



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN**

# THÈSE

Présentée à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**DOCTORAT EN SCIENCES**

Spécialité: Chimie

Option: Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire

Par :

**M<sup>me</sup> REKIOUK née MAHI Meriem Awatif**

Sur le thème

---

## **ETUDE THEORIQUE DES REACTIONS DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAIRES (IMDA)**

---

Soutenue publiquement le 16 /03/ 2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Melle NEGADI Amina	Professeur	Université de Tlemcen	Présidente
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Co-Directeur de thèse
Mr DJEROUROU Abdelhafid	Professeur	Université d'Annaba	Examineur
Mr MOSTEFA-KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek	Maître de Conférences A	ENSET - Skikda	Examineur

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M)  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

*A mes très chers parents*

*A mon très cher mari Rachid*

*A mon petit bébé Adam Mohammed*

*A mes frères Djâfaar et Anes, à ma sœur Samira et à ma belle-sœur Rachida*

*A mes Amies*

*A mes collègues du laboratoire LATA2M*

*Je dédie ce travail*

## ◦◦◦ REMERCIEMENTS ◦◦◦

*Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen. J'exprime mes vifs remerciements à Mme Pr. L. NEGADI Directrice de ce laboratoire pour sa contribution matérielle à la réalisation de ce travail.*

*Je tiens à exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères à mon directeur de thèse, Professeur Sidi Mohamed MEKELLECHE. Je le remercie pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche, pour m'avoir orienté et m'encadré avec efficacité et avec une disponibilité permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique. Je le remercie également pour sa gentillesse, sa patience, sa confiance, ses encouragements et ses précieux conseils. Je remercie également Madame Dr. Wafaa BENCHOUK de m'avoir guidé dans mes travaux de recherche et pour son soutien permanent et son aide précieuse.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Mademoiselle Amina NEGADI, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Bachir MOSTEFA-KARA, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger notre travail.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur Abdelhafid DJEROUROU, Professeur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba et à Monsieur Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE, maître de conférences classe A à l'Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les collègues de l'équipe « Physico-Chimie Quantique, Réactivité et Mécanismes Réactionnels » du laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire » et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*"La valeur d'un homme tient dans sa capacité à donner et non dans sa capacité à recevoir"*

**Albert Einstein**

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
Références.....	7
 <b>CHAPITRE I : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES</b>	
Introduction .....	9
I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	10
I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	10
I.1.2. Méthode de Hartree-Fock.....	11
I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	11
I.2. Méthodes Post-SCF .....	12
I.2.1. Méthode d'interaction de configuration (CI) .....	12
I.2.2. Méthode de Möller-Plesset MP2 .....	13
I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	15
I.3.1. Fondements de la théorie DFT .....	15
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham .....	16
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA.....	19
I.3.4. Méthode $X\alpha$ .....	20
I.3.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA.....	20
I.3.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) .....	20
I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	22
I.3.8. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham.....	22
I.3.9. Fonctionnelle hybride GGA: MPW1K.....	23
I.4. Bases d'orbitales atomiques.....	25
I.5. Méthodes de la solvation .....	28
I.5.1. Modèle SCRF .....	29
I.5.2. Modèle PCM .....	31
I.5.2.1. Algorithme PCM .....	32
I.5.2.2. Les termes non-électrostatiques .....	34
a- Le terme de cavitation .....	34
b- Le terme de dispersion et répulsion .....	35
I.5.3. Modèle SMD .....	36
I.5.3.1. Description de modèle SMD .....	37
I.5.3.2. Les termes non-électrostatiques .....	40
a- Le terme de cavitation .....	40
b- Le terme de dispersion .....	41
c- Le terme de répulsion .....	41

I.6. Analyse topologique de la fonction ELF.....	42
Références du chapitre I .....	46

## CHAPITRE II : APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE

Introduction .....	48
II.1. Surface d'énergie potentielle SEP.....	49
II.1.1. Cinétique chimique.....	49
II.1.2. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique.....	52
II.1.3. Théorie de l'état de transition.....	56
II.1.4. Exploration de la surface d'énergie potentielle.....	60
II.2. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle .....	67
II.2.1. Indices globaux dérivant de la DFT.....	67
a) Potentiel chimique électronique.....	68
b) Dureté globale et mollesse globale.....	69
c) Indice d'électrophilie globale.....	69
d) Indice de nucléophilie globale.....	70
Références du chapitre II .....	72

## CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Introduction.....	73
III.1.1. Réactions DA et IMDA.....	73
III.1.2. Réactions de Povarov.....	75
III.2. Etude théorique de la régiosélectivité, de la stéréosélectivité et du mécanisme des réactions de Povarov intramoléculaires IMP conduisant aux dérivés 5 <i>H</i> -chromeno [2,3- <i>c</i> ]acridine.....	80
III.2.1. Introduction.....	80
III.2.2. Méthodologie des calculs.....	83
III.2.3. Résultats et discussion.....	85
i. Etude du mécanisme de la réaction IMP de l'ATCI <b>3-B</b> formant le <i>trans-5</i> .....	85
a) Réaction <i>IMADA</i> pour donner le <i>trans-4</i> .....	85
b) Déplacement <i>1,3-H shift</i> pour donner le chromeno acridine final <i>trans-5</i> .....	90
c) Analyses thermochimiques.....	92

ii. Analyse topologique ELF.....	95
iii. Analyse des indices globaux de réactivité des réactifs ATCI 3 et 3-B impliqués dans les réactions IMADA.....	99
iv. Analyse de l'effet de substituants sur la stéréosélectivité <i>cis/trans</i> des réactions IMADA de l'ATCI .....	100
4. Conclusion.....	104
Références du chapitre III .....	106
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	110
<b>ANNEXE</b> : Publication Internationale.....	113

## LISTE DES ABREVIATIONS

1,3-H	1,3-Hydrogen shift
A-DA	Aza-Diels Alder
ATCI	Alkene Tethered Chromene Imine
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BF <sub>3</sub>	Trifluorure de Bore
CA	CycloAdduct
C-DA	Carbo-Diels-Alder
CI	Configuration Interaction
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
D	Diène
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functional Theory
Dp	Dièrophile
ER	Electron Rich
ELF	Electron Localization Function
GEDT	Global Electron Density Transfer
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian
GTO	Type Orbital
H-DA	Hetero-Diels-Alder
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IMADA	Intramolecular Aza Diels Alder
IMDA	Intramolecular Diels Alder
IMP	Intramolecular Povarov
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LA	Lewis Acid
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MC	Multi Components
MP	Moller-Plesset
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PES	Potentiel Electron Surface
rt	Room Temperature
SCF	Self Consistent Field
SEP	Surface d'Energie Potentielle
SMD	Solvation Model based on Density
STO	Slater Type Orbital
THQ	TetraHydroQuinoleine
TS	Transition State
TST	Transition State Theory



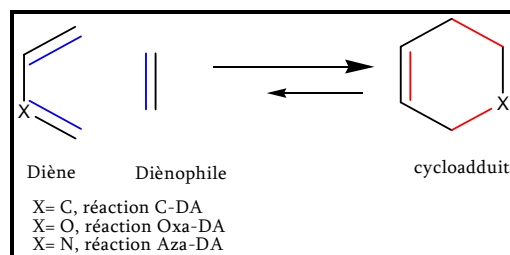
# Introduction Générale

La chimie quantique consiste à appliquer le formalisme de la mécanique quantique aux systèmes chimiques (molécules). Cette branche de la chimie adopte l'équation de Schrödinger pour décrire un système moléculaire et déterminer 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 accessibles à tous surtout avec l'arrivée des PC (*Personal Computer*) au début des années 1980.

Les concepts quantiques ont imprégnés toutes les branches de 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 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 codes de chimie quantique permettent également de tracer les profils énergétiques et d'élucider les mécanismes réactionnels pour différentes classes de réactions chimiques soit en phase gazeuse soit en présence d'un solvant (en solution). Les algorithmes d'optimisation intégrés dans ces codes permettent également de localiser *les états de transition*, chose qui est impossible par voie expérimentale.

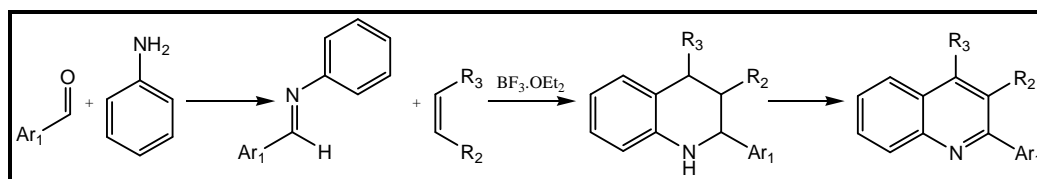
La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens [1,2]. L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [3,4].

La réaction de Diels-Alder (DA) intermoléculaire [5] est le processus au cours duquel un **diène D** conjugué et une molécule comportant une double ou une triple liaison, appelé **diénophile Dp**, réagissent pour former un cycle à six atomes appelé **cycloadduit** de Diels-Alder (Figure 1). Les réactions DA peuvent être classées en deux types : réaction carbo-DA (C-DA) et réaction hétéro-DA (exemples : oxa-DA et aza-DA) (Figure 1). On note que la réaction aza-DA est devenue un outil efficace pour la synthèse des hétérocycles et des substances naturelles [6-9].



**Figure 1** : Exemples de réactions de Diels-Alder

La réaction de cycloaddition [4+2], entre un fragment azadiène C=C-N=C des *N*-aryl imine (base de Schiff) avec des oléfines nucléophiles, catalysée par un acide de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , est l'une des méthodes de choix pour la formation de différents quinoléines, qui forment une classe d'une grande importance en chimie hétérocyclique. Cette cycloaddition est la base des travaux effectués par **Povarov** [10-14]. L'interaction entre les *N*-aryl imines et les alcènes riches en électrons suivi par un déplacement 1,3-shift (1,3-H) est appelée réaction de **Povarov** [15] (Figure 2).

