est thermodynamiquement privilégié par rapport aux autres stéréoisomères et que la double liaison  $C_6=C_7$  de  $\beta$ -himachalène est plus nucléophile (plus réactive) que  $C_2=C_3$ , ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux [31].

**Tableau IV. 5.** Energies thermodynamiques et barrières d'activation de d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

	E (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	H (u.a)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	G (u.a)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
<b>AmCPB</b>	-955,7212	-----	-955,6026	-----	-955,6493	-----
<b><math>\beta</math>- himachalène</b>	-586,1833	-----	-585,8132	-----	-585,8704	-----
<b>TS<math>_{\alpha}</math></b>	-1541,8821	13,80	-1541,3930	14,34	-1541,4800	24,90
<b>TS<math>_{\beta}</math></b>	-1541,8761	17,57	-1541,3861	18,60	-1541,4726	29,62
<b>TS<math>_{\alpha'}</math></b>	-1541,8802	14,28	-1541,3900	14,58	-1541,4789	25,28
<b>TS<math>_{\beta'}</math></b>	-1541,8692	17,81	-1541,3812	18,96	-1541,4709	30,37
<b>P<math>_{\alpha}</math></b>	-661,4138	-53,38	-661,0378	-52,46	-661,0957	-51,08
<b>P<math>_{\beta}</math></b>	-661,4013	-45,83	-661,0249	-44,39	-661,0833	-43,60
<b>P<math>_{\alpha'}</math></b>	-661,4130	-51,93	-661,0365	-50,75	-661,0945	-49,82
<b>P<math>_{\beta'}</math></b>	-661,4011	-45,46	-661,0247	-44,12	-661,0779	-42,37

S'appuyant sur sa très grande connaissance du concept de dureté, Pearson en 1987 [32] propose le principe de dureté maximum MHP (Maximum Hardness Principle) qui stipule que la dureté maximale correspond à la stabilité maximale. Il apparait que plus la dureté est importante plus l'énergie électronique est basse et donc plus les électrons sont stabilisés. Celui-ci établit qu'à l'équilibre tout système chimique tend à être aussi dur que possible.

la dureté globale et le transfert de la charge des états de transition pour les deux possibilités d'attaque électrophile de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB sur les deux côtés de la double liaison du cycle à sept chaînons sont rassemblés dans le tableau IV.6, Les valeurs de la dureté globale  $\eta$ (eV) qui correspondent aux états de transition TS $_{\alpha}$ , TS $_{\beta}$ , TS $_{\alpha'}$  et TS $_{\beta'}$  sont respectivement de 3,52, 3,39, 3,49 et 3,34 (eV) ce qui implique que l'approche du côté  $\alpha$  est plus dure que celle du côté  $\beta$  et par conséquent le  $\alpha$  stéréoisomère formé est plus stable.



**Tableau IV. 6.** Dureté  $\eta$  et transfert de charge  $\Delta n(e)$  dans les structures de TS calculés par B3LYP/6-311+G(d,p)

	$\eta(eV)$	$\Delta n(e)$
<b>TS<math>_{\alpha}</math></b>	3,52	0,29
<b>TS<math>_{\beta}</math></b>	3,39	0,25
<b>TS<math>_{\alpha'}</math></b>	3,49	0,27
<b>TS<math>_{\beta'}</math></b>	3,34	0,21

L'analyse de la population naturelle NPA de la réaction entre le  $\beta$ -himachalène et l'AmCPB nous permet d'évaluer le transfert de charge (CT). La charge transférée à l'état de transition TS du nucléophile vers l'électrophile sont 0,29, 0,25, 0,27 et 0,21 e, respectivement pour les états de transition TS $_{\alpha}$ , TS $_{\beta}$ , TS $_{\alpha'}$  et TS $_{\beta'}$ . Ces résultats confirment ceux obtenus par l'écart d'énergie correspondant à la combinaison HOMO/LUMO et par les valeurs des  $\omega$ , N et  $\mu$ . Les valeurs de transfert de charge CT montrent que cette réaction possède un caractère polaire.

#### III.2.4. Détermination des coordonnées intrinsèques de la réaction (IRC)

La réaction de cycloaddition peut avoir l'un des deux principaux mécanismes, concertés ou progressifs. Le mécanisme concerté implique une seule étape avec formation asynchrone de deux liaisons, ou une seule étape avec deux phases, caractérisée par la formation de la première liaison suivie de la fermeture du cycle sans formation d'un réactif intermédiaire stable, tandis que le mécanisme à deux étapes implique un réactif intermédiaire. Nous avons étudié le chemin réactionnel qui se développe lors de la réaction entre le  $\beta$ -himachalène et l'AmCPB en calculant les coordonnées intrinsèques de la réaction (IRC) afin de montrer que l'état de transition est bien lié aux deux minima (réactifs et produit). Les résultats obtenus indiquent que l'évolution du système moléculaire suit un mécanisme concerté en une seule étape et en deux phases [33], la première phase correspond à la formation de la liaison O<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, la deuxième est associée à la formation de la liaison O<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (pour le chemin majoritaire). La figure IV.6 représente les IRC associés à la réaction entre l'AmCPB et le  $\beta$ -himachalène.

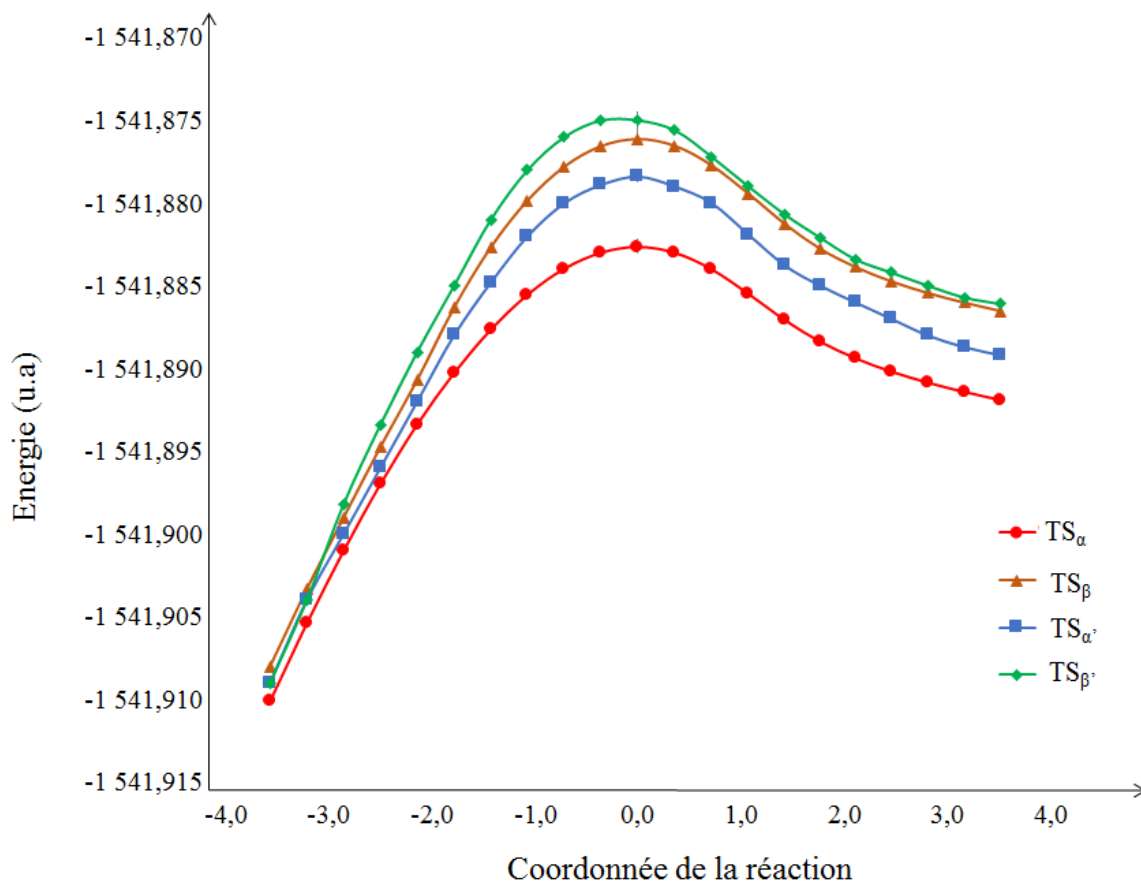


Figure IV. 6. Illustration des IRC de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB calculées par B3LYP/6-311+G(d,p)

### III.2.5. Analyse structurale des états de transition

La figure IV.7 présente les géométries optimisées, les longueurs des liaisons et la localisation des états de transition de la réaction de  $\beta$ -himachalène avec l'AmCPB calculée par la méthode B3LYP/6-311+G(d,p). Les longueurs des liaisons des états de transition TS $\alpha$ , TS $\beta$ , TS $\alpha'$  et TS $\beta'$  sont respectivement de 2,436 Å, 2,273 Å et 2,203 Å, 2,513 Å et 2,491 Å, 2,339 Å et 2,318 Å, 2,542 Å. Ces résultats montrent que cette réaction de cycloaddition possède un mécanisme asynchrone dans lequel une liaison se forme avant l'autre. En fait, cela provient de l'état de transition, pour lequel les calculs montrent que les distances qui séparent les atomes des liaisons qui vont se formées, sont différentes.

L'asynchronicité des nouvelles liaisons formées à l'état de transition peut être mesurée par la différence entre les deux longueurs de liaison formées  $\sigma$ , ce qui confirme la règle de Gazquez-Mendez [34].

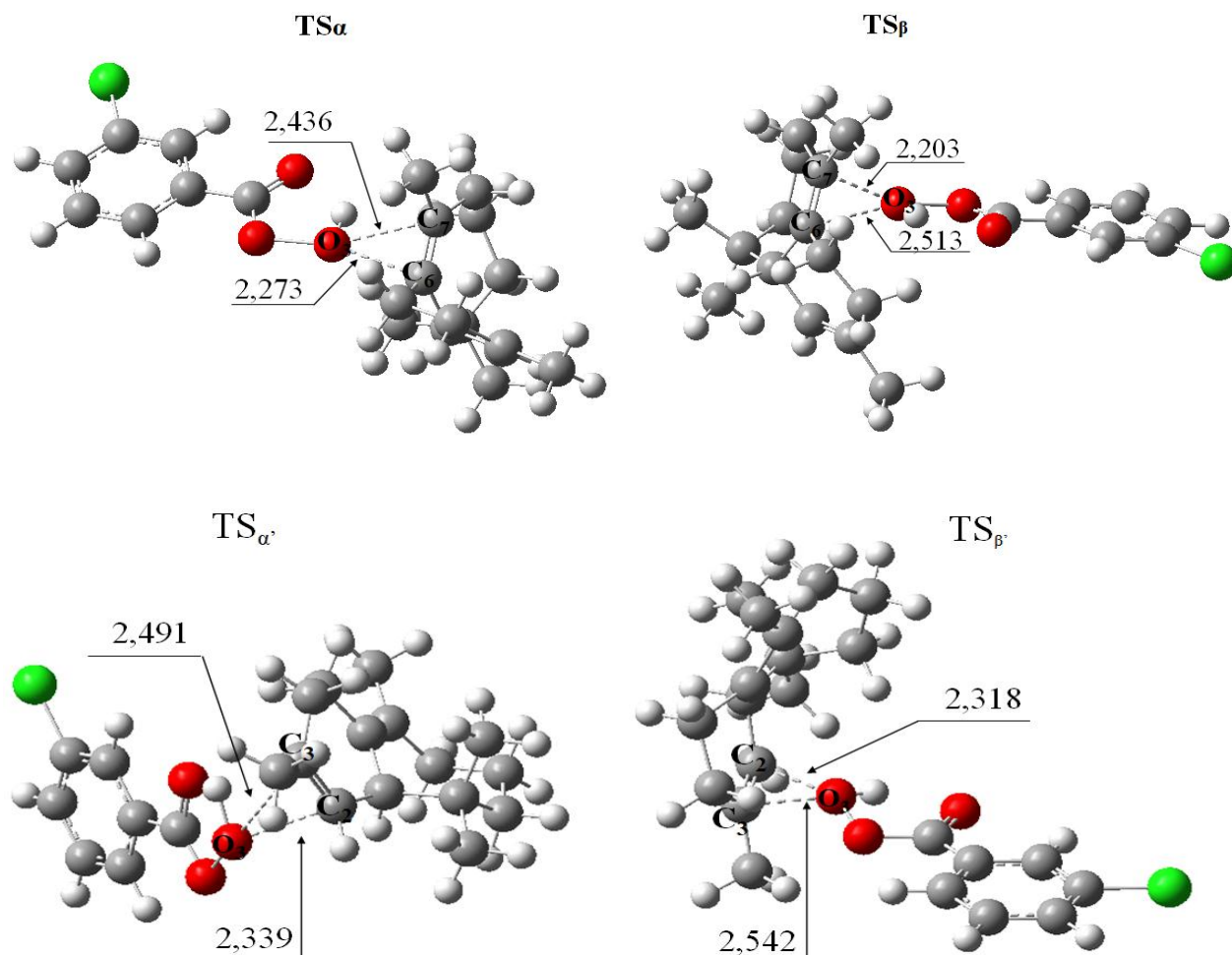


Figure IV. 7. Géométries optimisées des états de transition  $TS_\alpha$ ,  $TS_\beta$ ,  $TS_{\alpha'}$  et  $TS_{\beta'}$  de  $\beta$ -himachalène et de l'AmCPB, les distances sont données en (Å)

### III.3. Réaction entre le produit $P_\alpha$ et le dibromocarbène

#### III.3.1. Analyse des descripteurs chimiques intramoléculaires des réactifs

Après la détermination de la régio et de la stéréosélectivité de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'AmCPB. Nous avons enchainé par l'étude de la réaction d'addition entre le produit majoritaire  $P_\alpha$  formé dans la première étape et le dibromocarbène ( $CBr_2$ ).

Le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , l'indice global de nucléophilie  $N$  et le transfert maximum de charge  $\Delta N_{max}$  calculés pour le  $P_\alpha$  et le  $CBr_2$  sont présentés dans le tableau IV.7. A partir de ces résultats nous pouvons retenir que :

- =====  
 - L'indice global d'électrophilie de  $\text{CBr}_2$  (4,4683 eV) est supérieur à celui de  $\text{P}_\alpha$  (0,8320 eV). Par conséquent, le dibromocarbène se comporte comme un électrophile alors que  $\text{P}_\alpha$  agit comme un nucléophile ;
- La différence entre les indices d'électrophilie des réactifs est de  $\Delta\omega=3,6363$  eV, ce qui indique la très haute polarité de cette réaction ;
- La dureté chimique (6,3887 eV) et le potentiel chimique électronique (-3,2605 eV) de  $\text{P}_\alpha$  sont supérieures à celles du dibromocarbène ( $\eta=3,4109$ ,  $\mu=-5,5211$  eV), ce qui montre que le transfert de charge a lieu de  $\text{P}_\alpha$  vers  $\text{CBr}_2$ .

**Tableau IV. 7.** Potentiel chimique  $\mu$ , dureté  $\eta$ , indice global d'électrophilie  $\omega$ , indice global de nucléophilie  $N$ , la mollesse  $S$  et l'énergie gap  $\Delta E$  de  $\text{P}_\alpha$  et de  $\text{CBr}_2$  calculés par B3LYP/6-311+G(d,p) en (eV) .

	$\text{P}_\alpha$		$\text{CBr}_2$	
$E_{(\text{HOMO})}$	-6,4548		-7,2265	
$E_{(\text{LUMO})}$	-0,0661	$\Delta E_1 = 2,6388$	-3,8155	$\Delta E_2 = 7,1604$
$\mu$	-3,2605		-5,5211	
$\eta$	6,3887		3,4109	
$\omega$	0,8320		4,4683	
$N$	2,6866		1,9149	
$S$	0,0783		0,1466	
$\Delta N_{\text{max}}$	0,5104		1,6186	

L'écart énergétique entre l'HOMO de  $\text{P}_\alpha$  et le LUMO de dibromocarbène est de  $\Delta E_1=2,6388$  eV et le gap énergétique entre l'HOMO de dibromocarbène et le LUMO de  $\text{P}_\alpha$  est de  $\Delta E_2=7,1604$  eV, ce qui confirme le caractère nucléophile de  $\text{P}_\alpha$  et le caractère électrophile de  $\text{CBr}_2$ .

### III.3.2. Etude cinétique et thermodynamique

Nous avons étudié la stéréosélectivité de l'ajout de dibromocarbène au  $\text{P}_\alpha$ . Cette addition a été examinée pour les deux côtés  $\alpha$  et  $\beta$  de la double liaison  $\text{C}_2=\text{C}_3$  de  $\text{P}_\alpha$ . Les énergies des réactifs, des produits obtenus et des états de transition ( $\text{TS}_{\alpha\alpha}$ ,  $\text{TS}_{\alpha\beta}$ ) ainsi les écarts énergétiques

entre les réactifs et les produits calculés par la méthode DFT sous la base B3LYP/6-311+G(d,p) sont énumérés dans le tableau IV.8.

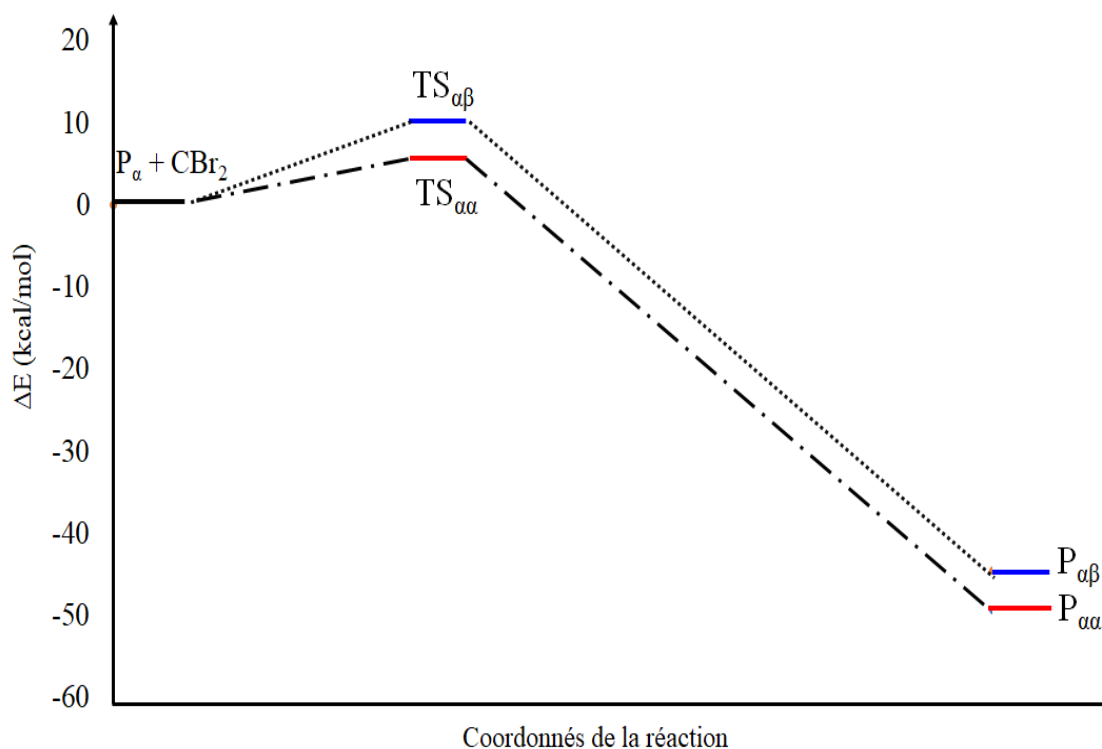
**Tableau IV. 8.** Energies thermodynamiques et barrières d'activation de la réaction de  $P_\alpha$  avec le dibromocarbène calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

	E (u.a)	G (u.a)	H (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta H$ (Kcal/mol)
$P_\alpha$	-661,4138	-661,0957	-661,0378			
$CB_{r2}$	-5186,2965	-5186,3215	-5186,2886			
$TS_{\alpha\alpha}$	-5847,7037	-5847,3890	-5847,3187	<b>4,14</b>	17,69	4,83
$TS_{\alpha\beta}$	-5847,6960	-5847,3815	-5847,3109	8,97	22,40	9,72
$P_{\alpha\alpha}$	-5847,7889	-5847,4678	-5847,4000	<b>-49,32</b>	-31,75	-46,18
$P_{\alpha\beta}$	-5847,7812	-5847,4602	-5847,3923	-44,49	-26,98	-41,35

D'après ces paramètres cinétiques et thermodynamiques nous pouvons déduire que :

- L'énergie d'activation de l'état de transition au côté  $\beta$  de la double liaison  $C_2=C_3$  est de l'ordre de 8,97 kcal/mol, alors que celle correspond au  $TS_{\alpha\alpha}$  est égal à 4,14 kcal/mol ;
- La formation du produit  $P_{\alpha\alpha}$  est fortement exothermique par -46,18 kcal/mol et plus exergonique de -31,75 kcal/mol que le produit  $P_{\alpha\beta}$  ( $\Delta H = -41,35$ ,  $\Delta G = -26,98$  kcal/mol).

Ces valeurs montrent que cette réaction est énergétiquement exothermique. On remarque également que la barrière énergétique correspondant à l'approche du côté  $\alpha$  est plus stable à celle correspondant au côté  $\beta$  (Figure IV.8). Ces résultats nous ont permis de conclure que l'attaque électrophile de  $P_\alpha$  par le  $CB_{r2}$  est privilégiée sur le côté  $\alpha$  de point de vue cinétique et thermodynamique. Cela explique également la grande stéréosélectivité observée expérimentalement [31].



**Figure IV. 8.** Chemins réactionnels de la cycloaddition de  $P_{\alpha}$  avec le  $CBr_2$  calculés par DFT B3LYP/6-311+G(d,p)

### III.3.3. Analyse structurale des états de transition

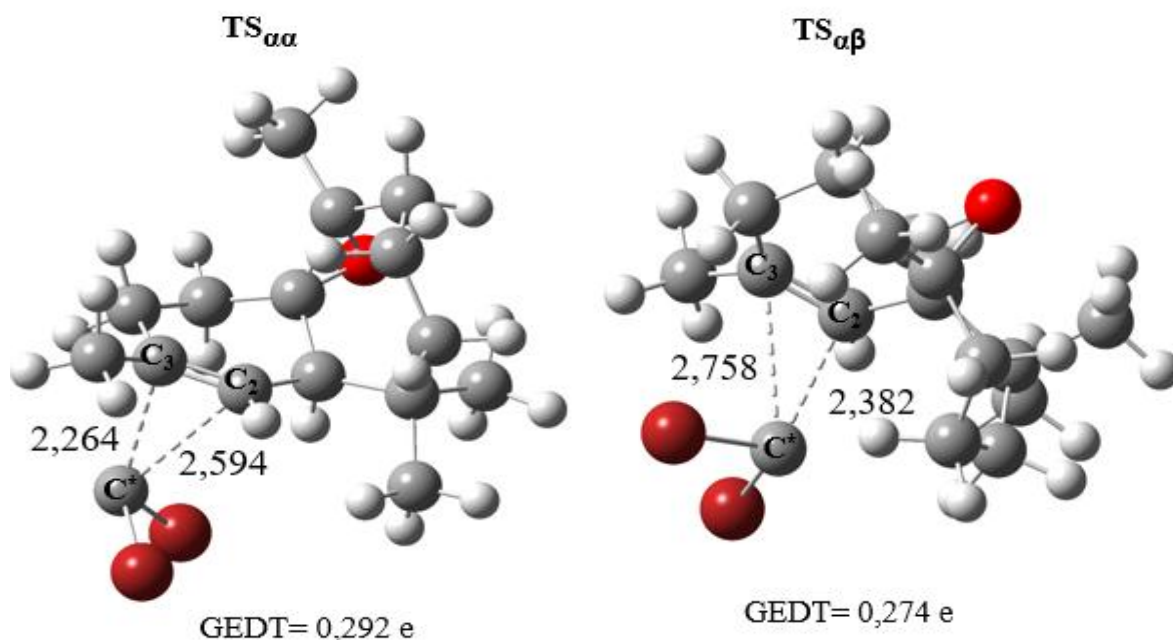
Les géométries des états de transition associées à la réaction entre  $P_{\alpha}$  et  $CBr_2$  sont indiquées dans la figure IV.9. Les longueurs des deux liaisons de cycle formé au niveau des TS correspond aux deux voies sont différentes, ce qui indique qu'elles sont associées à des liaisons légèrement asynchrones. Les longueurs des liaisons formées par le premier stéréoisomère sont de 2,264 Å pour  $d_1(C^*-C_3)$  et de 2,594 Å pour  $d_2(C^*-C_2)$  pour  $TS_{\alpha\alpha}$ , tandis que celles formées par le deuxième stéréoisomère sont de 2,758 Å pour  $d_1(C^*-C_3)$  et de 2,382 Å pour  $d_2(C^*-C_2)$  pour  $TS_{\alpha\beta}$ .

Où  $C^*$  : Carbone de dibromocarbène.

L'asynchronicité de la formation des liaisons dans cette réaction peut être mesurée comme la différence entre les deux longueurs des deux liaisons  $\sigma$  formés,  $\Delta d$  donné en Å (Eq IV-3) :

$$\Delta d = |d_1 - d_2| \quad \text{Éq. IV-3}$$

L'asynchronicité du premier stéréoisomère est  $\Delta d=0,3301$  Å à  $TS_{\alpha\alpha}$  tandis que l'asynchronicité du deuxième est  $\Delta d=0,3763$  Å à  $TS_{\alpha\beta}$ .



**Figure IV. 9.** Géométries, longueurs des liaisons de formation, en Angströms, et valeurs GEDT, en (e), des TSs impliquées dans la réaction entre  $P_\alpha$  et  $CBr_2$

Domingo a montré qu'il y a une bonne corrélation entre le caractère polaire des réactions mesurée par le transfert global de la densité d'électrons (GEDT) à l'état de transition et leur faisabilité d'être établie [15]. Le long d'une réaction polaire, il y a un GEDT du nucléophile à l'électrophile ; plus le GEDT à TS est grand, plus celle-ci est stable et plus la réaction est polaire. Le GEDT aux états de transition est calculé par la somme des charges atomiques naturelles (q), obtenues par une analyse de la population naturelle (NPA) [35,36].

Les valeurs de GEDT calculées au niveau des TS de la réaction entre le  $P_\alpha$  et le  $CBr_2$  sont les suivantes : 0,292e à  $TS_{\alpha\alpha}$  et 0,274e à  $TS_{\alpha\beta}$ . Ces valeurs indiquent le caractère polaire de cette réaction, en accord avec l'analyse des indices de réactivité CDFT des réactifs.

## IV. Conclusion

L'étude que nous avons réalisée dans ce chapitre concerne le comportement de  $\beta$ -himachalène vis-à-vis de l'AmCPB et le dibromocarbène à l'aide de la méthode DFT au

niveau B3LYP/6-311+G(d,p). Les résultats que nous avons trouvés affirment que la théorie de la fonctionnelle de la densité a donné un cadre conceptuel à l'étude de la réactivité et de la sélectivité d'une réaction chimique à travers des descripteurs locaux et globaux, ces derniers permettent de montrer que la double liaison du cycle à sept chaînons de  $\beta$ -himachalène réagit régiosélectivement avec une grande stéréosélectivité par sa face  $\alpha$  que celle à six chaînons formant ainsi le produit majoritaire  $P_\alpha$ . La réaction de ce dernier avec le  $CBr_2$  se déroule selon un mécanisme exothermique en une seule étape dont lequel le produit  $P_{\alpha\alpha}$  est cinétiquement et thermodynamiquement favorisé par rapport au  $P_{\alpha\beta}$  selon les paramètres énergétiques des états de transition.

Le caractère polaire de ces réactions de cycloaddition est corrélé avec le déroulement de la GEDT à TS correspondante de manière que plus le GEDT est élevé, plus l'énergie d'activation est faible, plus la réaction est polaire.



## Références bibliographiques

- [1] A. Sivropoulou, E. Papanikolaou, C. Nikolaou., *J Agric Food Chem*, 44,120-05 (1996).
- [2] R. Hammal, A. Benharref, A. El Hajbi., *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 6, 734-745 (2014).
- [3] H. Eljamili, A. Auhmani, M. Dakir, E. Lassaba., A. Benharref, M. Pierrot, A. Chiaroni, C. Riche., *Tetrahedron Lett*, 43,6645–6648 (2002).
- [4] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu., *J. Chem. Phys*, 20, 722 (1952).
- [5] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu., *J. Chem. Phys*, 22, 1433 (1954).
- [6] (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker., *Chem. Rev.*, 103, 1793–1873 (2003); (b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk., *Adv. Synth. Catal.* 348, 2337–2361(2006).
- [7] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez et P. Pérez., *Molecules*, 21, 748 (2016).
- [8] M. J.Frisch et al., Gaussian 09, Gaussian., Inc, Wallingford CT, (2009).
- [9] W. J.Hehre, L. R.Schleyer, J. A. Pople., *Wiley: New York*, (1986).
- [10] C. Lee, W.Yang, R.G. Parr., *Phys. Rev B.*, 37, 785 (1988).
- [11] R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 23, 1833 (1955).
- [12] A. E. reed, F. Weinhold., *J. Chem. Phys.*, 78, 4066 (1983).
- [13] J. L. Gazquez, F.J. Mendez., *J. Am. Chem. Soc*, 116, 9298 (1994).
- [14] K. Fukui, *Physics, Biology, Academic Press*, New York, (1964).
- [15] L. R. Domingo., *RSC Adv*, 4, pp. 32415-32428 (2014).
- [16] E. Chamorro, P. Pérez, L.R. Domingo., *Chem. Phys. Lett*, 582, 141–143 (2013).
- [17] L. R. Domingo, M. R. Gutiérrez, P. Pérez., *Tetrahedron*, 72, 1524-1532 (2016).

- [18] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras., *J. Phys. Chem. A*, 106, 6871–6875 (2002).
- [19] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E.Chamorro., *J. Mol. Struct. Theochem*, 895, 86–91 (2009).
- [20] R.G. Pearson, *Wiley*, New York, (1997).
- [21] T. Ho, *Academic Press*, New York, (1977).
- [22] R. G. Parr and W. Yang., *J. Am. Chem. Soc*, 106, 4049–4050 (1984).
- [23] W. Yang and W. J. Mortier., *J. Am. Chem. Soc*, 108, 5708–5711(1986).
- [24] P.K. Chattaraj, U. Sarkar, D.R. Roy, *Rev* 106, 2065–2091(2006).
- [25] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé., *J. Phys. Chem. A*,109.205 (2005).
- [26] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé., *J. Phys. Chem. Lett*, 425.342 (2006).
- [27] L. R. Domingo, P. Pérez, M. J. Aurell and J. A. Sàez., *Curr.Org. Chem*, 16, 2343–2351 (2012).
- [28] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez., *Org. Biomol. Chem*, 10, 3841–3851 (2012).
- [29] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and J. A. Sàez., *RSC Adv*, 2, 1334–1342 (2012).
- [30] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez., *Tetrahedron*, 69, 107–114 (2013).
- [31] A. Chekroun, A. Benharred , A. Jarid and Boutalib , *J. Org. Chem*, 65, 4431-4434 (2000).
- [32] Pearson, PK. Chattaraj., *J, Am Chem. Eduv*, 64,571(1987).
- [33] H. Hirao, T, Owhada., *J. phys. Chem. A*, 109, 816 (2005).
- [34] J. L Gazquez, Mendez F, *J Phys Chem* 98, 4591(1994).
- [35] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold., *J. Chem. Phys.* 83, 735 (1985).

[36] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold., *Chem. Rev*, 88, 899–926 (1988).

## *Chapitre V*

*Etude théorique de la régio et de la  
stéréosélectivité de la réaction  
d'addition de la morpholine et de l'acide  
méta chloroperbenzoïque au 9 $\alpha$ -  
hydroxyparthénolide*

## I. Introduction

Les recherches actuelles en chimie ne visent plus seulement à transformer la matière mais également à comprendre et contrôler ces transformations pour créer de nouvelles molécules ou de nouveaux matériaux aux propriétés adéquates. Les études théoriques sont désormais au cœur de cet effort. Elles apportent aux données expérimentales le cadre d'une description atomique et moléculaire des structures et propriétés des molécules et matériaux. Elles guident même les expériences dans de nouvelles et bonnes directions. En effet, les théories précises pour décrire le comportement des molécules, ouvrant la porte à la description des processus de plus en plus complexes comme peut l'être la chimie atmosphérique et les réactions enzymatiques. C'est cette évolution considérable qui a permis aux études théoriques d'être maintenant incontournables. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement aux méthodes permettant de comprendre plus finement la transformation d'un système chimique, c'est-à-dire de comprendre les principes sous-jacents à la formation et la rupture des liaisons au sein d'un tel système.

Sur la base d'expériences, la compréhension des changements des molécules lors d'une réaction chimique n'est pas facile dans plusieurs cas du fait que ces changements ont lieu dans un délai très court. Pour cela certaines théories sont importantes pour examiner et comprendre la réactivité moléculaire et étudier les mécanismes réactionnels, tels que la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [1,2] et la théorie des fonctionnelles de la densité (DFT) [3,4], qui a obtenu de nombreux succès pratiques dans l'étude de la chimie organique et minérale.

L'approche théorique est un cadre conceptuel très important dans l'étude de la réactivité chimique des molécules organiques, surtout celles destinée à l'industrie pharmaceutique afin de gagner le temps, la matière première et de faciliter ainsi la tâche aux chercheurs expérimentaux qu'ils ont travaillé sans relâche pour deviner et inventer des médicaments efficaces contre les maladies létales tel que le cancer, qui reste l'un des problèmes de santé les plus graves dans le monde et l'une des principales causes de décès. De nombreux agents chimiothérapeutiques ont donc été mis au point pour traiter différents types de cancer [5], mais l'utilisation de ces agents entraîne de nombreux effets indésirables. Cela souligne clairement la nécessité urgente de mettre au point de nouveaux agents ayant une plus grande bioactivité et moins d'effets secondaires. La fonctionnalisation des produits naturels est l'approche la plus largement utilisée pour obtenir de nouveaux agents thérapeutiques en chimie médicinale.

Dans ce contexte des études ont montré que le parthénolide (I) (PTL), produite par la grande camomille (*Tanacetum parthenium*), porte des activités puissantes anticancéreuses et anti-inflammatoires [6]. Cependant, ce composé est peu soluble dans l'eau, et ce problème a limité son utilisation thérapeutique potentielle chez l'homme. Pour cette raison, l'ajout de certains groupes amines ou sites alkylants (par exemple, des époxydes et des groupes carbonyles conjugués) au parthénolide est nécessaire pour le rendre plus soluble et biologiquement plus actif [6].

Compte tenu de la forte activité biologique des aminoparthénolides, une série de leurs analogues hydroxy et époxy de types II et III et IV (Figure V.1) a été synthétisée par voie expérimentale [7].

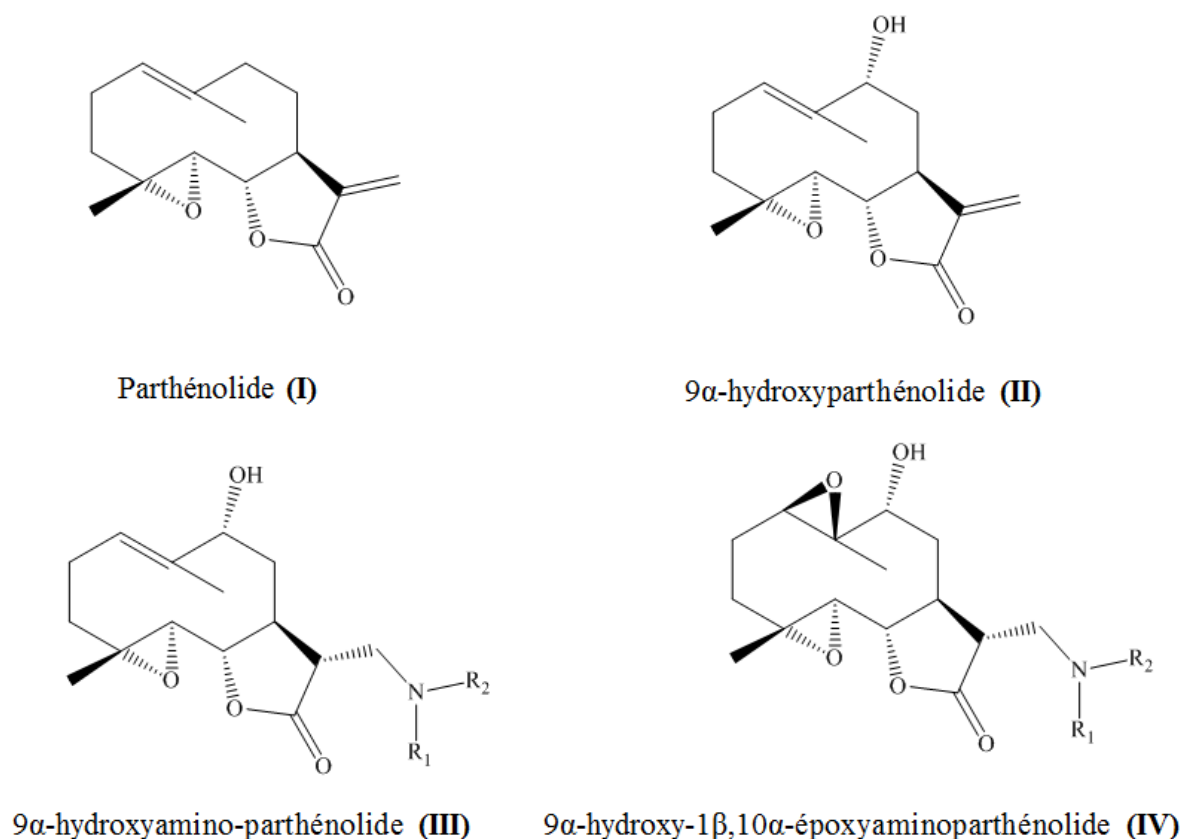


Figure V. 1. Structures chimiques du parthénolide et de ses dérivés

Dans le cadre de comparer les résultats théoriques et ceux trouvés par l'expérience et d'étudier la réactivité chimique de certaines molécules nous avons effectué dans le présent chapitre, une étude théorique sur l'ajout de quelques molécules au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide tels

que, la morpholine dans la première étape et l'acide méta chloroperbenzoïque (AmCPB) dans la deuxième, suivie de l'attaque par la morpholine selon les séquences réactionnelles schématisés dans la figure V.2.

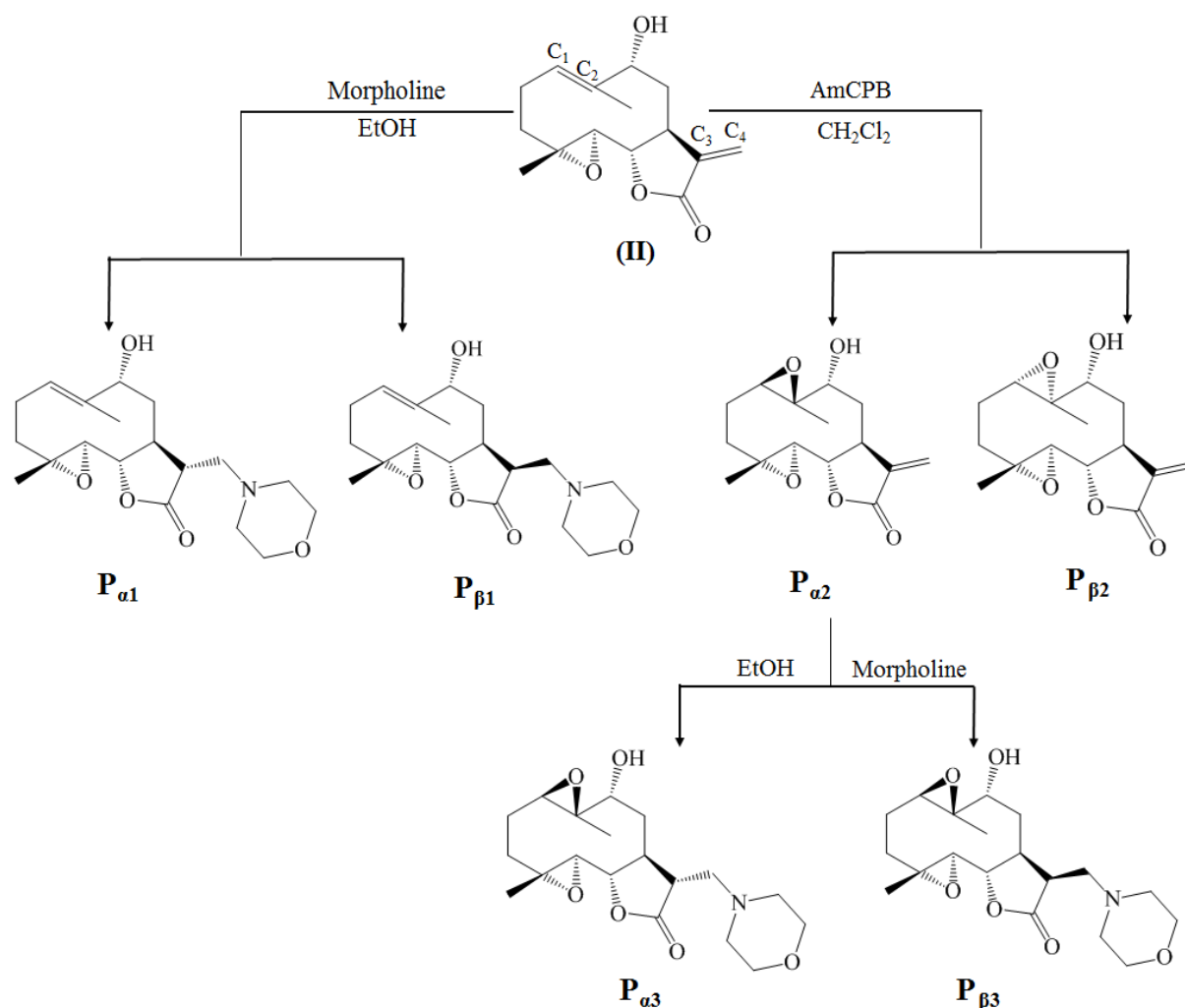


Figure V. 2. Séquences réactionnelles de l'ajout de la morpholine et de l'AmCPB au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide

## II. Détails de calcul

Les calculs réalisés au cours de ce travail sont effectués à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonction d'échange hybride à trois paramètres de Becke et la fonction de corrélation Lee-Yang-Parr (B3LYP) [8], ainsi que l'ensemble de base standard 6-311+G(d,p) [9]. Les optimisations ont été réalisées à l'aide de la méthode analytique

d'optimisation des gradients de Berny [10]. Les points stationnaires ont été caractérisés par des calculs de fréquence afin de vérifier que les états de transition ont une seule et unique fréquence imaginaire. La coordonnée intrinsèque de réaction (IRC) a été réalisée et tracé pour montrer que l'état de transition est bien relié aux deux minima (réactifs et produits) [11].