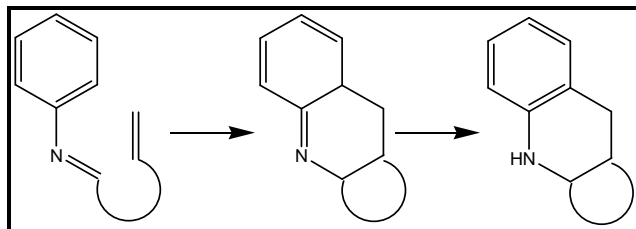


**Figure 2** : Réaction de POVAROV

Les réactions de cycloaddition intramoléculaires sont largement utilisées pour la synthèse des cycles et hétérocycles par des liaisons intramoléculaires. Parmi ces réactions, on peut citer, entre autres, les réactions de cycloaddition [2+2] [16], [4+1] [17], [4+2] [18], [4+3] [19], [3+2] [20],...

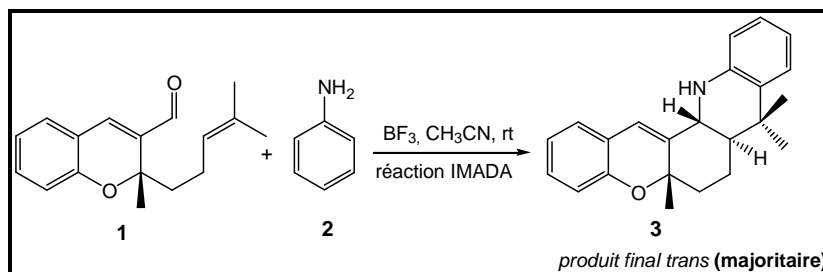
Lorsque le **D** et le **Dp** sont reliés par une chaîne d'union, la cycloaddition [4+2] est dite réaction de Diels-Alder intramoléculaire (**IMDA**). Ces réactions se sont révélées très utiles pour la synthèse de plusieurs composés polycycliques [21-22] et pour la construction de divers produits d'intérêt biologique, pharmacologique et industriel. Elles sont également utilisées comme étape importante dans la synthèse totale de produits naturels [19,23].

La réaction Aza-DA ou réaction de Povarov peut également avoir lieu par voie intramoléculaire quand une molécule contient à la fois l'imine et les groupements d'alcènes riches en électrons, qui sont reliés par une chaîne d'union [24] (Figure 3).



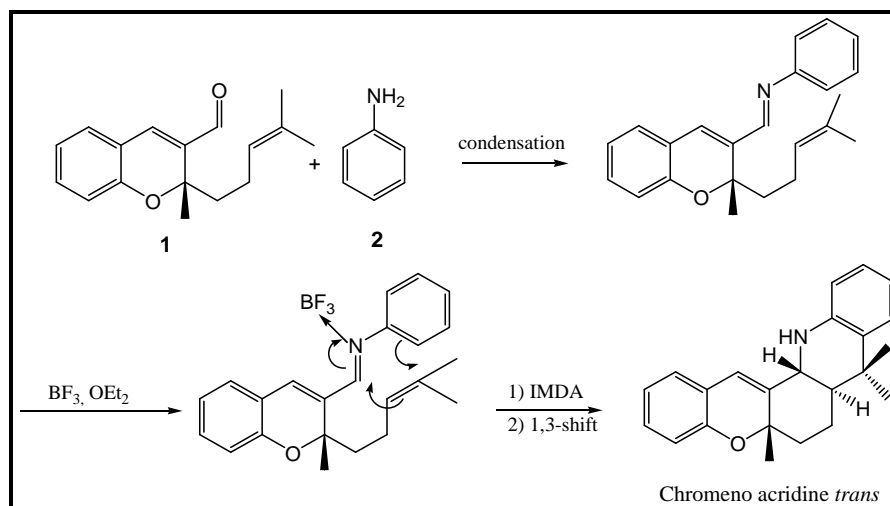
**Figure 3:** Réaction de POVAROV intramoléculaire

Expérimentalement [25], la réaction de l'alcène chromène-3-carboxaldehyde **1** avec l'aniline **2** en présence de l'acide de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se déroule dans l'acétonitrile (solvant) à température ambiante conduit au produit chromeno-acridine *trans*-**5** avec un rendement de 88% (Figure 4). Ce produit est obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *cis/trans* avec un ratio 5/95. C'est-à-dire que le stéréo-isomère *trans* est largement majoritaire.



**Figure 4 :** Réaction d'un alcène chromène-3-carboxaldehyde **1** avec l'aniline **2** donnant le (5aS,7aR,13aR)-5a,8,8-triméthyl-6,7,7a,8,13,13a-hexahydro-5aH-chromeno[2,3-c]acridine **3**

Le mécanisme proposé par Subba Reddy et al. [25] pour cette réaction de Povarov intramoléculaire IMP est illustré dans la figure 5



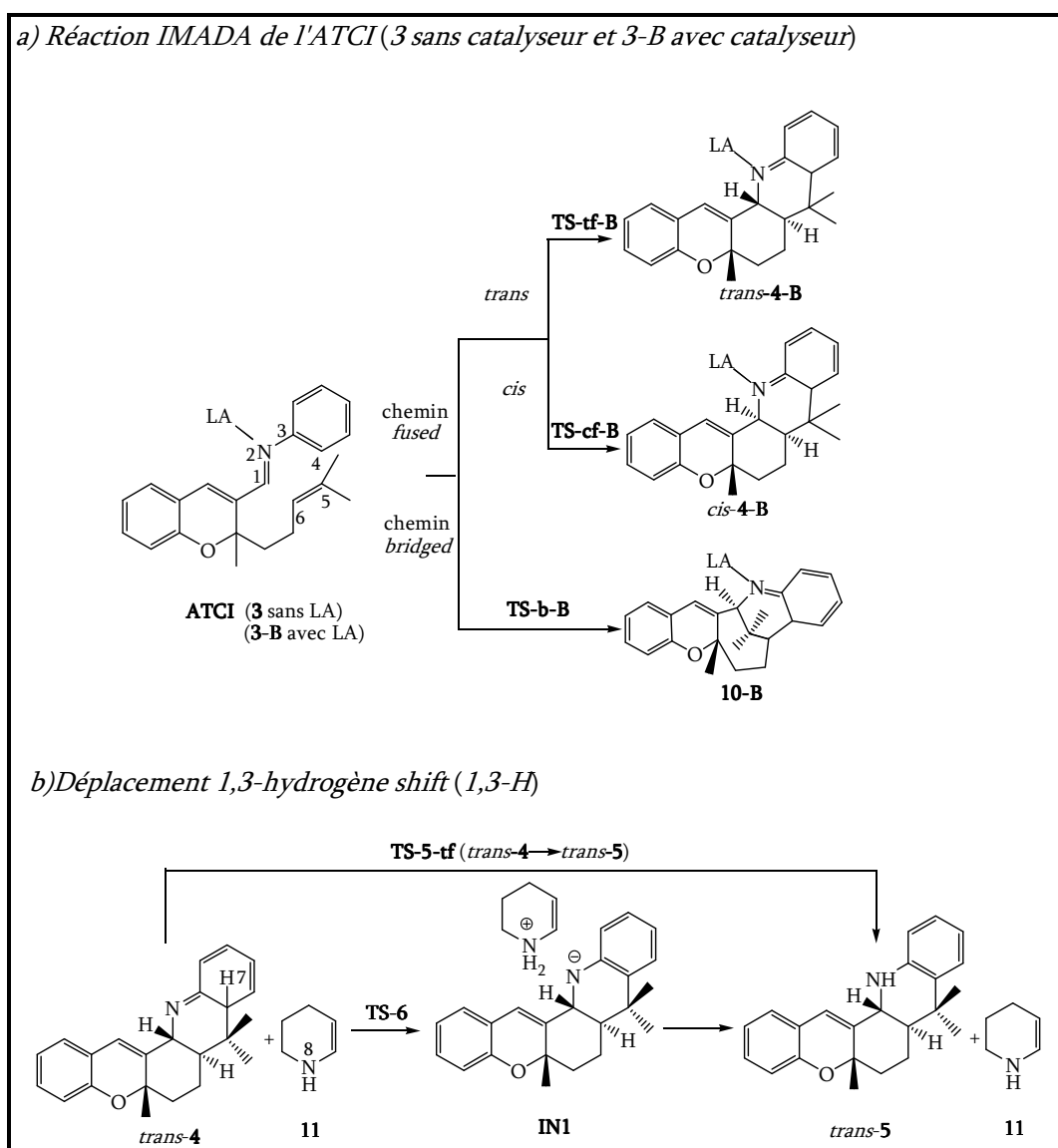
**Figure 5**

La réaction IMP étudiée est donc un processus domino qui comprend deux réactions consécutives:

- i) une réaction Aza-Diels-Alder intramoléculaire (IMADA) catalysée par un acide de Lewis  $\text{BF}_3$  d'un ATCI (Alkene Tethered Chromene Imine) donnant un cycloadduit [4+2] formel
- ii) un déplacement 1,3-shift (1,3-H) pour obtenir le produit chroméno final.

Les différents chemins isomériques possibles régio- (*fused/bridged*) et stéréo- (*cis/trans*) associés à la réaction IMP sont illustrés dans la [figure 6](#).

Dans ce travail, nous nous proposons d'élucider, par des approches quantiques, les différents aspects de quelques réactions IMDA comme la régiosélectivité (*fused/bridged*), la stéréosélectivité (*cis/trans*), l'effet de substituant (huit substituants), l'effet du catalyseur (acide de Lewis  $\text{BF}_3$ ) et l'effet de solvant (acetonitrile). Pour mener cette étude, nous avons fait appel à différentes approches théoriques, à savoir, la théorie de l'état de transition (TST) [26], l'analyse topologique des populations électroniques avec ELF (Electron Localisation Function) [27] et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [28]. Pour mener notre étude théorique, nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP [29] avec la base standard 6-31G(d,p) [30]. De nombreux travaux ont montré que la fonctionnelle B3LYP n'est pas suffisamment précise pour les calculs thermochimiques [31]. De ce fait, nous avons fait appel à la fonctionnelle MPWB1K [32], qui est plus recommandée pour le calcul des grandeurs thermochimiques ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta G$ ).



**Figure 6 :** Les différents chemins isomériques possibles régio- (*fused/ bridged*) et stéréo (*cis/trans*) associés à la réaction IMP de l'ATCI **3** (sans catalyseur) et l'ATCI **3-B** (avec catalyseur).  
ATCI : Alkene tethered Chromene Imine

*Le manuscrit de cette thèse est présenté en trois chapitres :*

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes post SCF et méthodes DFT). Une description succincte des bases d'orbitales atomiques est présentée dans ce chapitre. Le traitement théorique de la solvataion ainsi d'une brève description de l'analyse topologique ELF sont également présentés dans ce même chapitre.
- Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition TST et la théorie de la DFT conceptuelle.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus pour l'étude théorique de la régio- et la stéréosélectivité des réactions de Povarov intramoléculaires conduisant aux dérivés 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine [33].