Nous avons également analysé les structures électroniques des points fixes et les ordres de liaison (indices de Wiberg) en utilisant la méthode des liaisons des orbitales naturelles (NBO) [12,13]. Les valeurs des enthalpies et des énergies libres sont ainsi déterminées en utilisant la thermodynamique statistique standard. Tous les calculs ont été effectués avec la suite de programmes Gaussian 09W [14].

### III. Résultats et discussion

Cette étude théorique est divisée en deux parties, la première concerne la réaction entre le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide et la morpholine, la deuxième traite l'attaque de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par l'acide méta chloroperbenzoïque suivie de l'ajout de la morpholine au produit majoritaire (P $_{\alpha 3}$ ) résultant de l'étape d'époxydation.

#### III.1. Ajout de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide

##### III.1.1. Analyse des indices de la théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle des réactifs

Pour résoudre le problème de l'étude de la réactivité chimique des molécules organiques et d'expliquer pourquoi certains sites des molécules sont plus réactifs que d'autres, plusieurs théories ont été établies, à savoir la théorie de l'état de transition (développée par Eyring en 1931) [15], la théorie des orbitales moléculaires frontières (initiée par K. Fukui en 1952) [1] et la théorie fonctionnelle de la densité (proposée par G. Klopman en 1968) [3].

D'autre part, le pouvoir électrophile ou nucléophile d'une molécule est lié à sa capacité à échanger la densité électronique le long d'une réaction et la description de ce pouvoir nécessite de prendre nettement en considération la structure électronique du système et cela ne pourrait être possible qu'avec une description quantique. Ces descriptions permettent d'obtenir plusieurs paramètres tels que les paramètres structurels (longueurs de liaison, angles de valence, liaisons



hydrogène), les paramètres énergétiques (énergie de liaison, enthalpie de formation...), les paramètres électroniques (charges, énergies orbitales (HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)),  $E_{\text{gap}}$  (différence entre les énergies  $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$ ) ...).

Les niveaux d'énergie calculés de l'HOMO et de LUMO peuvent être utilisés pour calculer d'autres paramètres qui nous informent sur la stabilité de la molécule tels que l'énergie d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), l'électronégativité ( $\chi$ ) [16], le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ) [17], la dureté chimique ( $\eta$ ) [18], la mollesse (S) [19], l'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) [20], l'indice global de nucléophilie (N) [21] et le Transfert maximal de charge  $\Delta N_{\text{max}}$ , en utilisant les équations ci-dessous de l'Éq V-1 à l'Éq V-8:

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad \text{Éq. V-1}$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad \text{Éq. V-2}$$

$$\chi = -(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad \text{Éq. V-3}$$

$$\mu = -(\chi) = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad \text{Éq. V-4}$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad \text{Éq. V-5}$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad \text{Éq. V-6}$$

$$S = 1/2\eta \quad \text{Éq. V-7}$$

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad \text{Éq. V-8}$$

$$\Delta N_{\text{max}} = -\mu/\eta \quad \text{Éq. V-9}$$

Plusieurs études consacrées aux grandes classes de réactions organiques ont montré que l'analyse des indices de réactivité définis dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité conceptuelle est un outil puissant pour comprendre la réactivité chimique des réactifs le long des chemins réactionnels. Les valeurs des indices globaux de réactivité, à savoir le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , la mollesse S, l'indice d'électrophilie  $\omega$ , l'indice de nucléophilie N et le nombre maximum d'électrons transférés  $\Delta N_{\text{max}}$  de

9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide, de morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque sont regroupés dans le tableau V.1.

**Tableau V. 1.** Indices globaux de réactivité en (eV) de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide, de la morpholine et de l'acide méta chloroperbenzoïque calculés au niveau B3LYP/ 6-311+G (d,p)

	Réaction (1)		Réaction (2)	
	(II)	Morpholine	(II)	AmCPB
$\mu$	-4,239	-3,103	-4,246	-4,748
$\eta$	4,754	6,372	4,799	5,238
$\omega$	1,890	0,755	1,878	2,147
N	2,524	2,851	2,495	1,779
S	0,105	0,078	0,104	0,095
$\Delta N_{\max}$	0,891	0,486	0,884	0,905

Le caractère électrophile et nucléophile de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide change d'une réaction à l'autre en fonction du réactif d'attaque, de sorte que :

- Dans la première réaction, le potentiel chimique électronique de la morpholine,  $\mu = -3,103$  eV, est supérieur à celui de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide,  $\mu = -4,239$  eV, ce qui signifie que le transfert global de densité électronique (GEDT) a lieu de la morpholine vers le composé (II) ;
- La morpholine présente un indice global d'électrophilie  $\omega$  de l'ordre de 0,755 eV et un indice global de nucléophilie  $N = 2,851$  eV, permettant de la classer comme un nucléophile fort, par contre ceux qui correspondent au 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide, sont respectivement de l'ordre de  $\omega = 1,890$  et  $N = 2,524$  eV, indiquent ainsi son caractère électrophile.
- Dans la seconde réaction, les indices globaux de l'électrophilie  $\omega$  et de nucléophilie  $N$  et le potentiel chimique  $\mu$  du composé (II) sont respectivement de l'ordre de 1,878, 2,495 et -4,246 eV et ceux qui correspondent à l'acide méta chloroperbenzoïque sont respectivement de 2,147 ; 1,779 et -4,748 eV. Ces résultats montrent que le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide agit comme un nucléophile dans cette réaction d'époxydation tandis que AmCPB se comporte comme un électrophile.

D'autre part, la prédiction du caractère électrophile/nucléophile est bien confirmée également par la théorie des orbitales moléculaire frontières, de sorte que la formation du complexe résulte d'un échange d'électrons entre l'HOMO du donneur (nucléophile) et LUMO de l'accepteur (électrophile). La réaction correspondante à la plus petite différence d'énergie entre les deux orbitales HOMO et LUMO est toujours favorisée.

Le gap énergétique dans la réaction (1) entre l'HOMO de la morpholine et LUMO de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide est  $\Delta E_{\text{gap1}} = 4,427$  eV, plus petite que  $\Delta E_{\text{gap1}'} = 6,699$  eV entre l'HOMO de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide et LUMO de la morpholine, confirmant ainsi que le transfert de la densité électronique a lieu de la morpholine vers le réactif (**II**). Par contre dans la réaction (2), on remarque que le  $\Delta E_{\text{gap2}}$  entre l'HOMO de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide et LUMO de l'acide méta chloroperbenzoïque est de 4,522 eV, inférieur à la différence d'énergie entre l'HOMO de l'AmCPB et LUMO du composé (**II**),  $\Delta E_{\text{gap2}'} = 5,516$  eV, indiquant alors que le GEDT se transforme du composé (**II**) vers l'acide méta chloroperbenzoïque (Figure V.3).

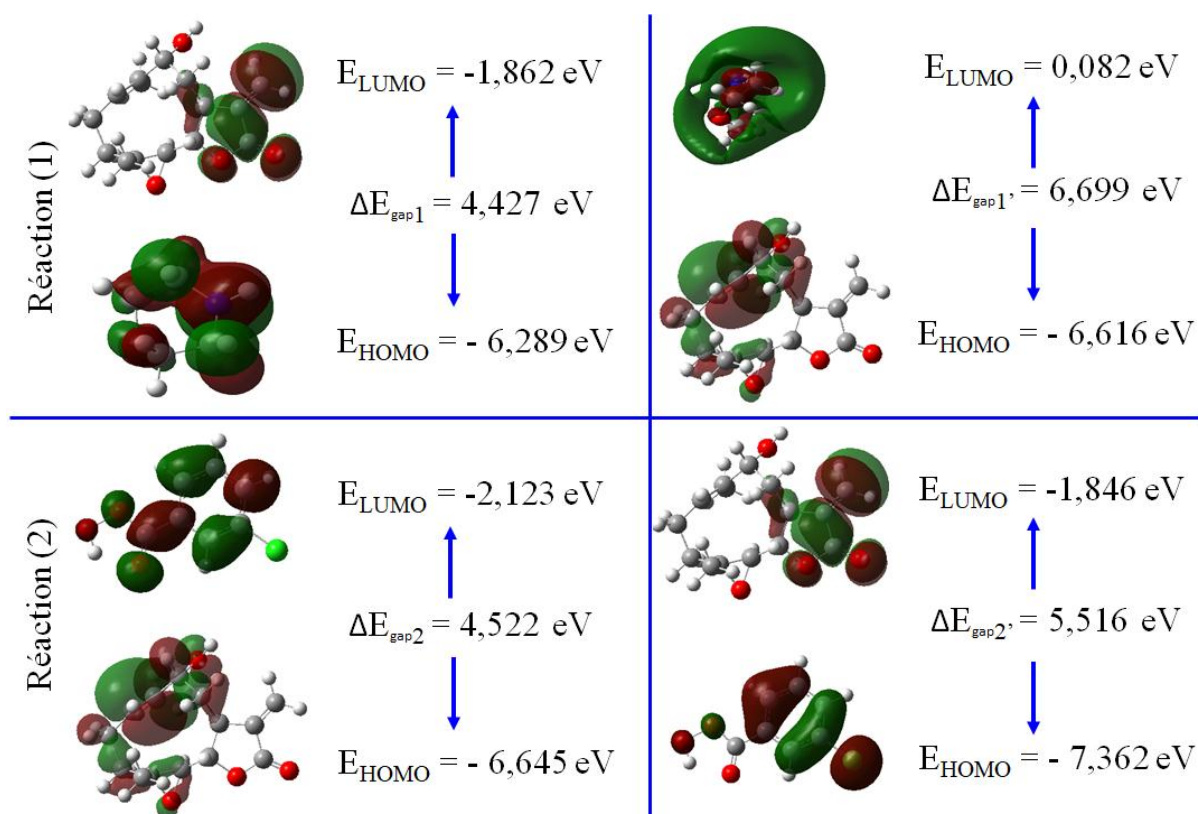


Figure V. 3. Écart énergétique entre l'HOMO et LUMO des réactifs dans les réactions (1) et (2)

=====  
**III.1.2. Utilisation des indices d'électrophilie et de nucléophilie pour prédire la régio et la stéréosélectivité des réactions**

La détermination du chemin régioisomérique le plus favorable au cours d'une réaction chimique nécessite de disposer des indices locaux de réactivité capables de caractériser les atomes et les sites des molécules organiques ayant une réactivité similaire, tels que , l'indice local d'électrophilie  $\omega_k$ , l'indice local de nucléophilie  $N_k$ , les fonctions de Parr ( $P_k^+$ ,  $P_k^-$ ) [22] et les fonctions de Fukui ( $f_k^+$ ,  $f_k^-$ ) [23,24] qui sont démontrés d'être des outils utiles pour étudier la régiosélectivité des réactions organiques, les indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie ont été calculés respectivement [22] par les équations Éq. V-10 et Éq. V-11 :

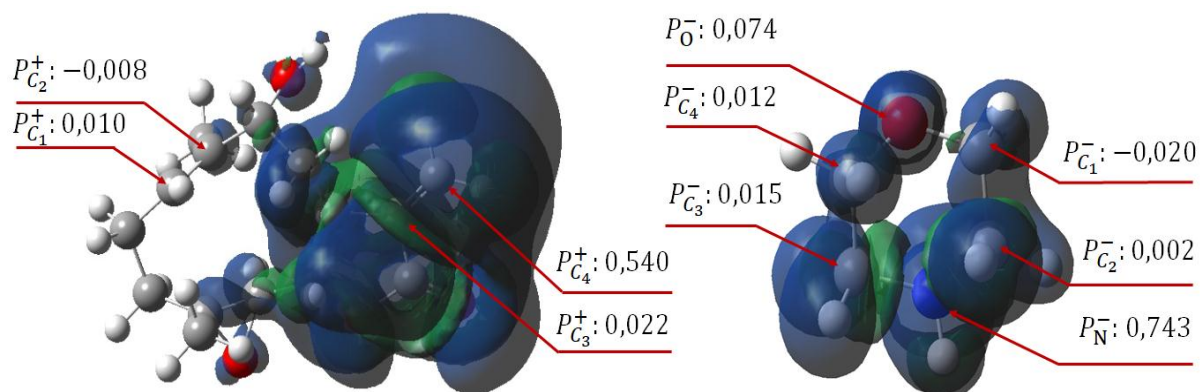
$$\omega_k = \omega \cdot P_k^+ \quad \text{Éq. V-10}$$

$$N_k = N \cdot P_k^- \quad \text{Éq. V-11}$$

Où  $P_k^+$  et  $P_k^-$  sont respectivement les fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles, obtenues par l'analyse de la densité de spin atomique de Mullikan (ASD) de l'anion radical et du cation radical des réactifs.

Dans les réactions impliquant la participation des réactifs non symétriques, le chemin réactionnel le plus favorable était celui associé à l'interaction entre le centre le plus électrophile de l'unité électrophile et le centre plus nucléophile de l'entité nucléophile, Récemment, Domingo et al. [25-28], ont proposé les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  et nucléophiles  $P_k^-$  dérivées des changements de la densité électronique du spin atteints par le processus GEDT [29] du nucléophile à l'électrophile comme un outil puissant pour l'étude de la réactivité locale dans les processus polaires.

Les fonctions de Parr  $P_k^-$  de la morpholine et les  $P_k^+$  de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide ont été analysées afin de caractériser les sites les plus électrophiles et les plus nucléophiles de ces espèces, ainsi d'expliquer la régiosélectivité observée expérimentalement [7]. La figure V.4 présente les densités de spin atomique de Mulliken du cation radical et de l'anion radical, ainsi que les fonctions  $P_k^-$  de la morpholine et les  $P_k^+$  de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide.

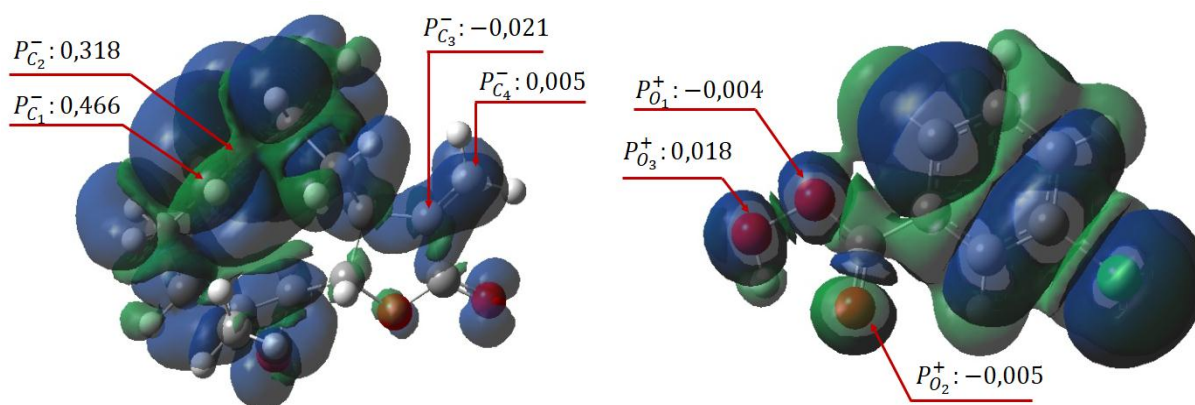


**Figure V. 4.** Représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique de Mulliken (ASD) de l'anion radical (**II**) et du cation radical (morpholine), ainsi que les fonctions  $P_k^-$  de la morpholine et les  $P_k^+$  Parr de (**II**)

L'analyse des fonctions nucléophiles de Parr pour tous les atomes de la morpholine indique que l'atome d'azote est le site le plus nucléophile avec une valeur de  $P_k^-$  de l'ordre de 0,743. Les valeurs obtenues des fonctions électrophiles de Parr  $P_k^+$  de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide indiquent que le carbone C<sub>4</sub> possède la valeur maximale de  $P_k^+$  associé à l'atome C<sub>3</sub> avec une valeur  $P_k^+ = 0,022$ , alors que les  $P_k^+$  correspondants au C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> sont respectivement de 0,010 et -0,008. Ces résultats montrent que la double liaison exocyclique C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub> est le fragment le plus électrophile de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par rapport à la double liaison endocyclique C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>.

Concernant la réaction d'époxydation de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par l'AmCPB, l'analyse des fonctions de Parr du composé (**II**) indique que les deux carbones C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> sont plus nucléophiles,  $P_{C_1}^- = 0,466$  et  $P_{C_2}^- = 0,318$ , que les autres C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>,  $P_{C_3}^- = -0,021$  et  $P_{C_4}^- = 0,005$ . Par conséquent, la double liaison C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub> est susceptible pour une attaque électrophile de l'AmCPB que la liaison C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub>.

D'autre part, les valeurs calculées des fonctions électrophiles de Parr  $P_k^+$  pour l'AmCPB indique que l'oxygène O<sub>3</sub> est le centre le plus électrophile de cette molécule,  $P_{O_3}^+ = 0,018$ . (Figure V.5)



**Figure V. 5.** Représentations tridimensionnelles des (ASD) de réactif (II) et de l'AmCPB, ainsi que des fonctions de Parr  $P_k^-$  de (II) et  $P_k^+$  de l'acide méta chloroperbenzoïque

L'analyse des orbitales des liaisons naturelles NBO (Natural Bond Orbital) est une méthode très importante pour l'étude des interactions des liaisons intra et inter-moléculaires. Le tableau V.2 présente les densités électroniques, les énergies de stabilisation et les valeurs de coefficients de polarisation avec l'hybridation de quelques liaisons C-C de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide calculés par B3LYP/6-311+G(d,p).

Dans la réaction (1) en utilisant l'éthanol comme solvant, la liaison  $\sigma(C_1-C_2)$  du 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide est formée d'une hybridation  $sp^{1,50}$  [s(39,98%)  $p^{1,50}$ (59,98%)  $d^{0,00}$ (0,04%)] de l'atome  $C_1$  et  $sp^{1,58}$  s(38,72%)  $p^{1,58}$ (61,24%)  $d^{0,00}$ (0,04%)] de l'atome  $C_2$  sous la forme  $\sigma(C_1-C_2) = 0,703 sp^{1,50} + 0,711 sp^{1,58}$ , alors que la liaison  $\sigma(C_3-C_4)$  est formée d'une hybridation  $sp^{1,47}$  [s(40,55%)  $p^{1,62}$ (59,42%)  $d^{0,00}$ (0,03%)] de l'atome  $C_3$  et  $sp^{1,50}$  [s(40,05%)  $p^{1,50}$ (59,90%)  $d^{0,00}$ (0,05%)] de l'atome  $C_4$  sous la forme  $\sigma(C_3-C_4) = 0,720 sp^{1,47} + 0,692 sp^{1,50}$ . Les énergies des liaisons  $\pi^*(C_1-C_2)$  et  $\pi^*(C_3-C_4)$  sont respectivement de 0,060 et 0,029 u.a, ce qui montre que la double liaison  $C_3-C_4$  a la tendance de capter la densité électronique et sera plus électrophile d'être attaqué par la morpholine.

Dans le dichlorométhane (réaction 2), la liaison  $\sigma(C_1-C_2)$  du 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide est formée d'une hybridation  $sp^{1,50}$  [s(39,99%)  $p^{1,50}$ (59,97%)  $d^{0,00}$ (0,04%)] de l'atome  $C_1$  et  $sp^{1,58}$  s(38,73%)  $p^{1,58}$ (61,23%)  $d^{0,00}$ (0,04%)] de l'atome  $C_2$  sous la forme  $\sigma(C_1-C_2) = 0,744 sp^{1,50} + 0,702 sp^{1,58}$ , alors que la liaison  $\sigma(C_3-C_4)$  est formée d'une hybridation  $sp^{1,46}$  [s(40,55%)  $p^{1,46}$ (59,41%)  $d^{0,00}$ (0,03%)] de l'atome  $C_3$  et  $sp^{1,49}$  [s(40,08%)  $p^{1,49}$ (59,88%)  $d^{0,00}$ (0,05%)] de

l'atome C<sub>4</sub> sous la forme  $\sigma(\text{C}_3\text{-C}_4) = 0,692 \text{ sp}^{1,46} + 0,721 \text{ sp}^{1,49}$  . Les énergies des liaisons  $\pi(\text{C}_1\text{-C}_2)$  et  $\pi(\text{C}_3\text{-C}_4)$  sont respectivement de l'ordre de -0,270 u.a et -0,297 u.a indiquant ainsi la moins stabilité de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> qui vas céder la densité électronique et sera plus réactive d'être attaqué par l'AmCPB.

Les carbones des doubles liaisons  $\pi(\text{C}_1\text{-C}_2)$  et  $\pi(\text{C}_3\text{-C}_4)$  sont hybridés 100% du caractère p, alors que tous les hydrogènes sont presque hybridés 0% du caractère p.

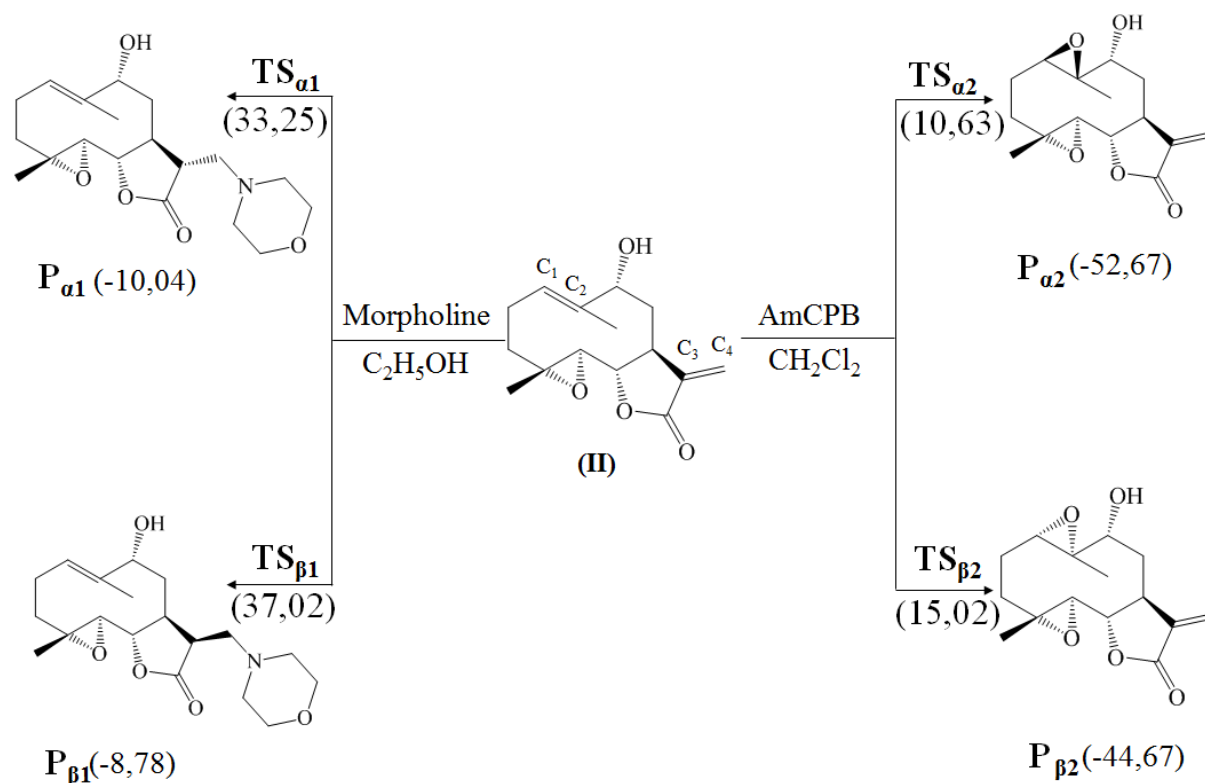
**Tableau V. 2.** Orbitales (NBO) de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide calculées par DFT B3LYP/6-311+G(d,p)

	Liaison $\sigma$ et $\pi$ (C <sub>A</sub> -C <sub>B</sub> )	Occupation	Energie (u.a)	Coefficient de Polarisation de l'atome A	Hybridation de l'atome A	Coefficient de Polarisation de l'atome B	Hybridation de l'atome B
Réaction (1)	$\sigma(\text{C}_1\text{-C}_2)$	1,977	-0,743	0,703	sp <sup>1,50</sup>	0,711	sp <sup>1,58</sup>
	$\pi(\text{C}_1\text{-C}_2)$	1,945	-0,269	0,714	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,77</sup>	0,699	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,65</sup>
	$\pi^*(\text{C}_1\text{-C}_2)$	0,080	<b>0,060</b>	0,714	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,65</sup>	-0,699	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,77</sup>
	$\sigma(\text{C}_3\text{-C}_4)$	1,984	-0,780	0,720	Sp <sup>1,47</sup>	0,692	Sp <sup>1,50</sup>
	$\pi(\text{C}_3\text{-C}_4)$	1,904	-0,296	0,730	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,70</sup>	0,682	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,80</sup>
Réaction (2)	$\pi^*(\text{C}_3\text{-C}_4)$	0,050	<b>0,029</b>	0,682	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,77</sup>	-0,730	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,80</sup>
	$\sigma(\text{C}_1\text{-C}_2)$	1,977	-0,744	0,711	sp <sup>1,50</sup>	0,702	sp <sup>1,58</sup>
	$\pi(\text{C}_1\text{-C}_2)$	1,945	<b>-0,270</b>	0,699	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,77</sup>	0,714	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,69</sup>
	$\sigma(\text{C}_3\text{-C}_4)$	1,984	-0,780	0,692	sp <sup>1,46</sup>	0,721	sp <sup>1,49</sup>
	$\pi(\text{C}_3\text{-C}_4)$	1,906	<b>-0,297</b>	0,683	sp <sup>99,99</sup> d <sup>0,70</sup>	0,729	sp <sup>99,99</sup> d <sup>1,79</sup>

### III.1.3. Analyse de la surface d'énergie potentielle et prévision de mécanismes des réactions

Les indices locaux de réactivité nous permettent de déterminer les sites les plus réactifs pour chaque espèce dans les deux réactions, de sorte que la réaction entre la morpholine et le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide est régiospécifique sur la double liaison C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub>. Par contre, la réaction

d'époxydation de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par l'acide méta chloroperbenzoïque est éventuellement susceptible sur la double liaison C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>. La figure V.6 présente les chemins compétitifs pour les réactions qu'on a effectués et qui sont liés aux deux modes d'approche stéréoisomériques, nommés P <sub>$\alpha$ 1</sub> et P <sub>$\beta$ 1</sub> pour la première réaction et P <sub>$\alpha$ 2</sub> et P <sub>$\beta$ 2</sub> pour la deuxième.



**Figure V. 6.** Réactions entre la morpholine et l'AmCPB avec le composé (II), les énergies relatives de B3LYP/6-311+G (d,p), en kcal/mol, sont indiquées entre parenthèses

Dans l'éthanol, les énergies d'activation associées à la réaction entre le réactif (II) et la morpholine sont de l'ordre de 33,25 kcal/mol pour le TS <sub>$\alpha$ 1</sub>, conduisant à la formation de la plus favorable produit P <sub>$\alpha$ 1</sub> et de 37,02 kcal/mol pour TS <sub>$\beta$ 1</sub>, avec formation de la moins favorable produit P <sub>$\beta$ 1</sub>.

Dans le dichlorométhane, l'époxydation du composé (II) par l'acide méta chloroperbenzoïque présente des énergies d'activation de l'ordre de 10,63 kcal/mol à TS <sub>$\alpha$ 2</sub>, avec formation de produit majoritaire P <sub>$\alpha$ 2</sub>, et de 15,02 kcal/mol à TS <sub>$\beta$ 2</sub>, avec formation de produit minoritaire P <sub>$\beta$ 2</sub>.



L'analyse des points stationnaires impliqués dans les deux voies stéréoisomériques pour les deux réactions, indique qu'elles se déroulent selon un mécanisme en seule étape. Les enthalpies relatives  $\Delta H$  et les énergies libres de Gibbs  $\Delta G$  des espèces participantes dans les deux réactions, des produits et des états de transition sont présentées dans le tableau V.3.

**Tableau V. 3.** Enthalpies relatives, énergies libres de Gibbs, calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) à température ambiante et à 1 atm pour les points fixes impliqués dans les deux réactions

		<b>G (u.a)</b>	<b>H (u.a)</b>	<b><math>\Delta G</math>(Kcal/mol)</b>	<b><math>\Delta H</math>(Kcal/mol)</b>
<b>Reaction</b> <b>(1)</b>	<b>II</b>	-884,441	-884,376	-	-
	<b>Morpholine</b>	-287,771	-287,735	-	-
	<b>TS<math>_{\alpha 1}</math></b>	-1172,140	-1172,061	45,18	31,37
	<b>TS<math>_{\beta 1}</math></b>	-1172,134	-1172,054	48,94	35,76
	<b>P<math>_{\alpha 1}</math></b>	-1172,225	-1172,131	-8,15	-12,55
	<b>P<math>_{\beta 1}</math></b>	-1172,222	-1172,122	-6,27	-6,90
<b>Reaction</b> <b>(2)</b>	<b>II</b>	-884,439	-884,440	-	-
	<b>AmCPB</b>	-955,649	-955,602	-	-
	<b>TS<math>_{\alpha 2}</math></b>	-1840,060	-1840,030	17,57	7,53
	<b>TS<math>_{\beta 2}</math></b>	-1840,020	-1840,011	42,67	19,45
	<b>P<math>_{\alpha 2}</math></b>	-959,662	-959,597	-49,57	-10,04
	<b>P<math>_{\beta 2}</math></b>	-959,649	-959,584	-41,41	-7,88

D'après le tableau V.3, des conclusions intéressantes peuvent être tirées de ces résultats énergétiques :

- L'examen de l'énergie de l'enthalpie associée à la réaction entre la morpholine et le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide montre que l'état de transition TS $_{\alpha 1}$  est situé de 4,39 kcal/mol en dessous de TS $_{\beta 1}$ . Le produit P $_{\alpha 1}$  est fortement exergonique, de -8,15 kcal/mol et exothermique de -12,55 kcal/mol par rapport à P $_{\beta 1}$  ( $\Delta G = -6,27$  ;  $\Delta H = -6,90$  kcal/mol).
- A propos de la réaction d'époxydation de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par l'acide méta chloroperbenzoïque, l'analyse énergétique des produits correspondant à l'attaque sur les deux côtés de la double liaison C $_1=C_2$  de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide indique que la formation

de l'isomère P $_{\alpha 2}$  est fortement exothermique, de -10,04 kcal mol $^{-1}$  et exergonique, de -49,57 kcal/mol que l'isomère P $_{\beta 2}$  ( $\Delta G=-7,88$  ;  $\Delta H= -41,41$  kcal/mol).

La représentation schématique des valeurs obtenues pour les barrières énergétiques correspondant à l'approche des côtés  $\alpha$  et  $\beta$  des deux liaisons C $_1=C_2$  et C $_3=C_4$  de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide dans les deux réactions, montre que les barrières énergétiques relatives au côté  $\alpha$  sont inférieures à celles correspondants au côté  $\beta$  (Figure V.7). Ces résultats nous permettent de conclure que le  $\alpha$  attaque est cinétiquement et thermodynamiquement favorisée que celui du  $\beta$ , et que les deux réactions sont régio et stéréosélective.

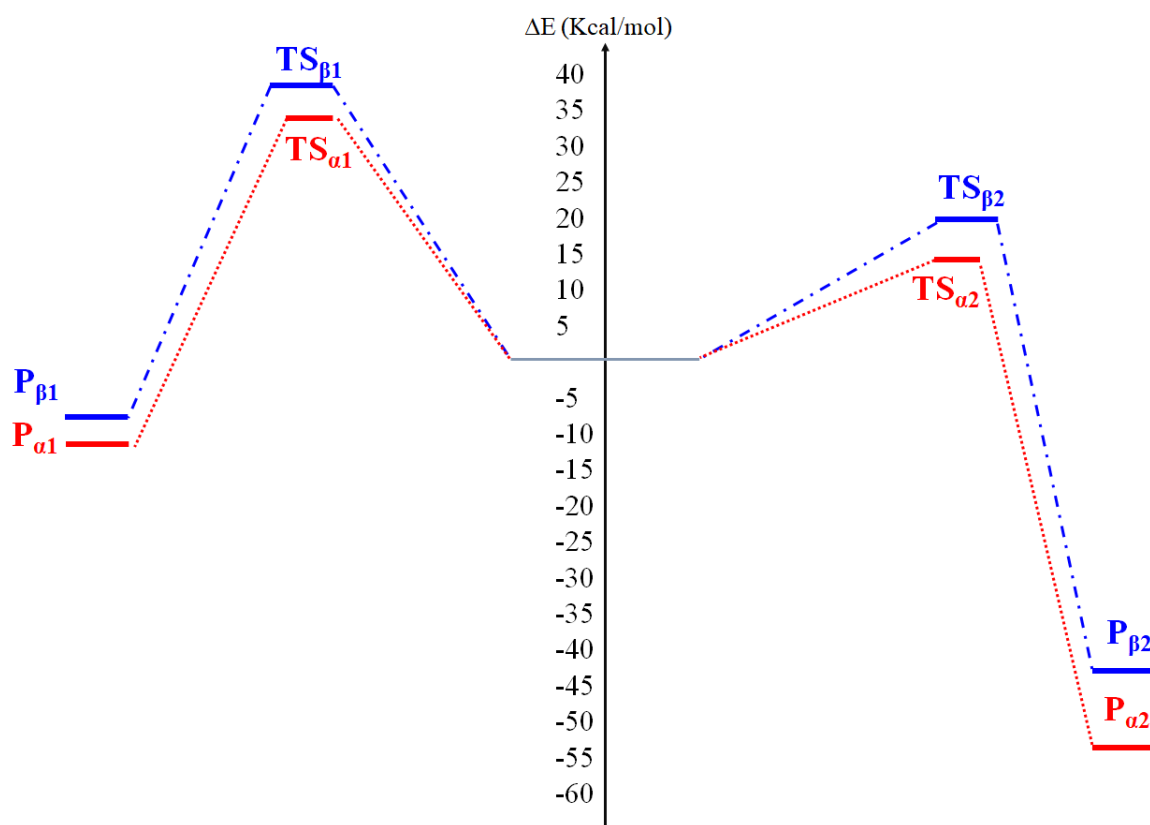


Figure V. 7. Profils énergétiques des réactions entre la morpholine et l'AmCPB avec le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide

### III.2. Ajout de la morpholine au produit majoritaire P $_{\alpha 2}$

La réaction d'époxydation du composé (II) par l'acide méta chloroperbenzoïque est régiosélective sur la double liaison endocyclique de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide et stéréosélective au côté  $\alpha$  avec formation de l'isomère le plus stable cinétiquement et thermodynamiquement,

$P_{\alpha 2}$ , ce dernier est attaqué par la morpholine, dont la réaction est effectuée sur la double liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> de  $P_{\alpha 2}$  formant ainsi deux produits possibles  $P_{\alpha 3}$  et  $P_{\beta 3}$ , (Figure V.8).

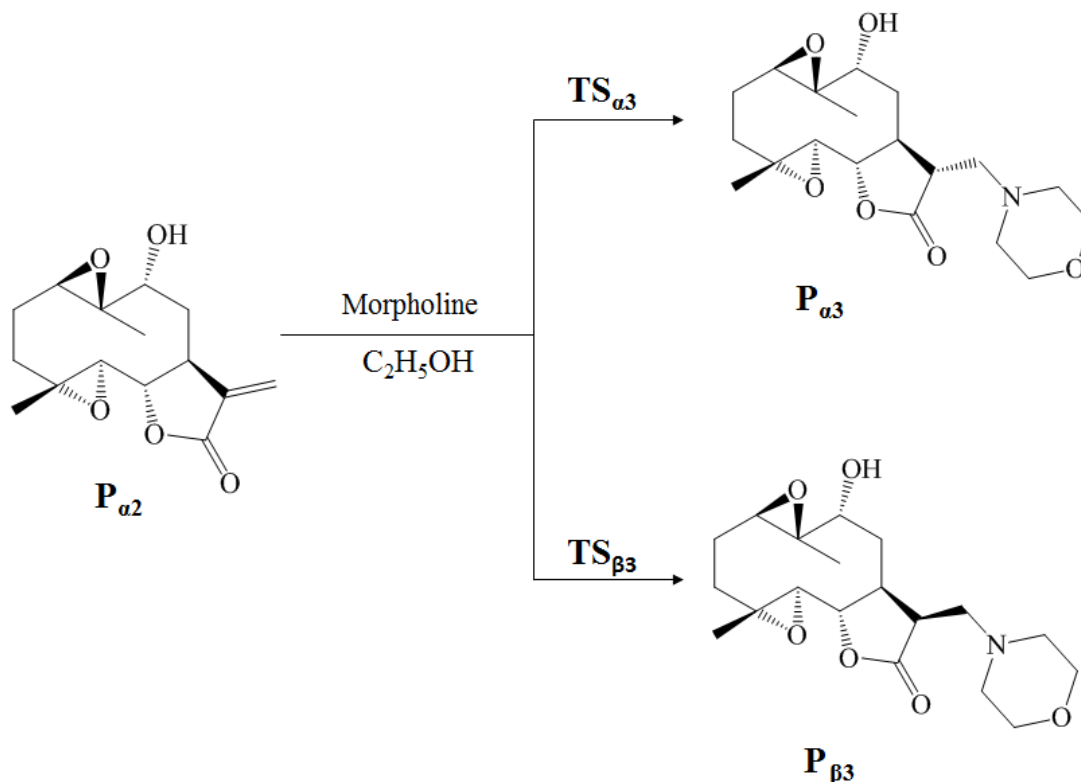


Figure V. 8. Séquences réactionnelles de l'ajout de la morpholine au  $P_{\alpha 2}$

### III.2.1. Analyse des descripteurs chimiques de la réaction entre le $P_{\alpha 2}$ et la morpholine

Afin de prévoir la réactivité de la morpholine et le produit  $P_{\alpha 2}$  principalement obtenu à partir de la réaction d'époxydation de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide, nous avons utilisé la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) pour calculer les indices globaux de réactivité de ces réactifs. Le tableau V.4 regroupe les valeurs d'énergie obtenues de l'HOMO et de LUMO,  $\Delta E_{\text{gap}}$ , le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , l'indice global d'électrophilie  $\omega$ , l'indice global de nucléophilie  $N$ , la mollesse  $S$  et le transfert maximal de charge  $\Delta N_{\text{max}}$  de  $P_{\alpha 2}$  et de la morpholine.

**Tableau V. 4.** Descripteurs chimiques en (eV) de P $_{\alpha 2}$  et de la morpholine, en prenant comme référence l'énergie HOMO du tétracyanoéthylène (TCE) [ $E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) = -0,3359$  (a.u.) = -9,1413 (eV)]

	P $_{\alpha 2}$		Morpholine	
$E_{\text{HOMO}}$	-7,613	$\Delta E_{\text{gap}} = 6,531$	-6,289	$\Delta E'_{\text{gap}} = 4,396$
$E_{\text{LUMO}}$	-1,893		-0,082	
$\mu$	-4,753		-3,103	
$\eta$	5,719		6,372	
$\omega$	1,975		0,755	
N	1,527		2,851	
S	0,087		0,078	
$\Delta N_{\text{max}}$	0,831		0,486	

La différence entre les potentiels chimiques électroniques de la morpholine et de P $_{\alpha 2}$ ,  $\Delta\mu = 1,65$  eV, indique que cette réaction a un caractère polaire important. La morpholine se comporte comme un nucléophile avec un indice global d'électrophilie de l'ordre de 0,755 eV et un indice global de nucléophilie de 2,851 eV. Alors que le P $_{\alpha 2}$  est classé comme un électrophile par un indice  $\omega = 1,975$  eV et un indice  $N = 1,527$  eV.