**Références:**

- [1] T.A. Albright, J. K. Burdett and M. -H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, 2013
- [2] E. Tarcan, A. Pekparlak, D. Avcı and Y. Atalay, *The Arabian Journal for Science and Engineering*, 34 (2009) 55.
- [3] I. W. Southon and J. Buckingham, «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [4] K.V. Gothelf and K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 863.
- [5] O. Diels and K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.*, 98 (1928) 468.
- [6] D. L. Boger and S. M. Weinreb, *Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic: San Diego, CA, 1987.
- [7] S. M. Weinreb, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost and I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, 5 (1991) 401.
- [8] (a) P. Buonora, J. –C. Olsen and T. Oh, *Tetrahedron*, 57 (2001) 6099;  
(b) M. Benforouz and M. Ahmadian, *Tetrahedron*, 56 (2000) 5259.
- [9] K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39 (2000) 3558.
- [10] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.*, 36 (1967) 656.
- [11] L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 953.
- [12] L. S. Povarov, V. I. Grigos and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 2039.
- [13] L. S. Povarov, V. I. Grigos, R. A. Karakhanov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1964, 179.
- [14] V. I. Grigos, L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1965, 2163.
- [15] L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1964, 2221.
- [16] M. Alajarín, A. Vidal, F. Tovar and M. C. R. de Arellano, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15 (2004) 489.
- [17] F. Beaumier, M. Dupuis, C. Spino and C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012) 5938.
- [18] K. Takao, R. Munakata and K. Tadano, *Chem. Rev.*, 2009, 4381.
- [19] H. Xiong, J. Huang, S. K. Ghosh and R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003) 12694.
- [20] I. Coldham and R. Hufton, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2765.
- [21] W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 10; G. Brieger and J. N. Bennett, *Chem. Rev.*, 80 (1980) 63; E. Ciganek, *Org. React.*, 32 (1984) 1; D. F. Taber, *Intramolecular Diels Alder and Alder Ene Reactions*. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
- [22] (a) E. Ciganek, *Org. React.*, 19 (1984) 1;  
(b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1990; pp 140-208;  
(c) A. G. Fallis, *Acc. Chem. Res.*, 32 (1999) 464.
- [23] M. Juhl and D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.*, 38 (2009) 2983.
- [24] V.V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, 65 (2009) 2721.
- [25] B. V. Subba Reddy, A. Antony and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 51 (2010) 3071.
- [26] (a) H. Eyring and M. Polanyi, *Z. Phys. Chem*, 12 (1931) 279;  
(b) H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 3 (1935) 107.
- [27] (a) A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss and H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 30 (1991) 409;  
(b) B. Silvi and A. Savin, *Nature*, 371 (1994) 683;  
(c) A. Savin, B. Silvi and F. Colonna, *Can. J. Chem.*, 74 (1996) 1088;  
(d) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert and T. F. Fassler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*,



- 36 (1997) 1808;  
(e) B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 614 (2002) 3.
- [28] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 734.
- [29] (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648;  
(b) C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [30] W. J. Hehre, L. R. Schleyer and J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York, 1986.
- [31] (a) C. E. Check and T. M. Gilbert, *J. Org. Chem.*, 70 (2005) 9828;  
(b) G. O. Jones, V. A. Gune and K. Houk, *J. Phys. Chem. A*, 110 (2006) 1216;  
(c) G. A. Griffith, I. H. Hillier, A. C. Moralee, J. M. Percy, R. Roig and M. A. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 13130.
- [32] Y. Zhao and D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, 108 (2004) 6908.
- [33] M.A. Mahi, S.M. Mekelleche, W. Benchouk, M. J. Aurell, and L.R. Domingo, *RSC Advances*, 6 (2016) 15759.

# Chapitre I

Méthodes de Calculs  
Quanto-Chimiques

## Introduction

L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction d'onde  $\Psi$  satisfaisant l'équation de Schrödinger [1].

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

$\Psi$  : sont les fonctions propres de H

E : sont les valeurs propres de H

L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

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

Born et Oppenheimer [2] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation (et en se plaçant dans le cadre non relativiste), l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

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

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

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres :

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

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

### *I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree*

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique  $\sum_j e^2 / r_{ij}$  qui exprime la répulsion instantanée 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:

$$\Psi = \Psi_1(1) \cdot \Psi_2(2) \cdot \Psi_3(3) \dots \Psi_n(n) \quad (4)$$

### 1.1.2. Méthode de Hartree-Fock

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

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \left| \Phi_1(1) \bar{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \bar{\Phi}_m(2m) \right| \quad (5)$$

$$\text{avec : } \Phi_1(1) \equiv \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\bar{\Phi}_1(2) \equiv \Phi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

$\Phi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique.  $\alpha$  et  $\beta$  sont les fonctions de spin.

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

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

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \varphi_\mu \quad (8)$$

$C_{i\mu}$  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 [6]:

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \varepsilon_k S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad (9)$$

$$\text{avec: } \begin{cases} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle \} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (10)$$

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 :

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (11)$$

## I.2. Méthodes Post-SCF

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

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

### I.2.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)

La méthode CI [7,8], utilise une combinaison linéaire de 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

$$\Psi = \sum_k^A C_k \Phi_k \quad (12)$$

Où les déterminants  $\Phi_k$ ,  $k = 1, 2, 3, \dots$ , décrivent respectivement l'état fondamental et les états mono, bi et triexcités, ..., etc.  $A$  est le nombre de configurations prises en considération. Pour obtenir 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.

$$\sum_k^A C_k (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \quad (13)$$

***1.2.2. Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2)***

Cette approche, proposée par Moller-Plesset [9], tient compte de la corrélation électronique en utilisant la théorie des perturbations. L'hamiltonien polyélectronique s'écrit :

$$H = H^0 + \lambda V \quad (14)$$

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

$$H^0 = \sum_i F(i) = \sum_i \left\{ h^c(i) + \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \right\} \quad (15)$$

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

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \quad (16)$$

La fonction d'onde et l'énergie du  $n^{\text{ème}}$  état du système ont la forme :

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (17)$$

$$\Psi_n = \Psi_n^0 + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad (18)$$

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 :

$$E_{HF} = E_0^0 + E_0^1 \quad (19)$$

L'énergie de corrélation est donnée par la somme des corrections énergétiques d'ordre supérieur à un. Celle du deuxième ordre est définie par [10] :

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

$$E_{MP2} = E_n^{HF} + E_n^2 \quad (20)$$

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

Où :

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

$$- \iint \phi_r(1) \phi_s(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_u(1) \phi_t(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (21)$$

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

La fonction d'onde électronique de  $n$  électrons dépend de  $3n$  coordonnées d'espace et de  $n$  coordonnées de spin. 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.



**Remarque :**

Dans les méthodes décrites précédemment (HF, CI et MP2), un système à  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de  $4n$  variables ( $3n$  variables d'espace et  $n$  variables de spin). 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 ne dépend de 3 variables seulement.

**I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)*****I.3.1. Fondement de la théorie DFT :***

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissants. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [11]. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [12] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

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

Énoncé : « *L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x,y,z)$  ».* [12]

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

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (22)$$

$$\text{avec} \quad v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (23)$$

$v(\mathbf{r}_i)$  : potentiel externe de l'électron  $i$  :

Ce potentiel correspond à l'attraction de l' $e^{-}$  ( $i$ ) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(\mathbf{r})$  : exprime la densité électronique au point  $\mathbf{r}$  (nombre d'électrons). En intégrant cette densité ponctuelle sur toute l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (24)$$

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles :

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (25)$$

avec

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (26)$$

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

$$E_0[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (27)$$

$$\text{avec} \quad F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (28)$$

La fonctionnelle  $F[\rho_0]$  est inconnue

- **2<sup>ème</sup> théorème de Hohenberg et Kohn :**

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

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (29)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

### **1.3.2 Méthode de Kohn et Sham :**

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ , ni comment déterminer  $\rho_0$  sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une

méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$  [13]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté  $s$ , constitué par les  $n$  électrons non interagissants.

Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (30)$$

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

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (31)$$

avec 
$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (32)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (33)$$

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

- **Terme d'échange-corrélation**

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants)

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (34)$$

et 
$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (35)$$

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

$$\begin{aligned} E_v[\rho] = & \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] \\ & + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \end{aligned} \quad (36)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (37)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (38)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation  $E_{xc}$ .

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

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (39)$$

Les orbitales de KS permettent également de calculer le terme cinétique du système de référence  $T_s$ . De cette manière, l'énergie  $E_0$  peut s'écrire :

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - 1/2 \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (40)$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$\left[ -1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (41)$$

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

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (42)$$

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

### 1.3.3 Approximation de la densité locale LDA :

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

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (43)$$

$\varepsilon_{xc}$  : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions :

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (44)$$

$$\text{avec } \varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (45)$$

$$\text{donc } E_x^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (46)$$

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

#### Fonctionnelles $E_x$ et $E_c$

La fonctionnelle  $E_{xc}$  peut s'écrire comme la somme de deux fonctionnelles d'échange  $E_x$  et de corrélation  $E_c$  :

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (47)$$

$E_x$  est défini par la même formule utilisée pour l'énergie d'échange dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock en remplaçant les orbitales de Hartree Fock par les orbitales de Kohn et Sham.

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \rangle \quad (48)$$

L'énergie de corrélation est calculée comme la différence entre  $E_{xc}$  et  $E_x$ .

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (49)$$

***1.3.4 Méthode  $X\alpha$  :***

Dans cette méthode, développée par Slater en 1951 [16],  $E_{xc}$  est exprimée par la seule contribution de l'échange. Cette méthode néglige donc la contribution de la corrélation.

$$E_{xc} \approx E_x^{X\alpha} = -\frac{9}{8} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (50)$$

$\alpha$  est un paramètre ajustable, compris entre 2/3 et 1.

***1.3.5 Approximation de la densité de spin locale LSDA :***

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés ( $\theta_{i\alpha}^{KS}$  pour les e- de spin  $\alpha$  et  $\theta_{i\beta}^{KS}$  pour les e- de spin  $\beta$ ). Par conséquent, on aura :

$$E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (51)$$

C'est l'équivalent de la méthode UHF (Unrestricted Hartree-Fock) pour les chaînes ouvertes.

***1.3.6 Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :***

Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique  $\rho$  varie très lentement avec la position. La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin  $\rho^\alpha$  et  $\rho^\beta$ . L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized -gradient approximation), s'écrit alors:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad (52)$$

ou  $f$  est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

$E_{xc}^{GGA}$  est divisé en deux contributions : échange et corrélation

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (53)$$

**Terme d'échange :**

En 1988, Becke [17] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{4/3} \chi_\sigma^2}{1 + 6b \chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (54)$$

avec

$$\chi_\sigma = |\nabla \rho^\sigma| / (\rho^\sigma)^{4/3}$$

$$\sinh^{-1} x = \ln [x + (x^2 + 1)^{1/2}] \quad (55)$$

et

$$E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left( \frac{6}{\pi} \right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (56)$$

**Terme de corrélation:**

La fonctionnelle de l'énergie de corrélation  $E_c[\rho]$ , corrigé à l'aide de l'approximation GGA, est exprimée à l'aide de la formule de Lee-Yang-Parr [18] :

$$E_c^{GGA} = E_c^{LYP} \quad (57)$$

Cette formule assez compliquée est donnée également dans Réf. [15].

**Remarque :**

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

### 1.3.7 Fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) consiste à une hybridation (mélange) de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (58)$$

$E_x^{exact}$  est donnée par l'équation (48).

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont [19]:

$$a_0 = 0.20 ; a_x = 0.72 ; a_c = 0.81$$

### 1.3.8 Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham :

**Étape 1 :** La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham (éq. 41). On note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham  $\theta_i^{KS}$  sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques  $\chi_r$ :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (59)$$

En procédant par la méthode de variation, on obtient un système séculaire qui ressemble à celui de Roothaan.

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \epsilon_i^{KS} S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (60)$$

**Étape 2 :** Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité  $\rho$  donnée par la formule (39).

Les itérations (étapes 1 et 2) seront répétées jusqu'à atteindre la convergence, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un champ auto-cohérent (Self-Consistent Field).



En conclusion, on peut dire que le succès des méthodes de la DFT se justifie par le fait que ces méthodes permettent souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision comparable à celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock comme CI ou MP2. D'autre part, les méthodes DFT combinées avec des méthodes de niveaux inférieurs commencent à être utilisées pour des systèmes de grandes tailles et pour les molécules biologiques. C'est le cas de la méthode ONIOM [20-25]. Par exemple, dans un calcul de type ONIOM(B3LYP/6-31G(d,p):AM1:AMBER), trois méthodes AMBER, AM1 et B3LYP sont combinées lors du traitement de la molécule.

### *1.3.9. Fonctionnelle hybride méta-GGA: MPWB1K*

La fonctionnelle MPWB1K, mise au point en 2004 par Zhao et Truhlar [26]. Elle appartient à des fonctionnelles de seconde génération dites méta-GGA et méta-hybride-GGA développées autour de formulations du terme d'échange corrélation explicitement dépendant de la densité d'énergie cinétique  $\tau$  des électrons. Ces développements ont permis d'améliorer en partie les déficiences évoquées dans la description des forces de dispersion. Plus précisément, la fonctionnelle MPWB1K est basée sur une fonctionnelle d'échange de Perdrew et Wang (mPW) [27] modifiée et sur la fonctionnelle de corrélation de Becke (B95) [28]. Les résultats montrent [26] que la méthode MPWB1K donne de bons résultats pour la thermochimie, la cinétique thermochimique, la liaison hydrogène, pour les interactions faibles, et elle donne une excellente géométrie.

Une grande partie de nos études théoriques dans le cadre de cette thèse ayant pour objectif une analyse approfondie d'interactions intra ou intermoléculaires, nous avons sélectionné MPWB1K, puisqu'il a été montré que cette fonctionnelle décrit ces propriétés moléculaires [28] précisément, à la fois sur un plan structural et énergétique.

#### I.4. Bases d'orbitales atomiques :

Les éléments de la matrice de Fock sont des fonctions de variables  $C_{kr}$ . C'est pourquoi la solution des équations de Roothan (Eqs.(9-10)) implique une procédure itérative pour laquelle il faut définir les coefficients  $C_{kr}$  de départ.

La première étape qui précède le déclenchement de ce processus consiste à calculer toutes les intégrales moléculaires mono et biélectroniques sur une base d'orbitales atomiques (OA). Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [29] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (61)$$

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

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

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [30].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (62)$$

Dans cette équation,  $\alpha$  est une constante déterminant la taille de la fonction. La somme  $(n+l+m)$  définit le type de l'orbitale atomique.

$n+l+m= 0$  (OA de type s)

$n+l+m= 1$  (OA de type p)

$n+l+m= 2$  (OA de type d)

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs *ab initio* [31]. Cela peut être justifié par le fait que « *Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C* ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO).

La plus simple est la base STO-3G encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale **STO-3G**, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau ( $r \rightarrow \infty$ ), la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau ( $r \rightarrow 0$ ) est assez mauvaise. Pour cette raison, plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées. Ces dernières diffèrent par le nombre des fonctions contractées et les coefficients de contraction. On appelle une fonction gaussienne contractée (**CGTO**) une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTOs) :

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (63)$$

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

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.

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisante, même si les exposants sont réoptimisés. En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de **polarisation**. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires,...etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> période, ..., etc. Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique  $l$  plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

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

(espace diffus). Ce sont les fonctions **diffuses**, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (\*). Par exemple la base **6-31+G\*** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G\*** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [32,33]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [34]. Pour cette raison, la recherche d'une base plus fiable et plus pratique reste toujours un centre d'intérêt de première importance des chimistes théoriciens, et on assiste ces dernières années à un retour, même s'il est un peu timide, vers les orbitales de Slater de qualité supérieure à celle des GTOs [35]. On note également que plusieurs programmes moléculaires utilisant les STOs commencent à faire leur apparition. A titre d'exemple, nous citons les programmes ALCHEMY [34], STOP [36] et ADF (*Amsterdam Functional Theory*) [37].

***Exemple*** : Base d'orbitales atomique pour H<sub>2</sub>O

En utilisant les bases : 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-311G(d,p) avec la méthode B3LYP, on a calculé le nombre de fonctions de bases et des gaussiennes primitives. Les résultats obtenus sont donnés sur le tableau suivant :

Base d'OA	Fonctions de base	Gaussiennes primitives
6-31G(d)	19	36
6-31G(d,p)	25	42
6-311G(d,p)	30	48

**Tableau 1**

## I.5. Méthodes de la solvation

### Introduction

Il est intéressant de pouvoir comparer des propriétés moléculaires obtenues à l'aide d'outils quantiques à des données expérimentales. Très souvent ces dernières sont obtenues en phase condensée. L'effet de solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, l'interaction hydrophobes ou hydrophiles, . . . Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Les méthodes de chimie théorique sont de très puissants outils quant à la compréhension des interactions soluté-solvant, la prédiction des structures, des spectres, ainsi que pour la description de la réactivité en phase liquide [38]. Il existe deux grandes manières de représenter cet environnement : implicite et explicite. La différence fondamentale entre les deux schémas est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière atomique tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique. L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [39] et Onsager concernant les effets de solvation sur les molécules polaires [40-42]. Dans ce dernier, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum.

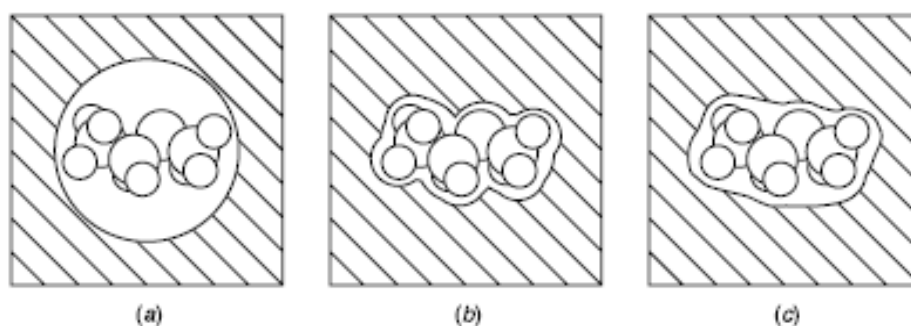
Le modèle implicite le plus simple est celui de Born (1912) qui considère une charge ponctuelle placée dans une cavité de solvant de forme sphérique (Figure 1). Onsager (1936) l'étend à un dipôle placé dans une cavité sphérique (Figure 1) [41]. Alors que le modèle de Born n'est approprié que pour les espèces chimiques possédant une charge formelle, celui d'Onsager est applicable aux nombreuses molécules.



*Figure 1: Modèle de Born et d'Onsager*

### I.5.1. Modèle SCRF:

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



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

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

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

de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique, toujours négatif, est la contribution électrostatique ( $\Delta G_{\text{elec}}$ ).

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

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

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rép}} \quad (64)$$

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

$$-\nabla \cdot \epsilon_r(r) \nabla V(r) = 4\pi \rho_m(r) \quad (65)$$

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

$$V(r) = V_\rho(r) + V_\sigma(r) \quad (66)$$

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

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

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

Où  $v_{\text{int}}$  ( $v_{\text{ext}}$ ) est le volume à l'intérieur (à l'extérieur) de la cavité. Pour les deux régions, l'équation (65) devient :

$$-\nabla^2 V(r) = 4\pi \rho_m(r), \quad r \in v_{\text{int}} \quad (67)$$

$$-\epsilon \nabla^2 V(r) = 0, \quad r \in v_{\text{ext}} \quad (68)$$



Les équations (67) et (68) doivent être accompagnées de conditions frontières, à l'infini mais aussi et surtout à la surface de la cavité,  $|v_{\text{int}} - v_{\text{ext}}| = 0$  afin de garantir la continuité du potentiel.

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

$$\sigma(r_s) = \frac{(\varepsilon - 1)}{4\pi\varepsilon} E(r_s) \quad (69)$$

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

### I.5.2. Modèle PCM (Polarized continuum model):

Le modèle PCM [43-45] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques (appelées *tesserae*) assez petites pour considérer constant le  $\sigma(s)$  de chacun de ces *tesserae*. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (Figure 3). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. Les triangles à l'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiés avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge  $\sigma(r_k)$  [46].