Le caractère électrophile/nucléophile des réactifs est confirmé aussi par la théorie des orbitales moléculaires frontières. Cependant  $\Delta E_{\text{gap}}$  entre l'HOMO de P $_{\alpha 2}$  et LUMO de la morpholine est de 6,531 eV, plus élevé que la différence d'énergie entre l'HOMO de la morpholine et LUMO de P $_{\alpha 2}$ ,  $\Delta E'_{\text{gap}} = 4,396$  eV confirmant que le transfert de charge a lieu de la morpholine vers le P $_{\alpha 2}$ .

### III.2.2. Étude cinétique et thermodynamique

Nous avons étudié la stéréosélectivité de l'ajout de la morpholine au P $_{\alpha 2}$ , cette addition a été examinée à la fois pour le côté  $\alpha$  et le côté  $\beta$  de la double liaison C $_3$ =C $_4$  de P $_{\alpha 2}$ . Les énergies calculées au niveau B3LYP/6-311+G (d,p) des réactifs, des produits obtenus et des états de transition TS $_{\alpha 3}$  et TS $_{\beta 3}$  sont énumérés dans le tableau V.5.

**Tableau V. 5.** Paramètres énergétiques de la réaction entre le P $_{\alpha 2}$  et la morpholine calculés par DFT à la base B3LYP/6-311+G (d,p)

	E (u.a)	G (u.a)	H (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	$\Delta G$ (Kcal/mol)	$\Delta H$ (Kcal/mol)
P $_{\alpha 2}$	-959,953	-959,665	-959,600	-	-	-
Morpholine	-287,876	-287,771	-287,735	-	-	-
TS $_{\alpha 3}$	-1247,780	-124,365	-1247,285	<b>30,34</b>	44,55	31,37
TS $_{\beta 3}$	-1247,777	-1247,369	-1247,289	32,80	42,04	28,86
P $_{\alpha 3}$	-1247,855	-1247,438	-1247,358	<b>-16,16</b>	-4,39	-14,43
P $_{\beta 3}$	-1247,845	-1247,429	-1247,348	-10,13	-1,25	-8,15

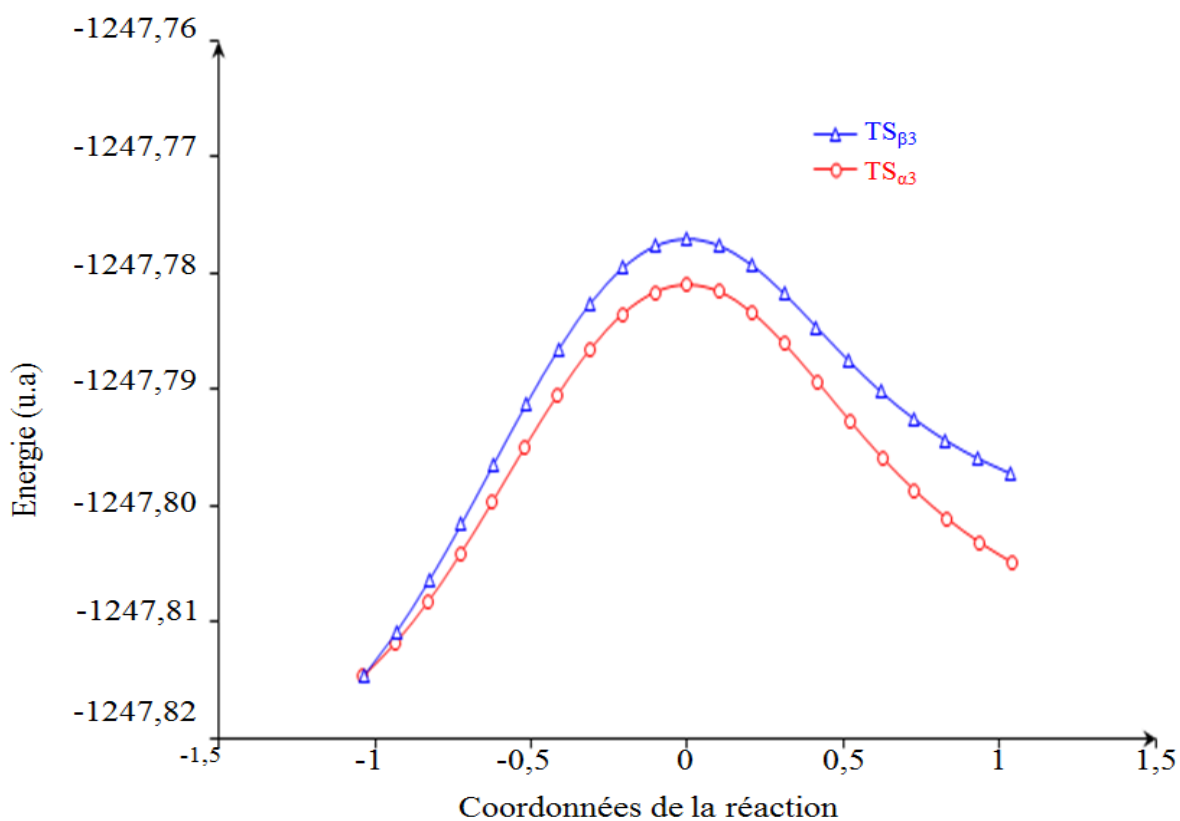
Les paramètres énergétiques indiqués dans le tableau V.5 nous ont permis de déduire que :

- L'état de transition TS $_{\alpha 3}$  est plus stable énergétiquement de 2,46 kcal/mol que l'état de transition TS $_{\beta 3}$ .
- La formation des produits P $_{\alpha 3}$  et P $_{\beta 3}$  est respectivement exothermique de -14,43 et -8,15 kcal/mol et exergonique de -4,39 et -1,25 kcal/mol.

Ces résultats nous permettent de conclure que les barrières énergétiques correspondent à l'attaque de la morpholine du côté  $\alpha$  de la double liaison C $_3$ =C $_4$  de P $_{\alpha 2}$  sont plus stables que celles relatives au côté  $\beta$ , indiquant ainsi la favorisation cinétique et thermodynamique de P $_{\alpha 3}$ . Ces analyses théoriques étaient en accord avec la régio et la stéréosélectivité observée expérimentalement [7].

### III.2.3. Analyse des coordonnées intrinsèque de la réaction (IRC) entre P $_{\alpha 2}$ et la morpholine

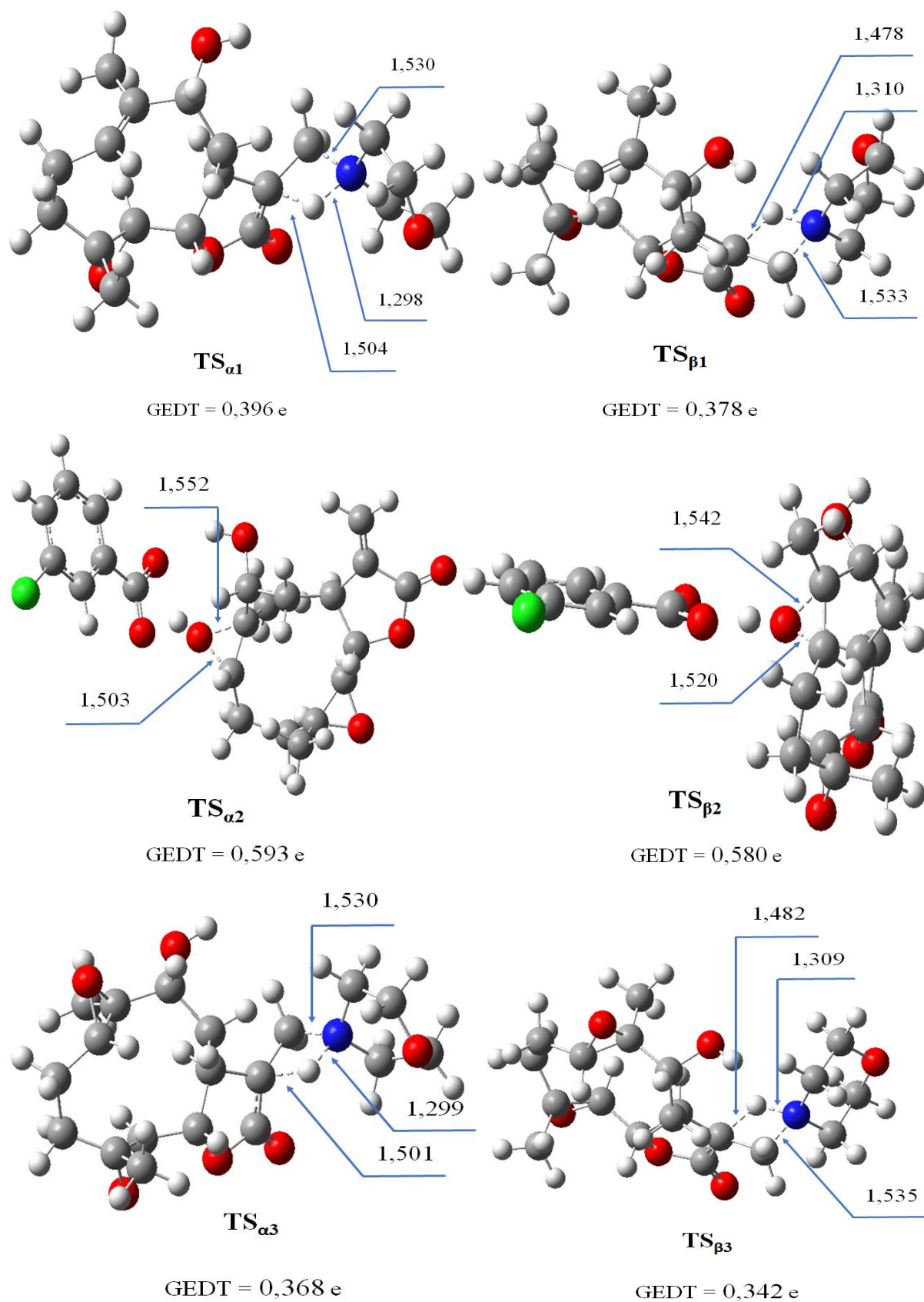
Le calcul des coordonnées intrinsèques (IRC) de la réaction entre P $_{\alpha 2}$  et la morpholine montre que cette réaction suit un mécanisme concerté en une seule étape et que les états de transition sont atteints sans passer par une étape intermédiaire stable c'est-à-dire ils sont effectivement liés aux deux minima (réactifs et produit). Le tracé E=f(IRC) correspond aux voies possibles de la réaction sont présentés dans la figure V.9.



**Figure V. 9.** Profils IRC de la réaction entre P $_{\alpha 2}$  et la morpholine calculés à l'aide de la DFT au niveau B3LYP/6-311+G (d,p)

### III.3. Analyse structurale des états de transition des réactions étudiées

Les géométries des états de transition relatives aux réactions étudiées sont présentées dans la figure V.10. Les longueurs des liaisons formées au niveau des TS associés aux réactifs participants à chacune des réactions sont différentes, ce qui indique qu'elles sont associées à des réactions légèrement asynchrones.



**Figure V. 10.** Géométries et longueurs des liaisons formées, en (Å) et valeurs de GEDT, en (e), des TS impliquées dans toutes les réactions

Afin d'évaluer la nature polaire de l'ensemble des réactions étudiées, les valeurs de GEDT calculées au niveau des états de transition de la réaction entre le composé (**II**) et la morpholine sont de 0,396 e à TS $_{\alpha 1}$  et de 0,378 e à TS $_{\beta 1}$  et pour la réaction d'époxydation de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide par l'acide méta chloroperbenzoïque, les valeurs obtenues de transfert global de la densité électronique aux états de transition sont respectivement de l'ordre de 0,593e à TS $_{\alpha 2}$  et de 0,580 e à TS $_{\beta 2}$ . Le GEDT transféré entre P $_{\alpha 2}$  et la morpholine est de 0,368 e à TS $_{\alpha 3}$  et de 0,342 e à TS $_{\beta 3}$ . Ces valeurs très élevées des GEDT entre les réactifs participants à chaque réaction, indiquent leurs caractères polaires, en accord parfait avec l'analyse des indices de réactivité CDFT des réactifs.

#### IV. Conclusion

L'étude théorique de la réactivité chimique et les mécanismes réactionnels intégrés dans ce chapitre sont effectués à l'aide de la méthode DFT avec la base B3LYP/6-311+G (d,p), dont les calculs ont montré une régio et stéréosélectivité importante en accord avec les résultats expérimentaux [7].

La réaction entre la morpholine et 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide (**II**) se produit sur la double liaison exocyclique C $_3$ =C $_4$  donnant deux produits P $_{\alpha 1}$  et P $_{\beta 1}$ , dont le P $_{\alpha 1}$  est le produit majoritaire selon les calculs cinétiques et thermodynamiques, D'autre part, lorsque le 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide est attaqué par l'acide méta chloroperbenzoïque, cette réaction d'époxydation a lieu sur la double liaison endocyclique C $_1$ =C $_2$  du composé (**II**), produisant un stéréoisomère minoritaire, noté P $_{\beta 2}$  et l'autre majoritaire, noté P $_{\alpha 2}$ . Ce dernier a réagi exothermiquement avec la morpholine conduisant à la formation des deux produits P $_{\alpha 3}$  et P $_{\beta 3}$  qui se forment respectivement du côté  $\alpha$  et  $\beta$  de la double liaison C $_3$ =C $_4$  de P $_{\alpha 2}$ , dont le P $_{\alpha 3}$  est cinétiquement et thermodynamique validé avec une stéréosélectivité élevée.



## Références bibliographiques

- [1] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu., *J. Chem. Phys*, 20, 722-725 (1952).
- [2] K, Fukui, *Spriger*, Berlin, (1970).
- [3] G. Klopman., *J. Am. Chem. Soc*, 90, 223-234 (1968).
- [4] (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker., *Chem. Rev.*, 103, 1793–1873 (2003); (b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk., *Adv. Synth. Catal.* 348, 2337–2361(2006).
- [5] A. Ghantous, A. Sinjab, Z. Herceg, N. Darwiche., *Drug discovery today*,18, 894–905 (2013).
- [6] M. Sheehan, H. R. Wong, P.W. Hake, V. Malhotra, M. O'Connor , B. Zingarelli., *Molecular Pharmacology*, 61 (5) 953-963 ( 2002).
- [7] M. Moumou, A. R. El Bouakher, H. Allouchi,A. El Hakmaoui, A. Benharref, V. Mathieu,G. Guillaumet, M. Akssira., *Med. Chem. Let.*, 24,4014-4018 (2014).
- [8] W. J.Hehre, L. R.Schleyer, J. A. Pople., *Wiley: New York*, (1986).
- [9] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr., *Phys. Rev B.*, 37, 785 (1988).
- [10] H. B. Schlegel., *J. Comput. Chern*, 3, 214-218 (1982).
- [11] J. L. Gazquez, F.J. Mendez., *J. Am. Chem. Soc*, 116, 9298 (1994).
- [12] A. E. reed, F. Weinhold., *J. Chem. Phys.*, 78, 4066 (1983).
- [13] R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 23, 1833 (1955).
- [14] ] M. J.Frisch et al., *Gaussian 09, Gaussian., Inc, Wallingford CT*, (2009).
- [15] H. Eyring., *J. Am. Chem. Soc* 53, 2537-2549 (1931).
- [16] R. G. Parr, R. G. Pearson., *J. Am. Chem. Soc*, 105, 7512-7516 (1983).

- [17] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras., *J. Phys. Chem. A*, 106, 6871–6875 (2002).
- [18] L. R. Domingo, M. R. Gutiérrez, P. Pérez., *Tetrahedron*, 72, 1524-1532 (2016).
- [19] R.G. Pearson, *Wiley, New York*, (1997).
- [20] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu., *J. Am. Chem. Soc*, 121, 1922-1924 (1999).
- [21] L. R. Domingo, P. Pérez., *J. Org. Biomol. Chem*, 9, 7168-7175 (2011).
- [22] R. G. Parr and W. Yang., *J. Am. Chem. Soc*, 106, 4049–4050 (1984).
- [23] W. Yang and W. J. Mortier., *J. Am. Chem. Soc*, 108,5708–5711(1986).
- [24] E. Chamorro, P. Pérez, L.R. Domingo., *Chem. Phys. Lett*, 582,. 141–143 (2013).
- [25] L. R. Domingo, P. Pérez, M. J. Aurell and J. A. Sàez, *Curr.,Org. Chem*, 16, 2343–2351 (2012).
- [26] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez., *Org. Biomol. Chem*, 10, 3841–3851(2012).
- [27] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and J. A. Sàez., *RSC Adv*, 2, 1334–1342 (2012).
- [28] L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sàez., *Tetrahedron*, 69, 107–114 (2013).
- [29] L. R. Domingo., *RSC Adv*, 4, 32415-32428 (2014).

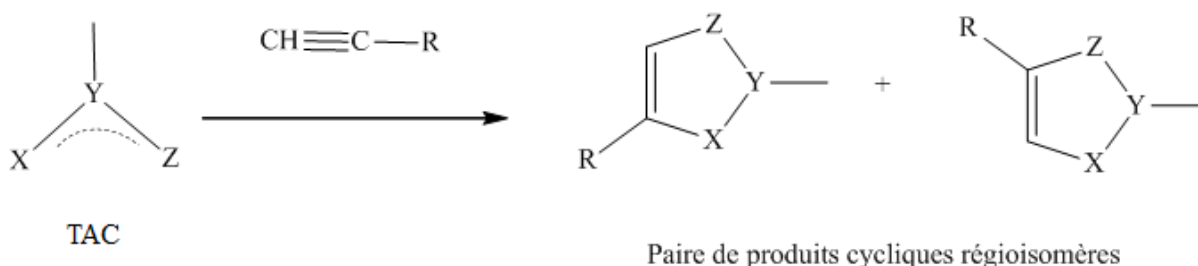
## *Chapitre VI*

*Etude computationnelle des réactions  
de cycloaddition [3+2] entre 13-azido-  
11,13-dihydrotomentosine et des alcynes  
vrais*

## I. Introduction

Les réactions de cycloaddition sont l'un des outils les plus utiles en synthèse organique car elles permettent d'obtenir des composés organiques cycliques de manière régio et/ou stéréosélective [1,2]. Les réactions de cycloaddition [3+2] (32CA) constituent une classe importante de cycloaddition permettant la formation d'hétérocycles à cinq chaînons d'un grand intérêt pharmaceutique et industriel [3,4]. Ce type de cycloaddition implique l'addition d'un dérivé de l'éthylène ou d'acétylène à un composant à trois atomes TAC (Three-Atom-Component).

Un grand nombre des TAC participants aux réactions 32CA sont non symétriques par rapport à l'atome central. Lorsque les éthylènes ou les acétylènes, non-symétriques, participent à la réaction 32CA au moins une paire de cycloadduits régioisomères peut être formée au cours de la réaction (Figure VI.1). Contrairement aux réactions de Diels-Alder, qui sont hautement régiosélectives et donnent un seul produit de charge cyclique [5], les réactions 32CA ne sont pas aussi sélectives et donnent un mélange des deux régioisomères possibles. Les régioisomères sont des isomères structuraux ayant des propriétés physiques et chimiques différentes, seul l'un d'entre eux aura un intérêt synthétique ; par conséquent, la formation d'un mélange de deux régioisomères implique une perte du rendement synthétique. Ainsi, la compréhension de l'origine de la régiosélectivité dans les réactions 32CA est un objectif important afin de prédire la formation de mélanges réactionnels.



**Figure VI. 1.** Formation de produits cycliques régioisomères dans la réaction 32CA impliquant des réactifs non symétriques

La régiosélectivité des réactions 32CA polaires a été étudiée en 2004 [6] en utilisant les indices globaux et locaux de réactivité définis dans la DFT conceptuelle (CDFT) [7,8]. Cette

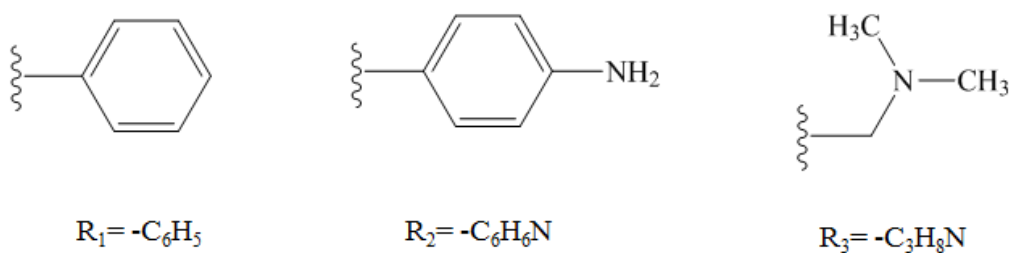
étude a suggéré que pour les réactions 32CA asynchrones associées à des processus polaires, la régiosélectivité s'explique de manière cohérente par l'interaction bicentrique la plus favorable entre les sites les plus nucléophiles et électrophiles des réactifs [6]. Alors que l'analyse des indices d'électrophilie [9] et de nucléophilie [10] permet de caractériser les propriétés chimiques des réactifs participants aux processus polaires et l'analyse des fonctions de Parr [11] permet d'identifier les centres les plus électrophiles et nucléophiles d'une molécule.