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

***1.5.2.1. Algorithme PCM :***

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

$$H = H_0 + V_\sigma \quad (70)$$

$$\text{Avec } V_\sigma(r_k) = \int \frac{\sigma(r_k)}{|r - r_k|} dr_k$$

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

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

$$q_k = \sigma(r_k) \Delta S_k \quad (71)$$

Ce processus itératif se fait selon les étapes suivantes :

***Etape 1:***

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

d'où :

$$V(r) = V_\rho(r) \quad (72)$$

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

On a alors :

$$\sigma_k^{00} = - \left[ \frac{\epsilon - 1}{4\pi} \right] \left( \frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k \quad (73)$$

- On obtient alors:

$$q_k^{00} = \sigma_k^{00}(s) \Delta S_k \quad (74)$$

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

$$V^{00}(\mathbf{r}) = V_\rho^{00}(\mathbf{r}) + V_\sigma^{00}(\mathbf{r}) \quad (75)$$

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

$$\sigma_k^{01} = - \left[ \frac{\epsilon - 1}{4\pi} \right] \left( \frac{\partial V(r_s)}{\partial n} \right)_k \quad (76)$$

alors :

$$q_k^{01} = \sigma_k^{01}(s) \Delta S_k \quad (77)$$

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

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

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

### Etape 2 :

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

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

$$H\psi = [H^0 + V^R] \psi = E\psi \quad (78)$$

En résolvant cette équation on obtient:

$$\begin{aligned} G_{el} &= E - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle \\ &= \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle \end{aligned} \quad (79)$$

L'énergie libre de solvation s'écrit alors :

$$\Delta G_{el} = G_{el} - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle \quad (80)$$

Soit :

$$\Delta G_{el} = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^f | \Psi^f \rangle - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle \quad (81)$$

Avec :

$$\langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle = \int V(r) \rho(r) dr \quad (82)$$

### I.5.2.2. Les termes non-électrostatiques

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

#### a- Le terme de cavitation

Conceptuellement, le transfert d'une molécule d'une phase gazeuse à une phase liquide se réalise en deux étapes. La première étape est la formation de la cavité dans la solution et la seconde étape est l'insertion de la molécule de soluté à l'intérieur de la cavité. Ces deux étapes résultent en un excès d'énergie libre. Le terme de cavitation correspond à la première étape mais d'équivalence expérimentale. Il est donc difficile de comparer la valeur des différents modèles qui permet de calculer  $\Delta G_{cav}$ . Selon Pierotti [47], le travail pour évaluer l'énergie libre de cavitation est résumé dans la formule suivante :

$$G_{cav} = \sum_i \frac{a_i}{4\pi R_i^2} [K_0 + K_1(R_i + R_s) + K_2(R_i + R_s)^2] \quad (83)$$

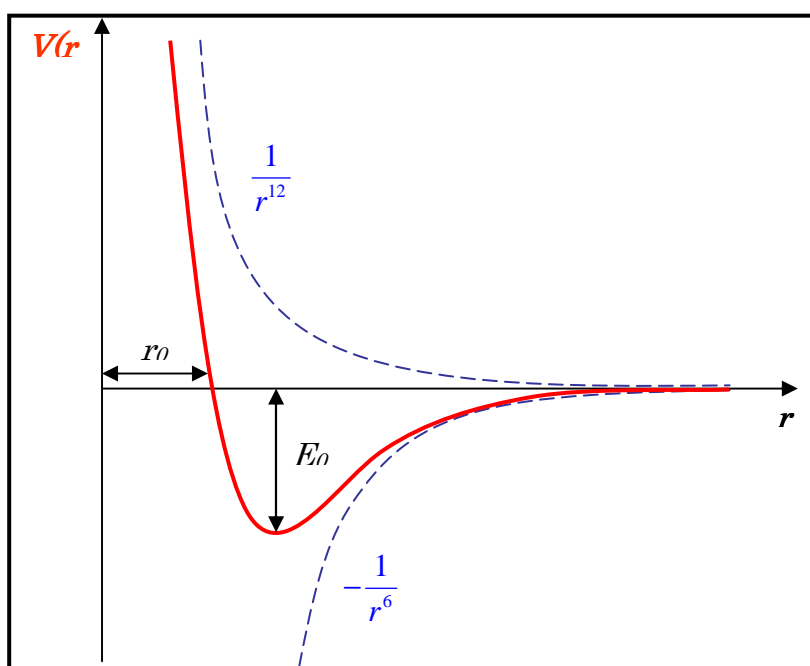
Où  $a_i$  est la surface du *tesserae*  $i$ ,  $R_i$  est le rayon de la sphère associée au *tesserae*  $i$ , et  $R_s$  est le rayon proposé de la molécule du solvant.  $K_0$  est la tension de surface et  $K_1$ , et  $K_2$  représentent des paramètres disponibles dans la littérature [48].

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

Commençons par le cas de l'interaction la plus simple possible, l'interaction entre deux atomes A et B. Ces deux atomes sont soumis à deux forces distinctes. La première, s'exerçant à longue distance, est une force attractive dite de van der Waals (ou encore force de dispersion). En revanche, à courte distance, ce sont les forces répulsives. Lennard-Jones [49] proposa une expression mathématique simple pour décrire ce comportement, donnant le potentiel électronique du système en fonction de la distance séparant les deux atomes :

$$V(r) = 4E_0 \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (84)$$

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



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

Comme le montre la [figure 4](#), le potentiel répulsif dans la formule de Lennard-Jones est en  $\frac{1}{r^{12}}$ , et le potentiel correspondant aux forces attractives en  $-\frac{1}{r^6}$ .

Pour évaluer l'énergie libre de la dispersion et de la répulsion dans PCM Floris et al. [\[49\]](#) ont donné les relations suivantes :

$$G_{dis} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left( -\frac{C_{MN}}{|r_M - r_i|^6} \cdot \frac{R_i^2 + |r_M - r_i|^2 - |r_M - r_i|^2}{2R_i} a_i \right) \quad (85)$$

$$G_{rep} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left[ \left( \frac{1}{\alpha_{MN}|r_M - r_i|} + \frac{2}{\alpha^2_{MN}|r_M - r_i|^2} + \frac{2}{\alpha^3_{MN}|r_M - r_i|^3} \right) \cdot \beta_{MN} \exp(-\alpha_{MN}|r_M - r_i|) \cdot \frac{R_i^2 + |r_M - r_i|^2 - |r_M - r_i|^2}{2R_i} a_i \right] \quad (86)$$

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

### I.5.3. Modèle SMD (Solvation Model based on Density)

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Modèle de Solvation basé sur la densité électronique (SMD) a été développée par Truhlar et ses collaborateurs [\[50\]](#). Le modèle SMD est un modèle de continuum de solvation universel où le mot «universel» désigne applicable à tous les solvants, et "continuum" signifie que le solvant ne soit pas explicitement représenté mais plutôt en tant qu'un milieu diélectrique avec des tensions surfaciques à l'interface de soluté-solvant ("continuum" solvation modèles sont parfois appelés modèles «implicites» de solvation). Le modèle SMD ne

devrait pas être utilisé avec l'approximation de Born généralisée. Cette approximation est basée sur les charges atomiques partielles du soluté alors que le SMD est basé sur la densité électronique du soluté dans un espace réel.

SMD est applicable à tout soluté chargé ou neutre dans tout solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs principaux sont connus, en particulier: la constante diélectrique, la tension surfacique, et les paramètres d'acidité et de basicité.

Le modèle SMD calcule directement l'énergie libre de solvation à la température 298,15 K et à la pression 1 atm. Les calculs donnent également la fonction d'onde polarisée de soluté dans une solution dans laquelle diverses propriétés, telles que des charges partielles en phase liquide, peuvent être calculés.

Le modèle SMD a été paramétré avec une série d'apprentissage de 2821 données d'énergie libres de solvation.

### I.5.3.1. Description de modèle SMD

L'énergie libre de solvation qui est l'énergie pour transférer une phase gazeuse à une phase liquide ou en solution. Le modèle SMD sépare l'énergie libre de solvation en trois composantes, comme elle montre la formule suivante :

$$\Delta G_s = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{CONC} \quad (87)$$

où

- L'indice ENP dans l'expression de  $\Delta G_s$  désigne les composantes ; électronique (E), nucléaire (N) et polarisation (P) de l'énergie libre de solvation. La composante de relaxation nucléaire du terme ENP est égale à la différence entre l'énergie totale de la phase gazeuse calculée pour une structure en équilibre en phase gazeuse et l'énergie totale de la phase gazeuse calculée pour une structure en équilibre en phase liquide ou en solution. Si la géométrie est supposée être la même dans la phase gazeuse et dans la phase liquide, alors le terme (ENP) devient juste (EP) c'est-à-dire en terme électronique et polarisation.

**N.B :** Dans notre cas, le terme nucléaire dans  $\Delta G_{ENP}$  est supposé égal à zéro, parce que tous les calculs sont basés sur des géométries optimisées en phase gazeuse, mais dans le cas général du modèle SMD cette quantité est calculée.

L'énergie  $\Delta G_{EP}$  est calculée à partir d'un champ de réaction auto-cohérent (Self-Consistent Reaction Field, SCRF), où le champ de réaction est défini par la solution de l'équation de Poisson non-homogène (NPE) comme discuté par la suite.

Dans la théorie électrostatique de milieux diélectriques, le milieu est associé à une permittivité relative  $\epsilon$  de milieu, qui est un scalaire constante de milieux homogènes isotropiques, et une fonction scalaire de position pour les milieux non-homogènes. Dans un milieu homogène isotropique linéaire, le potentiel électrique  $\Phi$  est donné par l'équation de Poisson :

$$-\epsilon \nabla^2 \phi = -4\pi\rho_f \quad (88)$$

Pour un milieu non-homogène linéaire, l'équation précédente est remplacée par

$$-\nabla \cdot (\epsilon \nabla \phi) = -4\pi\rho_f \quad (89)$$

qui est appelée l'équation de Poisson non-homogène (NPE). où  $\rho_f$  est la densité électronique du solvant.

Après la résolution de la NPE avec des descriptions quantiques du soluté pour obtenir le potentiel électrique du au continuum diélectrique polarisé et à la polarisation de soluté, ce potentiel  $\phi$  est appelé le champ de réaction, il est égal au potentiel total  $\Phi$  moins le potentiel électrostatique  $\Phi^{(0)}$  de la phase gazeuse. La contribution électrostatique à l'énergie libre de solvation est donnée par :

$$\Delta G_{EP} = \langle \Psi | H^{(0)} - \frac{e}{2} \phi | \Psi \rangle + \frac{e}{2} \sum_k Z_k \phi_k - \langle \Psi^{(0)} | H^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \quad (90)$$

où  $e$  est l'unité atomique de la charge,  $\phi_k$  est le champ de réaction évaluée à l'atome  $k$ ,  $Z_k$  est de nombre atomique de l'atome  $k$ ,  $H^{(0)}$  et  $\Psi^{(0)}$  sont l'hamiltonien électronique de soluté et fonction d'onde électronique, respectivement, dans la phase gazeuse, et  $\Psi$  est la fonction d'onde électronique polarisée de soluté en solution.



Cette équation comprend la polarisation du solvant par le soluté et la distorsion du soluté qui est induite par cet effet de polarisation. Une question clé dans tous les modèles de solvation implicite est la limite entre la cavité de soluté et le continuum du solvant. Dans le modèle SMD, la limite est définie par une superposition entourée de sphères nucléaires centrée avec des rayons  $\rho_k$ , qui sont appelés rayons de Coulomb intrinsèques. Les valeurs dépendent uniquement de nombre atomique des atomes. Cette limite constitue une surface accessible au solvant (SAS). La résolution de la NPE peut être approximée par :

$$\phi(r) = \sum_m \frac{q_m}{|r - r_m|} \quad (91)$$

$r_m$  étant la position d'un élément  $m$  de surface sur la limite soluté-solvant (chaque élément est appelé « *tesserae* », les mêmes définitions que PCM), et  $q_m$  est la charge de la surface apparente sur l'élément  $m$ . Les énergies de solvation électrostatiques dans le modèle SMD,  $\Delta G_{EP}$  utilisés pour la paramétrisation SMD sont calculées en utilisant l'algorithme IEF-PCM mise en œuvre dans Gaussian 03.

- Le terme CDS dans l'expression de  $\Delta G_s$  désigne cavité-dispersion solvant,  $\Delta G_{CDS}$  présente la variation d'énergie associée à la cavitation du solvant (C), les changements en énergie de dispersion (D), et les changements possibles dans la structure du solvant locale (S).

La contribution  $G_{CDS}$  à l'énergie libre de solvation est donnée par :

$$G_{CDS} = \sum_k^{atoms} \sigma_k A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}) + \sigma^{[M]} \sum_k^{atoms} A_k(R, \{R_{Z_k} + r_s\}) \quad (92)$$

où  $\sigma_k$  et  $\sigma^{[M]}$  sont la tension de surface atomique de l'atome  $k$  et la tension de surface moléculaire, respectivement, et  $A_k$  est la surface accessible au solvant (SASA) de l'atome  $k$ . La SASA dépend de la géométrie ( $R, \{R_{Z_k}\}$ ) est l'ensemble de tous les rayons atomique de van der Waals, et les rayons de solvant  $r_s$ , qui est ajouté à chaque rayons atomique de van der Waals. Les rayons de Van der Waals utilisés dans cette procédure ont

déterminé par Bondi, dans le cas où le rayon atomique n'est pas donné dans le document (Bondi, A. "de van der Waals volumes et des rayons," J. Phys. Chem. 1964, 68, 441) un rayon de 2,0 Å est utilisé. Le rayon de solvant est fixé à 0,40 Å pour tout solvant.

Les tensions superficielles atomiques sont données par :

$$\sigma_k = \sigma_{Z_k} + \sum_{k'}^{\text{atoms}} \sigma_{Z_k Z_{k'}} T_k(\{Z_{k'}, R_{kk'}\}) \quad (93)$$

où  $\sigma_z$  est un paramètre spécifique au nombre atomique,  $\sigma_{zz'}$  est un paramètre qui dépend des nombres atomiques des atomes k et k', et  $T_k(\{Z_{k'}, R_{kk'}\})$  est une fonction de géométrie dépendante.

- Le dernier terme dans l'expression de  $\Delta G_s$ ,  $\Delta G_{conc}$  présente le changement entre la concentration en phase gazeuse et en phase liquide pour un état standards. Si la même concentration est utilisée pour les deux phases gaz et liquide, par exemple 1 mol/L,  $\Delta G_{conc} = 0$ . Si on utilise un état standards en phase gazeuse de 1 atm  $\Delta G_{conc} = 1.89$  kcal/mol.

### 1.5.3.2. Les termes non-électrostatiques

Les termes non électrostatiques sont de trois types : cavitation, dispersion et répulsion [51].

#### a- Le terme de cavitation :

Le transfert d'une molécule d'une phase gazeuse à une phase liquide se produit en deux étapes. La première étape est la formation de la cavité dans la solution et la seconde est l'introduction de la molécule de soluté à l'intérieur de la cavité. Ces deux étapes résultent en un excès d'énergie libre. Le terme de cavitation  $\Delta G_{cav}$  correspond à la première étape. Selon Uhlig [52], le travail pour former une cavité macroscopique est fonction de la tension de surface  $\gamma$  du liquide et de la surface de la cavité  $S_m$  :

$$\Delta G_{cav} = \gamma S_m \quad (94)$$

### b- Le terme de dispersion

Les interactions de Van der Waals sont la combinaison de deux termes : **un terme répulsif** traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances et un **terme attractif** dû aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques. Les forces de dispersion [48] sont des forces faibles intermoléculaires créées par des dipôles instantanés : le dipôle instantané d'une molécule A induit un dipôle instantané sur une molécule B et interagit avec lui. Ces forces représentent en général la plus importante composante des forces de *Van der Waals* (entre 0.5 et 40 kcal/mol). Elles apparaissent lorsque la densité électronique d'une molécule n'est pas équitablement répartie autour de celle-ci, ce qui crée ainsi un léger moment dipolaire. Ces moments dipolaires instantanés varient très rapidement au cours du temps. Ainsi à chaque distribution inhomogène se crée un moment dipolaire instantané qui peut interagir avec les moments dipolaires qu'il induit sur les molécules voisines. . Ce qui permet d'exprimer l'énergie ou potentiel de dispersion par relation :

$$E_{disp}^{VDW}(r) = -C^{st} \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \quad (95)$$

### c- Le terme de répulsion

Les forces répulsives sont les plus locales et les plus intenses. Le potentiel ou l'énergie de répulsion est une fonction rapidement croissante lorsque la distance  $r$  séparant les deux atomes, diminue

$$E_{disp}^{VDW}(r) = -C^{st} \left(\frac{\sigma}{r}\right)^n \quad (96)$$

Avec une valeur pouvant  $n$  allant de 9 à 12. Dans le PCM, le terme de répulsion est évalué par l'approche d'*Amovilli* et *Mennucci* [49].

$$G_{rep} = \rho_s \int dr U_{ms}^{rep}(r) g_{ms}(r) \quad (97)$$

Avec  $m$  le soluté,  $s$  le solvant,  $r$  est un ensemble de coordonnées qui définissent la géométrie du complexe  $ms$ ,  $\rho_s$  est la densité du solvant et  $g_{ms}$  est une fonction de

corrélation qui vaut 0 à l'intérieur de la cavité et 1 à l'extérieur. En pratique, on estime le potentiel de répulsion ( $U_{rep}$ ) suivant une approche de type *Lennard-Jones*.

La plus connue des fonctions de potentiel de type *Van der Waals* est la fonction de *Lennard-Jones*, dans laquelle les énergies de dispersion et de répulsion sont définies par une seule et même expression qui s'écrit pour les deux molécules, neutres et non polaires,  $i$  et  $j$  sous la forme

$$V^{VDW-LJ}(r) = E_{rep} + E_{dis} = \sum_i \sum_j 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (98)$$

Cette équation contient deux paramètres ajustables : le diamètre de collision ( $\sigma_{ij}$ ) qui est la distance minimale d'approche entre les deux atomes  $i$  et  $j$  pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle et la profondeur du puits ( $\epsilon_{ij}$ ) qui représente le minimum de l'énergie potentielle, ce qui correspond à l'interaction la plus stable.

Enfin, notons que bien que le potentiel de *Lennard-Jones* soit le plus utilisé pour décrire les interactions de *Van der Waals*, vu sa simplicité et peu de paramètres qu'il fait intervenir.

## I.6 Analyse topologique de la fonction *ELF*

Développée par B. Silvi et A. Savin [53], l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF propose une base rigoureuse à la notion de liaison chimique [54]. Depuis quelques années, l'analyse topologique *ELF* est largement utilisée en chimie que ce soit pour la description de la liaison chimique [55] ou en réactivité [56].

### I.6.1 Attracteurs de la fonction *ELF*

Les attracteurs *ELF* identifient les domaines de répulsion de *Pauli* minimale, c'est à dire un maximum pour la fonction *ELF*, ce qui localise les zones d'appariement électronique dans l'espace. Ainsi, l'espace moléculaire est partagé en différents

domaines caractérisés par un bassin. Les attracteurs sont la plupart du temps ponctuels mais une symétrie moléculaire appartenant à un groupe continu engendre une déformation de ces attracteurs. Ainsi, pour les molécules linéaires, tout attracteur en dehors de l'axe moléculaire sera déformé suivant un tore centré sur l'axe. Ce type d'attracteur est logiquement dit torique. Pour les atomes, les attracteurs sont des sphères concentriques centrées autour du noyau. Ils caractérisent les diverses couches atomiques exceptées pour la couche K où l'attracteur est ponctuel.

Les bassins se répartissent en bassins de cœur (ceux qui contiennent les noyaux) et les bassins de valence [57]. Un bassin est protoné s'il englobe un atome d'hydrogène. Un bassin de valence est connecté à un cœur si, d'une part les deux attracteurs sont limités par une séparatrice commune et, d'autre part, si le domaine qui entoure l'attracteur de cœur entoure aussi celui de valence. D'autre part, les bassins de valence sont répartis selon leur connectivité à un attracteur de cœur défini par un **ordre synaptique** [58]. Par exemple un bassin *disynaptique* est un bassin de valence connecté à deux attracteurs de cœur. Le [tableau 2](#) présente la nomenclature des bassins suivant l'ordre synaptique.