En 2016, Domingo a proposé la théorie de la densité électronique moléculaire MEDT (Molecular Electron Density Theory) [12] pour l'étude de la réactivité en chimie organique, dans laquelle les changements de la densité électronique, et non les interactions MO, comme la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [13], sont responsables de la faisabilité d'une réaction organique. Dans le MEDT, plusieurs outils de chimie quantique basés sur l'analyse de la densité électronique, les plus employés sont les indices de réactivité CDFT [7,8]. Egalement en 2014, il a proposé une analyse concernant le transfert global de densité électronique (GEDT) [14] au niveau des structures des états de transition (TS) comme mesure du caractère polaire d'une réaction. Les réactions dont les valeurs de GEDT sont inférieures à 0,05e correspondent à des processus non polaires, tandis que les valeurs supérieures à 0,20e correspondent à des processus polaires. Très récemment, les réactions organiques ont été classées en réactions à flux de densité électronique direct FEDF (Forward Electron Density flux) et à flux de densité électronique inverse REDF (Reverse Electron Density Flux) selon la direction du flux de densité électronique au niveau du TS [15]. Les réactions non polaires sont classées comme des réactions à flux de densité électronique nul NEDF (Null Electron Density Flux) [16]. Cette classification est sans équivoque, car le GEDT est une mesure du transfert réel de la densité électronique au niveau des TS.

Les triazoles ont attiré une attention considérable de la part des chimistes organiques et médicaux en raison de leurs activités biologiques considérables telles que les activités antimicrobiennes [17-19], antiparasitaires [20], anti-inflammatoires [21], anticancéreuses [22], etc. L'introduction de divers fragments de triazole dans le produit naturel s'est avérée bénéfique pour le développement d'analogues de produits naturels [23,24] et déjà été appliquée avec succès aux hydrates de carbone [25], des alcaloïdes [26-28], de la coumarine [29], des terpénoïdes [30], et des dérivés sesquiterpéniques. Compte tenu du large potentiel cytotoxique des triazoles en général et suite à nos précédentes recherches consacrées à l'étude de la réactivité

chimique de la synthèse de composés bioactifs, la synthèse d'une série de nouvelles dérivées de la tomentosine contenant des noyaux de triazole a été étudiée théoriquement afin de comparer les résultats obtenus par voie expérimentale et celles théoriques.

La présente étude MEDT a été consacrée à l'analyse des indices de réactivité CDFT à l'état fondamental des réactifs mis en jeu dans la réaction de cycloaddition [3+2] entre 13-azido-11,13-dihydrotomentosine, noté (1) et des alcynes vrais de types  $R - C \equiv CH$  avec R ( $R_1 = C_6H_5$ ,  $R_2 = C_6H_6N$  et  $R_3 = C_3H_8N$ ) (Figure VI.2).



**Figure VI.2.** Alkyles utilisés dans la réaction 32CA avec le composé (1)

D'autre part, la formation de cycle à cinq lors de la réaction de cycloaddition [3+2] entre la dérivée de la tomentosine, composé (1), et les alcynes vrais choisis nous ont donné deux possibilités de cycloaddition selon la position de l'alkyle R (Figure VI.3).

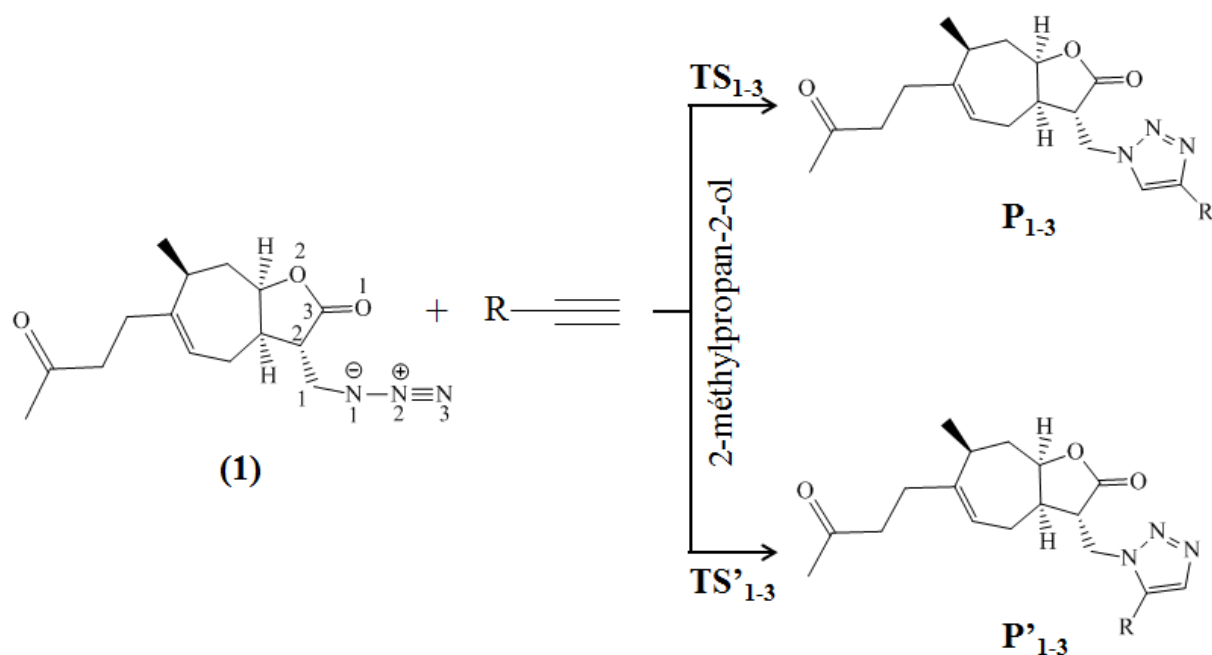


Figure VI. 3. Séquences de la réaction de cycloaddition entre (1) et R-C≡CH

## II . Méthodes de calcul

L'optimisation des points stationnaires a été effectuée à l'aide de la méthode d'optimisation par gradient analytique de Berny [31] avec la fonctionnelle B3LYP [32,33] en conjointement avec l'ensemble de base 6-311+G(d,p) [34]. L'optimisation de la géométrie a été réalisée avec les paramètres par défaut sur la convergence de la géométrie, la grille d'intégration et la convergence de la densité électronique (SCF).

Des calculs de fréquence ont été effectués pour les géométries optimisées afin de s'assurer que les structures d'état de transition n'ont qu'une seule fréquence imaginaire et qu'un minimum local n'a pas de fréquences imaginaires (toutes les fréquences sont positives). Des calculs de coordonnées de réaction intrinsèque ont été effectués pour vérifier que la voie de réaction à énergie minimale relie réellement les réactifs et les produits par l'intermédiaire de la structure d'état de transition associée [35]. Les enthalpies, les énergies libres de Gibbs et les entropies ont été calculées par la thermodynamique standard à 298,15 K et 1 atm [34].

Le transfert global de densité électronique (GEDT) [14] a été calculé par la somme des charges atomiques naturelles (q), obtenues par une analyse de population naturelle (NPA) [36,37] des atomes appartenant à chaque cadre (f) au niveau des TS ; c'est-à-dire,

GEDT ( $f$ ) =  $\sum_{q \in f} q$ . Le signe indique la direction du flux de densité électronique de telle sorte que des valeurs positives signifient un flux du cadre considéré vers l'autre. Les indices CDFT [7,8] sont calculés à l'aide des équations données dans le chapitre II. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09 [38].

### III. Résultats et discussions

#### III.1. Analyse des indices CDFT des réactifs

##### III.1.1. Réactivité globale

De nombreuses études consacrées aux réactions organiques polaires ont montré que l'analyse des indices de réactivité définis dans la CDFT [7,8] est un outil puissant pour comprendre la réactivité dans les cycloadditions polaires. Les indices globaux de réactivité, à savoir le potentiel chimique électronique  $\mu$  [39], la dureté chimique  $\eta$  [40], l'électrophilie globale  $\omega$  [9] et la nucléophilie globale  $N$  [10], pour les réactifs impliqués dans les réactions 32CA étudiées dans ce chapitre sont donnés dans le tableau VI.1.

**Tableau VI. 1.** Indices globaux de réactivité en (eV) du composé (1) et des alcynes vrais, calculés au niveau B3LYP/ 6-311+G (d,p)

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
(1)	-3,9357	5,3402	1,4503	2,5146
<b>R<sub>1</sub>-C≡CH</b>	-4,0982	5,4295	1,5466	2,3075
<b>R<sub>2</sub>-C≡CH</b>	-4,0261	5,3734	1,5083	2,4077
<b>R<sub>3</sub>-C≡CH</b>	-3,1331	6,4018	0,7667	2,7864

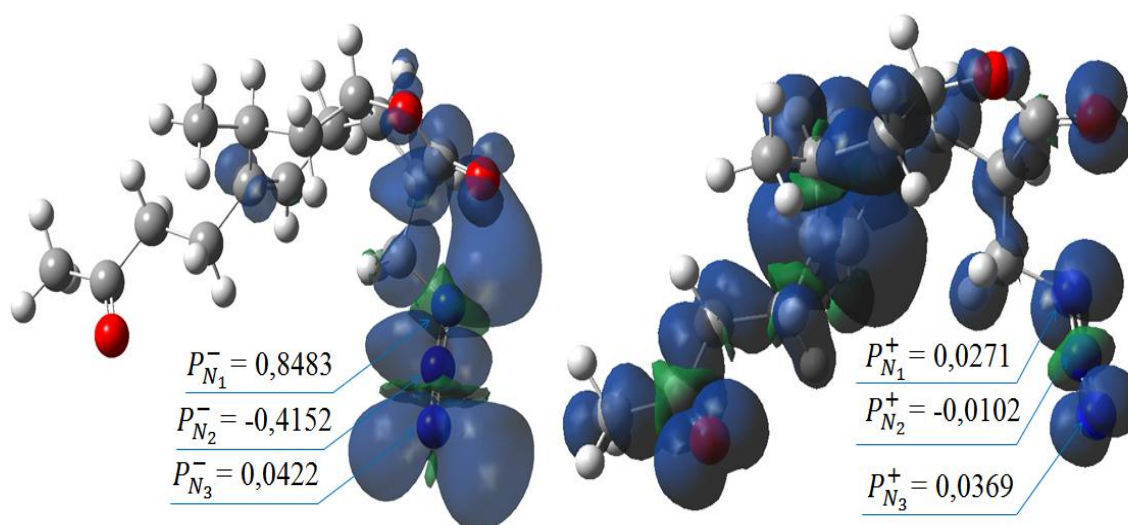
Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et l'indice global de nucléophilie  $N$  de (1) sont respectivement de l'ordre de -3,9357 et 2,5146 eV, sont plus grands que ceux des R<sub>1</sub>-C≡CH ( $\mu$ = -4,0982 eV,  $N$ = 2,3075 eV) et de R<sub>2</sub>-C≡CH ( $\mu$ = -4,0261 eV,  $N$ = 2,4077 eV) alors que les valeurs de l'indice global d'électrophilie de R<sub>1</sub>-C≡CH et de R<sub>2</sub>-C≡CH sont respectivement, 1,5466 et 1,5083 eV, supérieures à celles du (1). Par conséquent, le flux de la densité d'électrons le long des réactions 32CA de ces composés est censé se produire de (1) vers les alcynes R<sub>1</sub>-C≡CH et R<sub>2</sub>-C≡CH. Tandis que, le transfert global de densité électronique est inversé le



long de la réaction 32CA entre (1) et  $R_3-C\equiv CH$  du fait que ce dernier est classé comme un nucléophile par les valeurs de  $N= 2,7864$  eV et  $\mu = -3,1331$  eV.

### III.1.2. Réactivité locale

Les fonctions de Parr [11] sont utilisées comme des descripteurs locaux pour prédire la sélectivité (régio/stéro) des réactions de la cycloaddition [3+2] du composé (1) avec les alcynes  $R-C\equiv CH$ , ces fonctions renseignent le caractère nucléophile ou électrophile d'un site réactionnel pour un système dans son état fondamental. Autrement dit, la formation de la première nouvelle liaison  $\sigma$  a lieu par l'interaction la plus favorable entre le site le plus nucléophile du nucléophile caractérisé par une valeur maximale de  $P_k^-$  et le site le plus électrophile de l'électrophile possédant une valeur maximale de  $P_k^+$ . La figure VI.4 présente les densités de spin atomique de Mulliken ASD (Atomic Spin Densities) du cation radical et de l'anion radical, ainsi que les fonctions  $P_k^-$  et  $P_k^+$  du composé (1).



**Figure VI. 4.** Représentations tridimensionnelles de la densité de spin atomique de Mulliken (ASD) de l'anion et du cation radical, ainsi que les fonctions  $P_k^-$  et  $P_k^+$  de (1)

Dans le tableau VI.2 nous présentant les diverses quantités locales pour des sites particuliers de  $R_1-C\equiv CH$ ,  $R_2-C\equiv CH$  et  $R_3-C\equiv CH$  calculées par la méthode DFT B3LYP/6-311+G(d,p) en utilisant des analyses de populations naturelles NPA.

**Tableau VI. 2.** Valeurs de  $P_k^-$  et  $P_k^+$  des sites particuliers des alcynes calculées par la méthode DFT sous la base B3LYP/6-311+G(d,p)

Atome	$P_k^+$	$P_k^-$	R-C≡CH
C <sub>1</sub>	<b>0,3337</b>	0,3916	
C <sub>2</sub>	<b>0,1628</b>	0,2798	
C <sub>3</sub>	-0,0702	-0,0316	
C <sub>1</sub>	<b>0,3269</b>	0,3829	
C <sub>2</sub>	<b>0,1380</b>	0,2960	
C <sub>3</sub>	-0,0672	-0,0503	
N	-0,0214	-0,0074	
C <sub>1</sub>	0,5485	<b>0,0062</b>	
C <sub>2</sub>	-0,3964	<b>0,0054</b>	
C <sub>3</sub>	0,8894	-0,0247	
C <sub>4</sub>	0,5963	-0,0223	
C <sub>5</sub>	0,0788	-0,0239	

L'exploitation des valeurs calculées des fonctions de Parr de tous les réactifs participants à cette 32CA montre que, lorsque le composé (**1**) agit comme un nucléophile, les deux azotes N<sub>1</sub> et N<sub>3</sub> présentant les valeurs maximales de  $P_k^-$  (N<sub>1</sub>: 0,8483 ; N<sub>3</sub>: 0,0422) réagissent préférentiellement en tant que nucléophiles avec les carbones C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> des deux composés cycliques R<sub>1</sub>-C≡CH et R<sub>2</sub>-C≡CH portant les plus grandes valeurs de  $P_k^+$  (C<sub>1</sub> : 0,3337/ 0,3269; C<sub>2</sub> : 0,1628/0,1380). Ces résultats prédisent que l'interaction la plus favorisée a lieu entre l'azote N<sub>1</sub> du composé (**1**) et le carbone C<sub>1</sub> des deux réactifs d'attaques, suivie d'une fermeture du cycle par la formation de la seconde liaison entre N<sub>3</sub> et C<sub>2</sub>.

D'autre part, l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable lors de la cycloaddition entre R<sub>3</sub>-C≡CH et (**1**), impliquera les deux sites N<sub>1</sub> et N<sub>3</sub> du composé (**1**) en tant qu'elles ont la tendance à capter la densité électronique (plus électrophiles) avec les plus grandes valeurs de  $P_k^+$  (N<sub>1</sub> :0,0271 ; N<sub>3</sub> :0,0369) et les deux carbones C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> de l'alcyle R<sub>3</sub>-C≡CH présentant les valeurs les plus élevées de  $P_k^-$  (C<sub>1</sub> : 0,0062; C<sub>2</sub> : 0,0054).

### III.2. Analyse des orbitales de liaison naturelle (NBO)

La connaissance des énergies et des propriétés de symétrie de la plus haute orbitale moléculaire occupée HOMO et la plus basse orbitale vacante LUMO est particulièrement intéressante pour étudier la réactivité de la molécule dans le cas où la réaction est sous contrôle orbitalaire. Ainsi, l'analyse des orbitales des liaisons naturelles NBO (Natural Bond Orbital) [41] est une méthode très importante pour l'étude des interactions des liaisons intra et inter-moléculaires et expliquer la chimiosélectivité et la régiosélectivité des réactions organiques. Dans ce contexte nous avons calculé les densités électroniques, les énergies de stabilisation et les valeurs de coefficients de polarisation et l'hybridation des liaisons du composé (**1**) afin d'expliquer la régiosélectivité dans la réaction 32AC étudiée. Les charges des orbitales de liaison naturelles NBO ont été calculées par la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) et sont présentées dans le tableau VI.3.

**Tableau VI. 3.** Occupation des orbitales naturelles (NBO) et les hybrides du composé (**1**) calculées par DFT B3LYP/6-311+G(d,p)

Liaison $\sigma$ et $\pi$ ( $C_A-C_B$ )	Occupation	Energie (u.a)	Coefficient de Polarisation de l'atome A	Hybridation de l'atome A	Coefficient de Polarisation de l'atome B	Hybridation de l'atome B
$\sigma(C_1-C_2)$	1,967	-0,638	0,702	$sp^{2,41}$	0,712	$sp^{2,68}$
$\sigma(C_2-C_3)$	1,976	-0,646	0,718	$sp^{3,38}$	0,695	$sp^{3,38}$
$\sigma(C_3-O_1)$	1,995	-1,095	0,589	$sp^{1,97}$	0,808	$sp^{1,43}$
$\pi(C_3-O_1)$	1,993	-0,414	0,542	$sp^{99,99} d^{0,64}$	0,840	$sp^{99,99} d^{0,14}$
$\sigma(C_3-O_2)$	1,992	-0,921	0,557	$sp^{2,72}$	0,830	$sp^{2,19}$
$\sigma(C_1-N_1)$	1,933	-0,714	0,625	$sp^{3,48}$	0,780	$sp^{2,55}$
$\sigma^*(C_1-N_1)$	0,024	0,301	0,780	$sp^{3,48}$	-0,625	$sp^{2,55}$
$\sigma(N_1-N_2)$	1,991	-1,088	0,664	$sp^{2,72}$	0,747	$sp^{1,01}$
$\sigma^*(N_1-N_2)$	0,029	0,553	0,747	$sp^{2,72}$	-0,664	$sp^{1,01}$
$\sigma(N_2-N_3)$	1,995	-1,175	0,751	$sp^{1,07}$	0,659	$sp^{2,26}$
$\sigma^*(N_2-N_3)$	0,035	0,724	0,659	$sp^{1,07}$	-0,751	$sp^{2,26}$
$\pi_z(N_2-N_3)$	1,995	-0,470	0,704	$sp^{99,99} d^{7,29}$	0,710	$sp^{99,99} d^{3,16}$

$\pi_z^*$ (N <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> )	0,496	<b>-0,033</b>	0,710	sp <sup>99,99</sup> d <sup>7,29</sup>	-0,704	sp <sup>99,99</sup> d <sup>3,16</sup>
LP2(N <sub>1</sub> )	1,470	<b>-0,231</b>		sp <sup>1,00</sup>		
$\pi_y$ (N <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> )	1,986	-0,509	0,753	sp <sup>52,00</sup>	0,658	sp <sup>55,11</sup>
$\pi_y^*$ (N <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> )	0,212	0,019	0,658	sp <sup>52,00</sup>	-0,753	sp <sup>55,11</sup>

La classification des énergies d'orbitales moléculaires du composé (**1**), ainsi la comparaisation de ces valeurs énergétiques avec celles d'HOMO et de LUMO, nous permettons d'identifier que le doublet libre LP(2) de l'azote N<sub>1</sub> joue le rôle de l'HOMO avec une valeur d'énergie de l'ordre de -0,231 u.a et la liaison antiliante  $\pi_z^*$  (N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) représente LUMO par la valeur d'énergie de -0,033 u.a. Ce qui indique que l'orsque ce dérivé de tomentosine agit comme nucléophile, l'atome N<sub>1</sub> a la tendance de céder la densité électronique en tant qu'elle plus nucléophile et lorsque le composé (**1**) se comporte comme électrophile l'azote N<sub>3</sub> est le plus capable de recevoir la densité électronique en accord bien avec les résultats obtenus des fonctions de Parr P<sub>k</sub><sup>-</sup> et P<sub>k</sub><sup>+</sup> (Figure VI.4).

D'autre part, la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales NBO occupées (liaison ou doublet libre) et les orbitales NBO inoccupées (antiliante ou Rydberg) correspond à une interaction donneur-accepteur stabilisante [42]. Cette interaction donneur-accepteur peut être définie quantitativement en termes de NBO, qui est exprimée par une perturbation du second ordre dans l'énergie d'interaction E<sup>(2)</sup> [43]. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation E<sup>(2)</sup> associée à la délocalisation i → j est estimée selon l'Eq. VI-1

$$E^{(2)} = \frac{q_i(F_{ij})^2}{(E_j - E_i)} \quad \text{Éq. VI - 1}$$

Où q<sub>i</sub> est l'occupation de l'orbitale du donneur, E<sub>i</sub> et E<sub>j</sub> sont des éléments diagonaux et F<sub>ij</sub> est l'élément hors diagonale de la matrice NBO.

Les interactions les plus fortes entre l'orbitale NBO occupée de type Lewis (liant) et l'orbitale NBO inoccupée (anti-liant) sont calculées, ces interactions donneuses accepteuses les plus importantes avec des énergies de perturbation de second ordre élevées E<sup>2</sup> sont fournies dans le tableau VI.4.

**Tableau VI. 4.** Analyse de la théorie des perturbations de second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO du composé (1)

Donneur (i)	Accepteur (j)	$E^{(2)}$ (Kcal/mol)	$E(j) - E(i)$ (u.a)	$F(i,j)$ (u.a)
$\sigma(C_1-C_2)$	$\sigma^*(N_1-N_2)$	2,01	1,19	0,044
$\sigma(C_1-N_1)$	$\sigma^*(C_1-N_1)$	0,53	1,02	0,021
$\sigma(C_1-N_1)$	$\sigma^*(N_2-N_3)$	4,23	1,44	0,070
$\sigma(C_1-N_1)$	$\pi_y^*(N_2-N_3)$	10,32	0,73	0,081
$\sigma(N_1-N_2)$	$\sigma^*(C_1-C_2)$	0,56	1,44	0,025
$\sigma(N_1-N_2)$	$\sigma^*(C_1-N_1)$	0,76	1,39	0,029
$\sigma(N_1-N_2)$	$\sigma^*(N_2-N_3)$	5,88	1,81	0,093
$\sigma(N_2-N_3)$	$\sigma^*(N_1-N_2)$	5,95	1,73	0,091
$\pi_z(N_2-N_3)$	LP2 N <sub>1</sub>	10,61	0,24	0,087
$\pi_z(N_2-N_3)$	$\pi_z^*(N_2-N_3)$	4,44	0,44	0,045
$\pi_y(N_2-N_3)$	$\sigma^*(C_1-N_1)$	4,67	0,81	0,055
$\pi_y(N_2-N_3)$	$\sigma^*(N_1-N_2)$	1,70	1,06	0,038
$\pi_y(N_2-N_3)$	$\sigma^*(N_2-N_3)$	0,78	0,53	0,019
LP1 (N <sub>1</sub> )	$\sigma^*(N_2-N_3)$	12,63	1,16	0,115
LP1 (N <sub>1</sub> )	$\pi_y^*(N_2-N_3)$	14,49	0,45	0,072
<b>LP2 (N<sub>1</sub>)</b>	<b><math>\pi_z^*(N_2-N_3)</math></b>	<b>141,80</b>	0,20	0,151
LP1 (N <sub>3</sub> )	$\sigma^*(N_1-N_2)$	15,82	1,17	0,122
$\pi_z^*(N_2-N_3)$	$\sigma^*(N_2-N_3)$	0,83	0,76	0,043
$\pi_z^*(N_2-N_3)$	$\pi_y^*(N_2-N_3)$	0,81	0,05	0,01

La délocalisation des électrons des NBO remplis (donneurs) vers les NBO vides (accepteurs) est décrite comme un processus de transfert d'électrons conjuguatifs entre eux. Plus l'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$  est élevée, plus l'interaction de la liaison est intense. Le doublet libre LP2 de N<sub>1</sub> participe comme donneur et l'orbitale antiliante  $\pi_z^*(N_2-N_3)$  agit comme accepteur résultant en une énergie de stabilisation très favorable de l'ordre 141,80 Kcal/mol. Ce qui rend les deux extrêmes N<sub>1</sub> et N<sub>3</sub> plus actif lors de la réaction entre le composé (1) et les alcynes vrais. Ainsi le déplacement de la densité entre les orbitales moléculaires azotées favorise la cycloaddition [3+2].

### III.3. Etude énergétique des états de transition

#### III.3.1. Energies thermodynamiques et barrières d'activation

L'analyse de la réactivité locale permet d'identifier les sites les plus réactifs (nucléophiles et électrophiles) de chaque espèce chimique participant aux réactions de cycloaddition [3+2] traités dans ce chapitre, indiquant ainsi la formation de deux produits de triazoles dérivés de la tomentosin (Figure VI.3). Afin de mettre en évidence le mode de cyclisation préférentiel et le chemin réactionnel le plus favorable et par conséquent le régioisomère majoritaire pour chaque cycloaddition entre 13-azido-11,13 dihydrotomentosine et les alcynes vrais  $R-C\equiv CH$ , nous avons calculé les énergies d'activations des réactifs, des produits obtenus, des états de transition  $TS_1$ ,  $TS'_1$  ( $R_1$ ),  $TS_2$ ,  $TS'_2$  ( $R_2$ ),  $TS_3$  et  $TS'_3$  ( $R_3$ ). Les valeurs correspond aux paramètres cinétiques et thermodynamiques calculés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) sont regroupés dans le tableau IV.5. La localisation des états de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

Les énergies d'activation correspondant aux  $TS_1$  et  $TS'_1$  de la réaction entre  $R_1-C\equiv CH$  et (**1**) sont respectivement de l'ordre de  $17,94 \text{ kcal mol}^{-1}$  et  $18,44 \text{ kcal mol}^{-1}$ , et celles correspondant à la cycloaddition entre  $R_2-C\equiv CH$  et (**1**) sont :  $\Delta E(TS_2)=10,56$  et  $\Delta E(TS'_2)=11,06 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , alors que pour les valeurs obtenus pour  $TS_3$  et  $TS'_3$  de la réaction de  $R_3-C\equiv CH$  avec (**1**) sont respectivement de  $16,98$  et  $17,30 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Ces résultats montrent que la formation des isomères  $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$  est plus favorisée cinétiquement par rapport aux isomères  $P'_1$ ,  $P'_2$  et  $P'_3$ . D'autre part, les paramètres thermodynamiques relatifs aux produits obtenus lors de ces réactions decycloaddition, affirment que les produits  $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$  sont fortement exergoniques respectivement de,  $-50,03$ ,  $-56,15$  et  $-51,31 \text{ kcal/mol}$  et exothermiques de  $-65,36$ ,  $-71,12$  et  $-66,52 \text{ kcal/mol}$  par rapport aux produits  $P'_1$  ( $\Delta G=-46,48$ ,  $\Delta H= -62,02 \text{ kcal/mol}$ ),  $P'_2$  ( $\Delta G=-53,39$ ,  $\Delta H= -68,50 \text{ kcal/mol}$ ) et  $P'_3$  ( $\Delta G= -49,68$ ,  $\Delta H= -66,07 \text{ kcal/mol}$ ). Ce qui indique que les barrières énergétiques correspondants aux chemins réactionnels 1, 2 et 3 sont plus stables à celles correspondant aux chemins 1', 2' et 3'. Ces résultats nous permettent de conclure que les régioisomères  $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$  sont thermodynamiquement et cinétiquement privilégiés par rapport aux autres régioisomères, ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux [45].

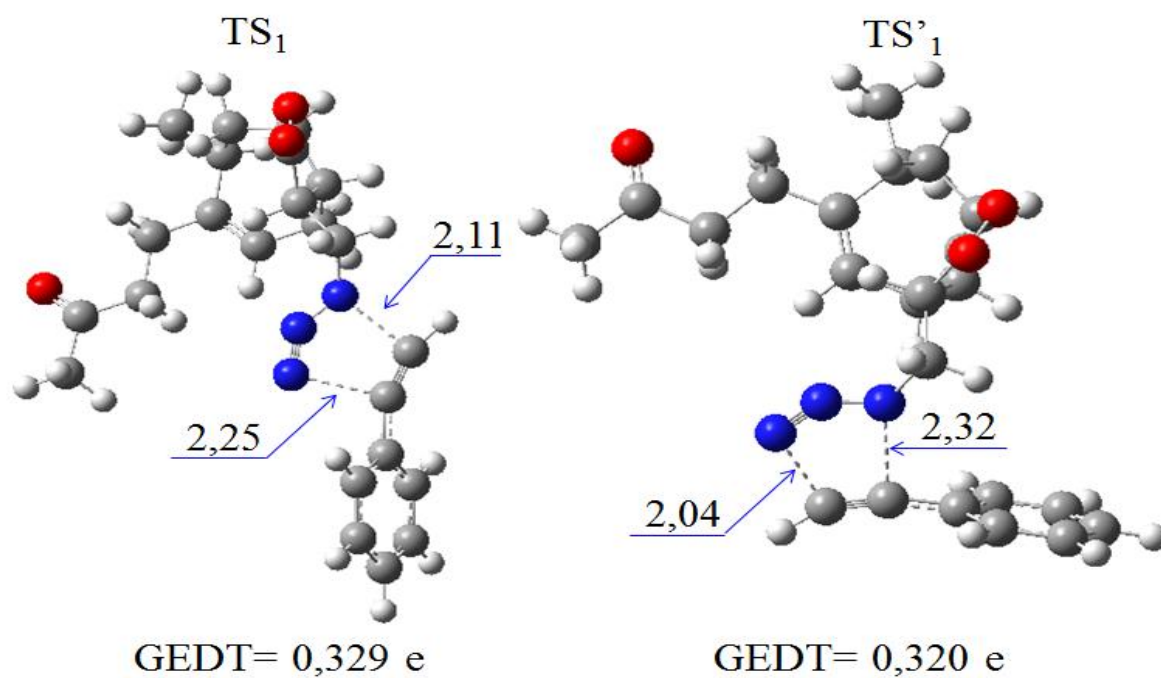
**Tableau VI. 5.** Energies thermodynamiques et barrières d'activation de 32AC entre (1) et R-C≡CH, calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)

	<b>E (u.a)</b>	<b>H (u.a)</b>	<b>G (u.a)</b>	<b>ΔE (Kcal/mol)</b>	<b>ΔH (Kcal/mol)</b>	<b>ΔG (Kcal/mol)</b>
<b>(1)</b>	-974,380	-974,008	-974,084	-	-	-
<b>R<sub>1</sub>-C≡CH</b>	-308,481	-308,365	-308,403	-	-	-
<b>R<sub>2</sub>-C≡CH</b>	-363,852	-363,718	-363,758	-	-	-
<b>R<sub>3</sub>-C≡CH</b>	-250,690	-250,553	-250,592	-	-	-
<b>TS<sub>1</sub></b>	-1282,832	-1282,344	-1282,438	<b>17,94</b>	<b>18,07</b>	<b>30,63</b>
<b>TS'<sub>1</sub></b>	-1282,832	-1282,343	-1282,436	18,44	18,72	31,50
<b>TS<sub>2</sub></b>	-1338,215	-1337,709	-1337,805	<b>10,56</b>	<b>11,16</b>	<b>22,74</b>
<b>TS'<sub>2</sub></b>	-1338,214	-1337,708	-1337,806	11,06	11,66	23,02
<b>TS<sub>3</sub></b>	-1225,043	-1224,534	-1224,627	<b>16,98</b>	<b>17,26</b>	<b>30,06</b>
<b>TS'<sub>3</sub></b>	-1225,042	-1224,533	-1224,626	17,30	17,51	30,74
<b>P<sub>1</sub></b>	-1282,971	-1282,477	-1282,566	<b>-69,12</b>	<b>-65,36</b>	<b>-50,03</b>
<b>P'<sub>1</sub></b>	-1282,966	-1282,472	-1282,560	-65,84	-62,02	-46,48
<b>P<sub>2</sub></b>	-1338,352	-1337,840	-1337,932	<b>-75,52</b>	<b>-71,12</b>	<b>-56,15</b>
<b>P'<sub>2</sub></b>	-1338,348	-1337,836	-1337,927	-72,84	-68,50	-53,39
<b>P<sub>3</sub></b>	-1225,182	-1224,667	-1224,757	<b>-70,40</b>	<b>-66,52</b>	<b>-51,31</b>
<b>P'<sub>3</sub></b>	-1225,182	-1224,666	-1224,754	-70,16	-66,07	-49,68

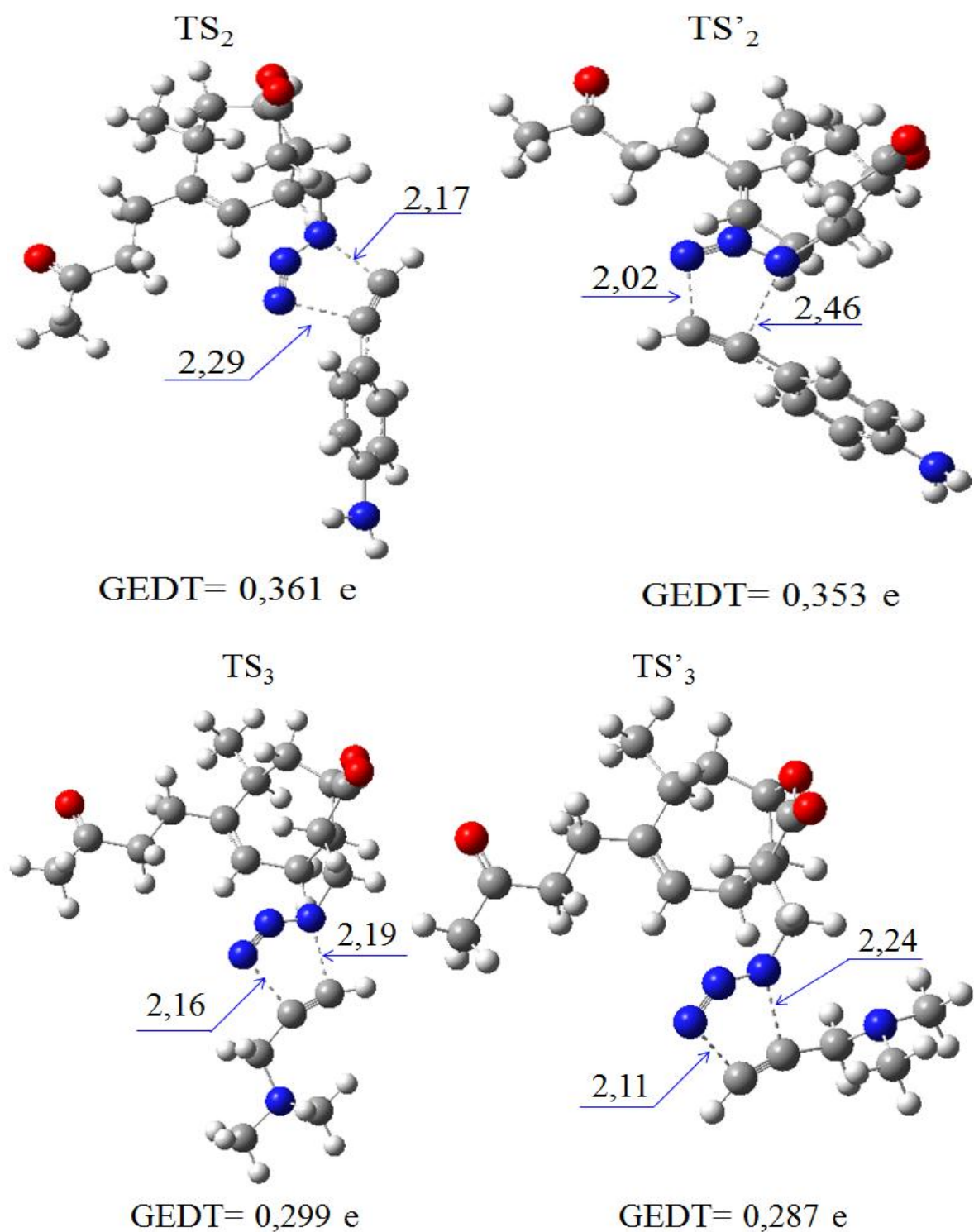
### III.3.2. Analyse structurale des états de transition

La figure IV.5 présente les géométries optimisées dont les longueurs des liaisons et la localisation des états de transition TS<sub>1</sub>, TS'<sub>1</sub>, TS<sub>2</sub>, TS'<sub>2</sub>, TS<sub>3</sub> et TS'<sub>3</sub> des réactions de cycloaddition [3+2] étudiées dans ce chapitre sont calculées par la méthode B3LYP/6-311+G(d,p). Les résultats obtenus montrent que ces réactions de cycloaddition possèdent un mécanisme asynchrone dans lequel une liaison se forme avant l'autre. En fait, cela

provient de l'état de transition, pour lequel les calculs montrent que les distances qui séparent les atomes des liaisons qui vont se former, sont différentes. L'asynchronicité des nouvelles liaisons formées à l'état de transition peut être mesurée par la différence entre les deux longueurs de liaison formées  $\sigma$ .







**Figure VI. 5.** Géométries et longueurs des liaisons formées, en (Å) et valeurs de GEDT, en (e), des TS impliqués dans toutes les réactions 32CA

D'autre part, la nature polaire de l'ensemble des réactions étudiées est analysée en se basant sur les valeurs de transfert global de la densité électronique calculées au niveau des états de transition de chaque cycloaddition entre le composé (**1**) et les alcynes R-C≡CH. Les GEDT correspondent respectivement aux TS<sub>1</sub>, TS'<sub>1</sub>, TS<sub>2</sub>, TS'<sub>2</sub>, TS<sub>3</sub> et TS'<sub>3</sub> sont de l'ordre de 0,329, 0,320, 0,361, 0,353, 0,299 et 0,287e. Ces valeurs très élevées des GEDT pour chaque réaction, indiquent leurs caractères polaires et que plus le GEDT est grand plus l'énergie d'activation est basse, en accord parfait avec l'analyse des indices de réactivité CDFT des réactifs.

#### **IV. Conclusion**

Le calcul théorique effectué dans ce chapitre par la méthode DFT B3LYP/6-311+G(d, p) de la densité électronique des réactifs participants à la réaction de cycloaddition [3+2], le caractère électrophile et nucléophile, les indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie, les fonctions de Parr, certains grandeurs thermodynamiques et la localisation des états de transition nous ont permis de conclure que:

- La réaction 32CA du 13-azido-11,13-dihydrotomentosine, avec les alcynes vrais R-C≡CH est régiosélective de sorte que la formation du cycle à cinq se fait de manière que la première liaison formée est entre l'azote N<sub>1</sub> du composé (**1**) et l'atome C<sub>1</sub> de l'alcyne suivie d'une fermeture du cycle par la formation de la seconde liaison entre N<sub>3</sub> et C<sub>2</sub> ;
- Le calcul des énergies d'activation nous ont permis de distinguer clairement entre les produits minoritaires et majoritaires de sorte que P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> et P<sub>3</sub> sont cinétiquement et thermodynamiquement favorisés ;
- Les valeurs des énergies totales relatives aux réactions étudiées sont négatives, ce qui implique qu'ils sont exothermiques ;
- Le mécanisme réactionnel pourrait être contrôlé par le transfert de charge ;
- Les résultats théoriques sont en bon accord avec ceux trouvés expérimentalement.

## Références bibliographiques

- [1] G.P. Moss, P.A.S. Smith, D. Tavernier., *Pure Appl. Chem*, 67, 1307–1375 (1995).
- [2] W. Carruthers, Cambridge University Press: *Cambridge*, UK, (1978).
- [3] W. Carruthers, Pergamon., *Oxford*, UK, (1990).
- [4] A. Padwa., *J. Heterocyclic chemistry*, New York, USA, 23, 1899-1899 (1984).
- [5] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras., *J. Phys. Chem.* , 106, 6871–6875 (2002).
- [6] M.J. Aurell, L.R. Domingo, P. Pérez, R. Contreras., *Tetrahedron*, 60, 11503–11509 (2004).
- [7] G. Klopman., *J. Am. Chem. Soc*, 90, 223-234 (1968).
- [8] (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker., *Chem. Rev.*, 103, 1793–1873 (2003); (b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk., *Adv. Synth. Catal.* 348, 2337–2361(2006).
- [9] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu., *J. Am. Chem. Soc*, 121, 1922-1924 (1999).
- [10] L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez., *J. Org. Chem*, 73, 4615–4624 (2008).
- [11] L.R. Domingo, P. Pérez, J.A, Sáez., *RSC Adv*, 3, 1486–1494 (2013).
- [12] L.R. Domingo., *Molecules*, 21, 1319 (2016).
- [13] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu., *J. Chem. Phys*, 20, 722-725 (1952).
- [14] L. R. Domingo., *RSC Adv*, 4, 32415-32428 (2014).
- [15] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez., *RSC Adv*. 10, 15394–15405 (2020).
- [16] L.R. Domingo, K. Kula M. Ríos-Gutiérrez., *Eur., J. Org. Chem*, 5938–5948 (2020).
- [17] M. Whiting, J. C. Tripp, Y. C. Lin, W. Lindstrom, A. J. Olson, J. H. Elder, K. B. Sharpless, V. V. Fokin., *J. Med. Chem*, 49, 7697 (2006).