*Tableau 2: Classification des bassins de valences selon leur ordre synaptique*

Ordre Synaptique	Nomenclature	Symbole du bassin
0	Asynaptique	$V$
1	Monosynaptique	$V(X_i)$
2	Disynaptique	$V(X_i, Y_j)$
$\geq 3$	Polysynaptique	$V(X_i, Y_j, \dots)$

Nous pouvons considérer à titre d'exemple, la molécule de carbonyle CO qui possède cinq bassins répartis de la manière suivante :

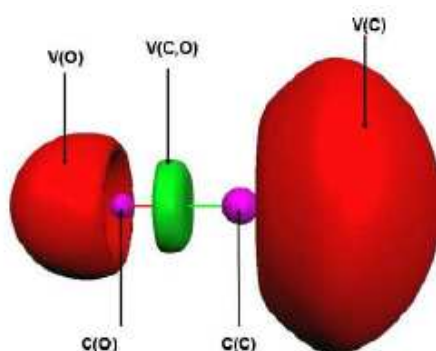
Basin	Ordre Synaptique	Signification Chimique
C(O)	-	Cœur Oxygène
C(C)	-	Cœur Carbone
V(O)	1	Paire Libre Oxygène
V(C)	1	Paire Libre Carbone
V(C,O)	2	Liaison C-O

Un code couleur est assigné à chaque point de la fonction *ELF* suivant le bassin auquel ce point est attribué (tableau 3).

*Tableau 3: Code couleur selon l'ordre synaptique des bassins*

Notation du Basin	Type du bassin	Code couleur du domaine
C(X)	Cœur	-Magenta-
V(X,Y)	Disynaptique	-Vert-
V(X,H)	Disynaptique Protoné	-Bleu-
V(X)	Monosynaptique	-Rouge-
V(H)	Monosynaptique Protoné	-Jaune-

A titre d'illustration, nous montrons les domaines de localisation du carbonyle sur la figure 1. Les paires libres ainsi que la liaison C–O sont clairement mises en évidence.



*Figure 1 : Domaine de localisation de la molécule de CO*

### I.6.2 Le bassin Disynaptique $V(X,Y)$ et la liaison chimique

La présence ou l'absence d'un bassin di- ou polysynaptique dans une molécule est un élément fondamental puisqu'un tel bassin est un indicateur de l'existence d'une zone d'appariement entre les noyaux. Ceci correspond traditionnellement à la définition de la liaison covalente ou dative. L'absence d'un tel bassin est donc, à contrario, indicateur de liaison sans partage d'électrons (par exemple ionique). L'exploitation du laplacien de la densité au point critique de liaison (position proche d'un attracteur de la fonction  $ELF$ ) couplée à l'analyse topologique de la fonction  $ELF$  est donc fondamentale pour déterminer la nature des liaisons.

**Références du chapitre I :**

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, 76 (1926) 361.
- [2] M. Born and J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 84 (1927) 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine and R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire*, Edition Mir, Moscou, 1982.
- [4] V. Fock, *Z. Physik.*, 61 (1930)126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34 (1929) 1293; 38 (1931) 38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23 (1951) 69.
- [7] I. Shavitt, « *Methods of Electronic Structure Theory* », H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, 1977, 189.
- [8] A. Jugl, « *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique* », 1978.
- [9] C. Moller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 618.
- [10] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994.
- [11] (a) R. G. Parr and W. Yang «*Density Functional Theory*», Oxford University Press, 1989;  
(b) L. J. Bartolotti and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 187;  
(c) St-Amant, *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 217;  
(d) T. Ziegler, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 651;  
(e) E. J. Baerends and O. V. Gritsenko, *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 5383.
- [12] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136 (1964) B846.
- [13] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 140 (1965) A1133.
- [14] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- [15] F. Jensen « *Introduction to Computational Chemistry* », John Wiley & Sons, 1999.
- [16] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 81 (1951) 385.
- [17] A. D. Becke, *Phys. Rev. B*, 38 (1988) 3098.
- [18] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [19] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [20] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding I," *Theo. Chem. Act.*, in prep. 1998.
- [21] I. Komaromi, S. Dapprich, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding II," *Theo. Chem. Act.*, in prep. 1998.
- [22] S. Humbel, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, 105 (1996) 1959.
- [23] F. Maseras and K. Morokuma, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1170.
- [24] T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, "A Test of the New "Integrated MO + MM" (IMOMM) Method for the Conformational Energy of Ethane and n-Butane," *Journal of Quantum Chemistry*, 60 (1996) 1101.
- [25] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 19357.
- [26] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, 108 (2004) 6908.
- [27] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 108 (1998) 664.
- [28] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 104 (1996) 1040.
- [29] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 36 (1930) 57.
- [30] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, A200 (1950) 542.
- [31] E. Clementi, Ed., «*Modern Techniques in Computational Chemistry*», MOTECCT<sup>TM</sup> 89,



- (ESCOM, Leiden), 1989.
- [32] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.*, 42 (1965) 1293.
- [33] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 55 (1971) 716.
- [34] M. Yoshimine, B. H. Lengsfeld, P. S. Bagus, McLean, and B. Liu, Alchemy II (IBM, Inc., 1990) from MOTEC-90.
- [35] S. M. Mekelleche, Thèse de doctorat d'état, Université de Tlemcen, 2000.
- [36] A. Bouferguène, M. Fares, and p. E. Hoggan, *Int. J. Quant. Chem.*, 57 (1996) 810.
- [37] E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders, «in New challenges in Computational Quantum Chemistry», Ed Bagus, Groningen, 1994, 93.
- [38] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2161.
- [39] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2 (1934) 351.
- [40] K. Baldrige and A. Klamt, *J. Chem. Phys.*, 106 (1997) 6622.
- [41] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (1936) 1486.
- [42] M. Cossi, *J. Comp. Chem.*, 19 (1998) 833.
- [43] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55 (1981) 117.
- [44] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027.
- [45] R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1449.
- [46] S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics*, 55 (1981) 117.
- [47] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2161.
- [48] F. London, *Z. Phys.*, 60 (1930) 245.
- [49] C. Amovilli and B. Mennucci, *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 1051.
- [50] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.*, 113 (2009) 6378.
- [51] A. D. Laurant, Thèse de doctorat, Université de Henri Poincaré, (2010), Nancy
- [52] (a) H. H. Uhlig, The solubilities of gases and surface tension., *J. Phys. Chem.*, 41 (1937) 1215;  
(b) I. Tunon, E. Silla and J. L. Pascual-Ahuir, Continuum Uniform Approach Calculations of the Solubility of Hydrocarbons in Water, *Chem. Phys. Lett.*, 203 (1993) 289
- [53] B. Silvi and A. Savin, *Nature*, 371 (1994) 683.
- [54] A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, and H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 409.
- [55] (a) M. E. Alikhani, Y. Bouteiller, and B. Silvi, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 16092;  
(b) M. Catalayud, J. Andrés, A. Beltrán, and B. Silvi, *Theor. Chem. Acc.*, 105 (2001) 299;  
(c) R. Choukroun, B. Donnadiu, J-S. Zhao, P. Cassoux, C. Lepetit, and B. Silvi, *in Organometallics*, 19 (2000) 1901;  
(d) S. Noury, F. Colonna, and B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 59 (1998) 450;  
(e) R. Llusar, A. Beltrán, J. Andrés S. Noury, and B. Silvi, *J. Comput. Chem.*, 20 (1999) 1517;  
(f) A. Beltrán, J. Andrés, S. Noury, and B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, 103 (1999) 3078;  
(g) D. B. Chesnut and L. J. Bartolotti, *Chem. Phys.*, 257 (2000) 175;  
(h) J. A. Dobado, J. Molina, R. Ugglá, and M. R. Sundberg, *Inorg. Chem.*, 39 (2000) 2831.
- [56] (a) F. Fuster and B. Silvi, *Chem. Phys.*, 252 (2000) 279;  
(b) F. Fuster, B. Silvi, S. Berski, and Z. Latajka, *J. Mol. Struct.*, 555 (2000) 75.
- [57] U. Häussermann, S. Wengert, and R. Nesper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 2069;
- [58] B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 614 (2002) 3.

# Chapitre II

Approches Théoriques  
de la Réactivité Chimique

## Introduction

Il est possible de prédire qualitativement l'évolution d'un système grâce à des propriétés moléculaires qui sont scindées en deux groupes, les indices statiques et les indices dynamiques de réactivité. Les indices statiques (charge atomique, moment dipolaire,...) sont les propriétés spécifiques de la structure électronique d'une molécule isolée à l'équilibre. Les indices dynamiques caractérisent la réponse de la molécule à une perturbation (approche d'une autre molécule). Il est évident que de tels indices ne peuvent pas rendre compte fidèlement de tous les phénomènes produits par l'approche de deux réactifs. Plusieurs auteurs [1,2] ont proposé d'interpréter la formation de l'état de transition par les fonctions d'onde des espèces réagissantes. La plupart des réactions chimiques peuvent être décrites comme le passage d'un état chimique (état initial) vers un autre état chimique (état final) via un état de plus haute énergie que celle des réactifs, appelé « état de transition ».

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 numérique des équations de la mécanique quantique permettent désormais de calculer et d'explorer les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision. Il est alors possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou bien encore des états de transition, ainsi que de comparer leurs énergies relatives, permettant ainsi le calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et la comparaison des constantes de vitesse de réaction.

Les méthodes de chimie quantique permettent d'étudier la réactivité chimique [3,4] à l'aide de plusieurs théories. Les prédictions théoriques sont souvent basées sur le calcul des charges atomiques, des énergies et des structures des états de transition, des propriétés thermochimiques des réactions, la prédiction des chemins réactionnels, etc.

Dans le présent chapitre, nous allons présenter les théories les plus utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir :

- La théorie de l'état de transition (TST).
- Les concepts chimiques et les indices de réactivité dérivant de la DFT.

## II. 1. Surface d'énergie potentielle SEP

C'est probablement à René Marcelin [5,6] que l'on doit l'utilisation de surfaces d'énergie potentielle en *cinétique chimique*. Sous cette appellation se cache la surface décrite par l'énergie totale d'un système moléculaire dont les noyaux seraient immobiles, lorsqu'elle est exprimée comme une fonction des positions relatives de ces derniers. Un point de la surface correspond à une géométrie donnée du système. Par conséquent, une réaction chimique se traduit par un déplacement du point représentatif du système au cours de l'évolution de sa géométrie vers celle du ou des produit(s) à partir de celle du ou des réactif(s).