- [18] T. H. Fu, Y. Li, H. D. Thaker, R. W. Scott, G. N. Tew., *ACS Med. Chem. Lett*, 4, 841 (2013).
- [19] N. Kumar, R. K. Rohilla, N. Roy, D. S. Rawat., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 19, 1396 (2009).
- [20] S. A. Bakunov, S. M. Bakunova, T. Wenzler, M. Ghebru, K. A. Werbovets, R. Brun, R. R. Tidwell., *J. Med. Chem*, 53, 254 (2010).
- [21] S. Shafi, M. M. Alam, N. Mulakayala, C. Mulakayala, G. Vanaja, A. M. Kalle, R. Pallu, M. S. Alam., *Eur. J. Med. Chem*, 49, 324 (2012).
- [22] A. Srivastava, L. Aggarwal, N. Jain., *ACS Comb. Sci*, 17, 39 (2015).
- [23] A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico., *Eur J. Org. Chem*, 3289 (2014).
- [24] S. Farooq, S. Rehman, A. Hussain, A. Hamid, M. A. Qurishi, S. Koul., *Eur. J. Med. Chem*, 84, 545 (2014).
- [25] X. P. He, Y. L. Zeng, Y. Zang, J. Li, R. A. Field, G. R. Chen., *Carbohydr. Res*, 429 (2016).
- [26] P. J. Boratynski, R. Kowalczyk., *J. Org. Chem*, 81, 8029 (2016).
- [27] D. Baraniak, K. Kacprzak, L. Celewicz., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 21, 723 (2011).
- [28] K. Kacprzak, B. Gierczyk., *Tetrahedron: Asymmetry*, 21, 2740 (2010).
- [29] E. Gracia, M. T. García, A. M. Borreguero, A. De Lucas, I. Gracia, J. F. Rodríguez., *J. CO2 Util.*, 20, 20 (2017).
- [30] O. I. Artyushin, E. V. Sharova, N. M. Vinogradova, G. K. Genkina, A. A. Moiseeva, Z. S. Klemenkova, I. R. Orshanskaya, A. A. Shtro, R. A. Kadyrova, V. V. Zarubaev, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov, V. K. Brel., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 27, 2181 (2017).
- [31] H. B. Schlegel., *J. Comput. Chem*, 3, 214-218 (1982).
- [32] W. J. Hehre, L. R. Schleyer, J. A. Pople., *Wiley: New York*, (1986).

- [33] A. D. Becke., *Phys. Rev. A*, 38, 3098 (1988).
- [34] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr., *Phys. Rev B.*, 37, 785 (1988).
- [35] K. Fukui., *J. Phys. Chem*, 74, 4161 (1970).
- [36] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold., *J. Chem. Phys*, 83, 735 (1985).
- [37] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold., *Chem. Rev*, 88, 899 (1988).
- [38] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. Petersson, H. Nakatsuji, Gaussian 16., *Revision A*, Wallingford, CT, USA, p. 3 (2016).
- [39] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras., *J. Phys. Chem. A*, 106, 6871–6875 (2002).
- [40] L. R. Domingo, M. R. Gutiérrez, P. Pérez., *Tetrahedron*, 1524-1532 (2016).
- [41] R. S. Mulliken., *J. Chem. Phys*, 23, 1833 (1955).
- [42] M. Snehalatha, C. Ravikumar, I. Hubert Joe, N. Sekar, V.S. Jayakumar., *Spectrochim. Acta*, 72, 654(2009).
- [43] D.W. Schwenke, D.G. Truhlar., *J. Chem. Phys*, 82, 2418 (1985).
- [44] M. Gutowski, G. Chalasinski., *J. Chem. Phys*, 98, 4728 (1993).
- [45] M. Zaki, A. Oukhrib, A. El Hakmaoui, M. A. Hiebel, S. B.Raboin, M. Akssira., *Z. Naturforsch*, 74 (3), 273-281 (2019).

## *Conclusion générale*

Dans ce travail, nous avons mené une approche théorique de la réactivité chimique de quelques réactions de substitution électrophile aromatique, d'époxydation, d'addition et de cycloaddition [3+2] par les méthodes quantiques et notamment par la méthode DFT à l'aide de la fonctionnelle d'échange hybride à trois paramètres de Becke et de la fonction de corrélation Lee-Yang-Parr (B3LYP) avec la base 6-311+G(d,p) établie, afin de comparer la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement des réactions étudiées avec les résultats théoriquement obtenus.

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- La méthode B3LYP qui est l'une des variantes la plus réussite de la méthode DFT.
- L'algorithme de Berny, intégré dans le programme Gaussian 09W, pour l'optimisation des géométries d'équilibre et des géométries des états de transition.
- La localisation des états de transition a été confirmée, chaque fois, par un calcul de fréquences de vibration. L'animation, à l'aide de GaussView 5,0 du mode de vibration correspondant à la fréquence imaginaire permet de confirmer les états de transition localisés.
- Le calcul des énergies HOMO/LUMO, de potentiels chimique électronique, des indices globales d'électrophilies et des nucléophilies pour déterminer le caractère électrophile/nucléophile des réactifs.
- Le calcul des indices locaux de réactivité à savoir les fonctions électrophiles et nucléophiles de Fukui et de Parr et les descripteurs duel pour prédire les sites les plus réactifs.
- Les analyses de population naturelle (NPA) pour calculer les charges atomiques et des indices locaux de réactivité.
- Dans la première application, nous avons étudié en première tâche le mécanisme de la nitration du thymol et du carvacrol dont laquelle ces deux isomères jouent le rôle des nucléophiles tandis que l'ion  $\text{NO}_2^+$  agit comme électrophile selon les calculs des indices globaux de réactivité, ainsi que cette nitration est para régiosélective. D'autre part, le calcul des énergies d'activation et de Gibbs indique que cette réaction se produit suivant un mécanisme en deux étapes et que le para nitration de ces isomères est thermodynamiquement et cinétiquement favorisé. Dans la seconde tâche nous avons examiné théoriquement les réactions d'acylation d'isocadalène et de la nitration des produits acylés, les indices locaux de réactivité et les paramètres énergétiques calculés des réactifs, des intermédiaires, des états de transition et des produits, ont montré que ces mécanismes réactionnels sont fortement régiosélectives et pourrait être contrôlés par le transfert de charge.

- 
- Dans la deuxième application, nous avons élucidé théoriquement la régio et la stéréosélectivité de la réaction d'époxydation de  $\beta$ -himachalène par l'acide méta chloroperbenzoïque suivie par l'addition de  $\text{CBr}_2$  au produit majoritairement formé de l'étape d'époxydation, les calculs effectués montrent que la double liaison du cycle à sept chaînons de  $\beta$ -himachalène réagit régiosélectivement avec une grande stéréosélectivité par sa face  $\alpha$  que celle à six chaînons formant ainsi le produit majoritaire  $\text{P}_\alpha$ . La réaction de ce dernier avec le  $\text{CBr}_2$  se déroule selon un mécanisme exothermique en une seule étape dont lequel le produit  $\text{P}_{\alpha\alpha}$  est cinétiquement et thermodynamiquement favorisé par rapport au  $\text{P}_{\alpha\beta}$  selon les paramètres énergétiques des états de transition. Les calculs des IRC des longueurs et des ordres de liaison indiquent que ces réactions ont lieu via un mécanisme concerté très asynchrone.
  - Dans la troisième application nous avons réalisé une étude théorique de la réactivité chimique par la méthode DFT B3LYP/6-311+G(d,p), dont l'objectif est d'examiner le comportement de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide vis à vis d'une attaque avec la morpholine d'un côté et de l'acide méta chloroperbenzoïque d'un autre côté. Les calculs obtenus indiquent que le caractère électrophile-nucléophile de 9 $\alpha$ -hydroxyparthénolide change selon le réactif d'attaque et que la double liaison exocyclique de ce composé réagit régiosélectivement avec la morpholine, tandis que son époxydation par l'AmCPB a lieu sur la double liaison endocyclique avec une stéréosélectivité élevée en face  $\alpha$ .
  - Dans la quatrième application, nous avons étudié le mécanisme réactionnel, les régiosélectivités et les stéréosélectivités des réactions de cycloaddition [3+2] de 13-azido-11,13-dihydrotomentosine avec trois alcynes vrais de types  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$  dont le R est ( $\text{R}_1 = -\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2 = -\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$  et  $\text{R}_3 = -\text{C}_3\text{H}_8\text{N}$ ). L'échange du transfert électronique entre 13-azido-11,13-dihydrotomentosine et les alcynes a été prédit par le calcul des indices globaux de réactivité. L'analyse du caractère polaire ou non polaire de ces cycloadditions est corrélé avec le déroulement de la GEDT à TS correspondante de manière que plus le GEDT est élevé, plus l'énergie d'activation est faible, plus la réaction est polaire. Le calcul des énergies d'activation nous a permis de distinguer clairement entre les cycloadduits minoritaires et majoritaires.

Enfin, nous voulons mettre l'accent sur le fait que les approches théoriques, utilisées dans ce travail, peuvent être utilisées non seulement pour confirmer et rationaliser les résultats



=====

connus expérimentalement mais également pour prédire les produits majoritaires de réactions avant de faire la synthèse.

Comme perspectives à ce travail, nous envisageons à utiliser les descripteurs de réactivité et les indices découlant de la DFT pour :

- Elucider et prédire les sélectivités de différents systèmes d'intérêt chimique, pharmacologique ou industriel.
- Essayer d'étudier la réactivité des systèmes en milieu biologique.
- Réaliser des études théoriques et expérimentales en parallèle.
- Tester d'autres programmes.

## Publications

1. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, M. SADIQ, S.SIMSEK, S. KAYA, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Adsorption mechanisms investigation of methylene blue on the (0 0 1) zeolite 4A surface in aqueous medium by computational approach and molecular dynamics*» **Applied Surface Science** **572 (2021) 15138**.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.151381>
2. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, G. SERDAROGLU, S. KAYA, S. QOURZAL, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Adsorption of methylene blue cationic dye onto brookite and rutile phases of titanium dioxide: Quantum chemical and molecular dynamic simulation studies*», **Inorganic Chemistry Communications** **129 (2021) 108659**. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108659>
3. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, M. LEMDEK, R. HAMMAL, N.BARKA, M. SADIQ, A. BENHARREF, A. CHEKROUN, H. ZGOU, M. ABDENNOURI , «*Understanding the mechanism and selectivities of the reaction of meta-Chloroperbenzoic acid and dibromocarbene with  $\beta$ -Himachalene: A DFT Study*», **Hindawi Heteroatom Chemistry** **Volume 2020, Article ID 8885991, 8 pages**. <https://doi.org/10.1155/2020/8885991>
4. **S. ELHAMIDI**, W. BOUMYA, R. HAMMAL, M. MOUMOU, A. BEN NAJI, M. SADIQ, A.CHEKROUN, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*A regio-and stereoselectivity and molecular mechanism study on the addition reactions of morpholine and m-CPBA to 9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide using DFT calculations*», **Mediterranean Journal of Chemistry** **2020, 10 (5), 527-538**.  
<http://dx.doi.org/10.13171/mjc10502005221429nb>
5. A. JAAFAR, R. HAMMAL, J. BADRY, **S. ELHAMIDI**, O. A. ABDELHAK, M. ABDENNOURI, A.BENHARREF, A. CHEKROUN, «*Computational study of the mechanism and reactivity of  $\beta$ -himachalene in presence of carbenes using DFT*», **Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**.  
[doi 10.30492/IJCCE.2020.120822.4119](https://doi.org/10.30492/IJCCE.2020.120822.4119)
6. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MACHROUHI, A. MAHSOUNE, W. BOUMYA, H. TOUNSADI, F. Z. MAHJOUBI, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI,

- «Theoretical and experimental study of the adsorption characteristics of Methylene Blue on titanium dioxide surface using DFT and Monte Carlo dynamic simulation», **Desalination and Water Treatment** **190** (2020) 393–411. doi: [10.5004/dwt.2020.25737](https://doi.org/10.5004/dwt.2020.25737)
7. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, A. ELHALIL, R. HAMMAL, N. BARKA, M. SADIQ, A. BENHARREF, H. LAFRIDI, H. ZGOU, M. ABDENNOURI, «A theoretical study of regio and stereoselectivity nitration of thymol and carvacrol using DFT approach», **Moroccan Journal of Chemistry** **7** N°2 (2019) 363-372.
8. R. HAMMAL, **S. ELHAMIDI**, H. EL KHATABI, A. CHEKROUN, A. BENHARREF, A. EL HAJBI «A DFT study of the products nitration obtained by the isocadalene acylation in dichloromethane», **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, **RJPBCS** **2019**, **10**(4), 34-41.
9. A. MACHROUHI, H. ALILOU, M. FARNANE, **S. ELHAMIDI**, M. SADIQ, M. ABDENNOURI, H. TOUNSADI, N. BARKA, «Statistical optimization of activated carbon from *Thapsia transtagana* stems and dyesremoval efficiency using central composite design», **Journal of Science: Advanced Materials and Devices** **2019**, **4**(4), 544-553. <https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2019.09.002>

## Communications orales

1. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, A. ANOUAR, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Computational study of the regio and stereoselective addition of meta-chloroperbenzoic acid onto 9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide*». **Conférence internationale « Recherche Sciences et Etudes Doctorales » ICIMAS'6, Fès, Maroc, 30-31 Juillet 2019.**
2. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, F. MAHJOUBI, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Experimental and theoretical adsorption capacity study of methylene blue on TiO<sub>2</sub> surface using Monte Carlo Dynamic simulation and density functional theory*». **1<sup>ère</sup> Journée Scientifique sur « Sciences et Climats » Beni Mellal, Maroc, 14 Juin 2019.**
3. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, R. HAMMAL, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*The regio and stereoselective addition of m-CPBA and dibromocarbene onto  $\beta$ -Himachalene: Computational study*». **7<sup>ème</sup> édition de la Journée Doctorant du CEDoc « Sciences et Techniques » Settat, Maroc, 2 Mai 2019.**
4. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Theoretical investigation of the mechanism, stereoselectivity and regioselectivity of the epoxidation reaction of  $\beta$ -himachalene: DFT study*». **2<sup>ème</sup> Journée Internationale « Génie des Procédés au Service du Développement Durable », Settat, Maroc, 29 Novembre 2018.**
5. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Simulation by Monte Carlo Dynamic theory of the interaction of heavy metals with graphite surface*». **2<sup>ème</sup> Journée Internationale « Génie des Procédés au Service du Développement Durable », Settat, Maroc, 29 Novembre 2018.**
6. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Regio and Stereoselectivity of  $\beta$ -Himachalene epoxidation by m-CPBA. A Theoretical Study*». **1<sup>er</sup> Congrès International de Biotechnologie Verte, Taroudant, Maroc, 01-03 Novembre 2018.**
7. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Adsorption study of heavy metals on graphite (111) surface by Monte*

*Carlo Dynamic simulations method*». **1<sup>er</sup> Congrès International de Biotechnologie Verte, Taroudant, Maroc, 01-03 Novembre 2018.**

8. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*A theoretical study of the nitration aromatic substitution reactions of thymol and carvacrol*». **2<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur les sciences des matériaux et de l'environnement, Saidia, Maroc, 26-28 avril 2018.**
9. **S. ELHAMIDI**, A. MESSAOUD, R. HAMMAL, M. SADIQ, M. ABDENNOURI, A. BENHARREF, A. EL HAJBI, «*Understanding the reaction mechanism of the regioselective acylation of isocadalene in dichloromethane: a DFT study*». **2<sup>ème</sup> Congrès International sur les algues, Marrakech, Maroc, 22-24 Mars 2018.**
10. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, K. NOHAIR, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI, «*Approche expérimentale et théorique par les méthodes quantiques de la réaction d'isomérisation du 3,3-dimethylbut-1-ene*». **Les IV<sup>èmes</sup> Journées Internationales « Matériaux et Environnement », Settat, Maroc, 22-23 Mars 2017.**
11. R. HAMMAL, M. ABDENNOURI, **S. ELHAMIDI**, A. BENHARREF, A. EL HAJBI, «*A DFT study of [2+1] cycloaddition reactions of  $\alpha'$ -trans-himachalene with dichlorocarbene*». **Les IV<sup>èmes</sup> Journées Internationales « Matériaux et Environnement », Settat, Maroc, 22-23 Mars 2017.**

## Communications par affiche

1. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Molecular modelling and theoretical study of the nitration aromatic substitution reactions of thymol and carvacrol*». **Les 1<sup>ères</sup> Journées Scientifiques Internationales : «Modélisation Moléculaire : enjeux d'application à la lutte contre les maladies émergentes » Casablanca, Maroc, 25 et 26 décembre 2020.**
2. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. MOUMOU, A. BENHARREF, A. CHEKROUN, M. ABDENNOURI. «*A DFT theoretical study of the mechanism and regioselectivity of 9 $\alpha$ -Hydroxyparthenolide and pepiridine reaction*». **Congrès International « Valorisation des Ressources Naturelles » VARENA 2019, Rabat, Maroc, 26-28 Juin 2019.**
3. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Monte Carlo dynamic simulation and DFT investigation of methylene blue dye adsorption on the titanium dioxide surface*». **Congrès International «Valorisation des Ressources Naturelles » VARENA 2019, Rabat, Maroc, 26-28 Juin 2019.**
4. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Mechanism and regioselectivity of 9 $\alpha$  hydroxyparthenolide and morpholine reaction: DFT study*». **1<sup>er</sup> Edition de la Conférence Internationale de Dépollution des Eaux et Energie Vertes, Casablanca, Maroc, 20-21 Juin 2019.**
5. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Experimental and theoretical studies of the adsorption characteristics of methylene blue on TiO<sub>2</sub> surface using DFT and Monte Carlo dynamic simulation*». **International Conference in Applied and Theory of Nanostructures ICATN'2019, Kénitra, Maroc, 18-19 Juin 2019.**
6. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, F. MAHJoubi, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*A Theoretical study of the mechanism and regioselectivity of 9 $\alpha$ -hydroxyparthenolide and Morpholine reaction*». **1<sup>ère</sup> journée scientifique sur « Sciences et Climats » Beni Mellal, Maroc, 14 Juin 2019.**
7. M. KHNIFIRA, **S. ELHAMIDI**, A. MAHSOUNE, M. SADIQ, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Monte Carlo dynamic simulatin investigation of heavy methals*

*adsorption on the graphite surface*». **1<sup>er</sup> congrès national en physique fondamentales et ses applications (ICNPFA19), Beni Mellal, Maroc, 19-20 avril 2019.**

8. **S. ELHAMIDI**, M. KHNIFIRA, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Computational study of stereoselectivity of monoepoxide (R-(6,7)-epoxyhimachal-2-ene) and dibromocarbene using density functional theory (DFT) B3LYP/6-311+G(d,p)*». **1<sup>er</sup> Congrès International de Biotechnologie Verte, Taroudant, Maroc, 01-03 Novembre 2018.**
9. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*Etude théorique du mécanisme et la sélectivité de nitration de thymol et de carvacrol*». **1<sup>er</sup> Colloque National « Biotechnologie des Substances Naturelles et de l'Environnement » Khénifra, Maroc, 19 Avril 2018.**
10. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*DFT study for understanding the reaction mechanism of the regio selective nitration of thymol and carvacrol*». **6<sup>ème</sup> édition de la Journée Doctorant du CEDoc « Sciences et Techniques » Settat, Maroc, 5 Avril 2018.**
11. **S. ELHAMIDI**, R. HAMMAL, M. SADIQ, A. BENHARREF, N. BARKA, M. ABDENNOURI. «*A DFT (B3LYP/6-311+G(d,p)) theoretical study of chimio, regio and stereoselectivity nitration of thymol and carvacrol*». **VI<sup>ème</sup> Edition Conférence Internationale Franco-Maghrébine de Nanosciences, Casablanca, Maroc, 19-21 Mars 2018.**