### II.1.1 Cinétique chimique

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 [7,8]. 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.

#### II.1.1.1 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 à disposition la concernant, 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.

**a) 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 (1), la vitesse de réaction s'écrit selon l'équation (2) :



$$v = k[A]^{v_A} [B]^{v_B} \quad (2)$$

Le paramètre  $k$ , indépendant de la concentration en 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 bimoléculaire, elle est homogène au rapport d'une fréquence et d'une concentration.

**b) Une réaction élémentaire équilibrée**

Considérons l'équilibre pour la réaction élémentaire suivante :



La vitesse d'apparition dans le sens direct est exprimée par l'équation (4)

$$v_1 = k_1[A][B] \quad (4)$$

La vitesse d'apparition dans le sens inverse est exprimée par l'équation (5)

$$v_2 = k_2[C][D] \quad (5)$$

A l'équilibre la vitesse nette,  $v_1 - v_2$  est nulle, donc on obtient

$$k_1[A][B] = k_2[C][D] \quad (6)$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[C][D]}{[A][B]} = K_c \quad (7)$$

$K_c$  est la constante d'équilibre définie par la loi d'action de masse.

En 1887, Van't Hoff [9] a donné une équation qui exprime l'influence de la température sur la constante d'équilibre en utilisant la chaleur de la réaction  $U$  à volume constant, on obtient l'isochore Van't Hoff:

$$\frac{d \ln K_c}{dT} = \frac{\Delta U}{RT^2} \quad (8)$$

### II.1.1.2 Loi empirique d'Arrhénius

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

$$\ln \left( \frac{k_{app}}{A} \right) = - \frac{E_a}{RT} \quad (9)$$

où  $A$  et  $E_a$  sont des constantes, et  $R$  la constante des gaz parfaits. Cette loi empirique est aujourd'hui connu sous le nom de loi d'Arrhéius [12], du nom du scientifique suédois qui le premier tenta de donner un sens physique aux constantes  $A$  et  $E_a$ , en s'inspirant des travaux de J. H. van't Hoff [9] en thermodynamique chimique. La constante  $A$  qui a la même dimension que  $k_{app}$  est appelé facteur de fréquence, et  $E_a$  qui a la dimension d'une énergie d'activation. Le premier est en quelque sorte une mesure de la vitesse à laquelle les collisions entre les réactifs ont lieu et représente la valeur de  $k_{app}$  à température infinie. Le second peut être vu comme l'énergie minimale que doivent posséder les réactifs pour être transformé en produits. Derrière ce second paramètre se cache l'idée que la réaction chimique est un évènement 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'Arrhéius 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.

### II.1.2. Surface d'énergie potentielle associée a une réaction chimique

Les électrons se déplacent beaucoup plus vite que les noyaux. Lorsque les noyaux changent un peu leur configuration, disons de  $q'_\alpha$  à  $q''_\alpha$ , les électrons s'ajustent immédiatement à la variation, avec un changement de la fonction d'état électronique de  $\psi_{el}(q_i; q'_\alpha)$  à  $\psi_{el}(q_i; q''_\alpha)$  et un changement de l'énergie électronique de  $U(q'_\alpha)$  à  $U(q''_\alpha)$  [13]. Ainsi, pour le mouvement des noyaux, l'énergie électronique varie légèrement en fonction des paramètres définissant la configuration nucléaire, et  $U(q_\alpha)$  devient, en effet, une énergie potentielle pour le mouvement nucléaire. Par conséquent l'équation de Schrödinger pour le mouvement nucléaire est

$$\hat{H}_N \Psi_N = E \Psi_N \quad (10)$$

$$\hat{H}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + U(q_{\alpha}) \quad (11)$$

Les variables dans l'équation de Schrödinger nucléaire sont les coordonnées nucléaires, symbolisées par  $q_{\alpha}$ . L'énergie  $E$  en équation (10) est l'énergie totale de la molécule, puisque l'hamiltonien, de l'équation (11), inclue les opérateurs pour l'énergie nucléaire et l'énergie électronique.  $E$  est simplement un nombre et ne dépend d'aucunes coordonnées.

La fonction  $U$  donne ce qu'on appelle la **surface d'énergie potentielle** (SEP) [13] pour la molécule, parce que  $U$  est une énergie potentielle dans l'équation de Schrödinger (10).

#### II.1.2.1 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 [13]. 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  $\phi$  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. À 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 [13]. Une grande molécule peut avoir beaucoup de minimums sur sa SEP.

### II.1.2.2 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 :

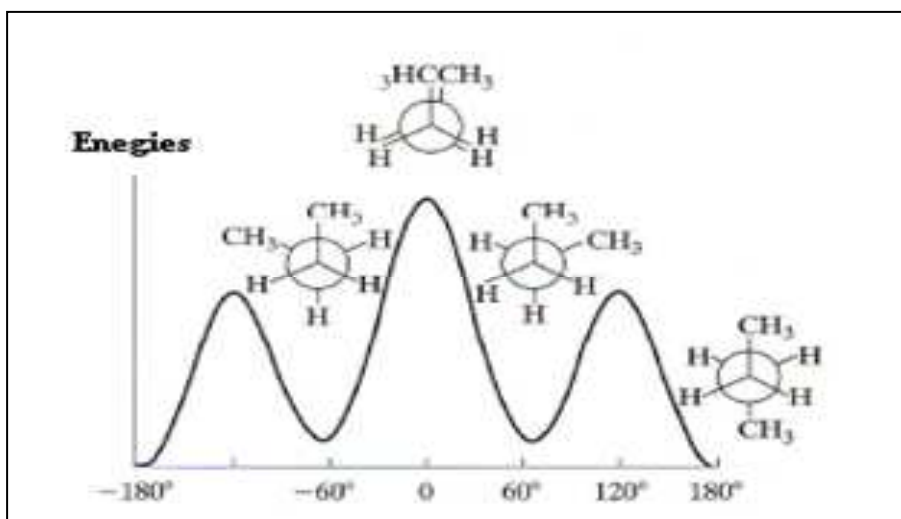
- minimum local ou global
- maximum local ou global
- point de selle d'ordre 1, 2, 3, ..., ou  $3N-7$ .

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

### II.1.2.3 Exemple d'un SEP de butane

La [figure 1](#) illustre la variation d'énergie électronique  $U$  pour le butane,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , en fonction de l'angle dièdre CCCC [13].





**Figure 1.** Énergie électronique (incluant la répulsion nucléaire) pour  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  en fonction de l'angle dièdre CCC.

À chaque point sur cette courbe, toutes les coordonnées géométriques, sauf l'angle dièdre CCC, ont été variées pour rendre l'énergie au minimum pour un angle dièdre CCC fixe. L'angle dièdre  $0^\circ$  représente un maximum d'énergie en ce qui concerne la variation de l'angle dièdre. Cependant, le point  $0^\circ$  correspond à un minimum d'énergie pour  $3N-7$  variables restantes, parce que la géométrie a été optimisée pour toutes les variables sauf l'angle dièdre. Le  $0^\circ$  est un point de selle de premier ordre (*first-order saddle point*), signifiant que c'est un maximum d'énergie pour une variable et un minimum d'énergie pour les variables restantes. Le minimum à  $180^\circ$  est le point d'énergie plus basse sur la SEP de butane, le **minimum global**. Le minimum à  $60^\circ$  est un **minimum local**, signifiant que c'est inférieur dans l'énergie comparant à tous les points de SEP dans son voisinage immédiat.

#### II.1.2.4 Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction

Il existe une infinité de chemins sur la surface d'énergie potentielle permettant de relier le point représentatif du ou des réactif(s) et le point représentatif du ou des produit(s). 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 réactifs 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.

Si la plus haute barrière d'énergie d'un chemin d'énergie minimum est en accord avec l'énergie d'activation déterminée expérimentalement, la coordonnée de réaction associée permet de proposer un mécanisme réactionnel acceptable pour la réaction chimique étudiée.

### II.1.2.5 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  $3N-7$  autres coordonnées. On les appelle « **états de transition** ». Ils jouent un rôle particulier au regard d'une théorie qui sera développée plus tard.

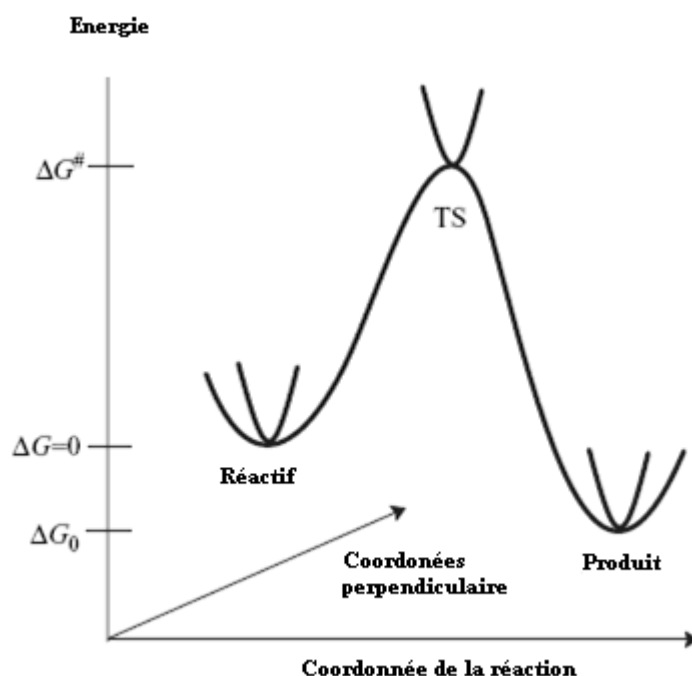
Les surfaces d'énergie potentielle peuvent être construites par les méthodes de chimie quantique. On comprend aisément que si l'on est capable de construire complètement la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, il sera possible de déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable. C'est en quelque sorte ce que proposent les méthodes dites de « dynamique ab initio ». 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 [14,15,16].

## II.1.3 Théorie de l'état de transition

### II.1.3.1 Introduction

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 [14]. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (*transition state theory*), d'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme *la théorie du complexe activé*, la théorie de vitesse absolue et *TST classique* [15,16].

La réaction avance via une « **coordonnée de réaction** », généralement considérée comme étant négatif au réactif, nul au TS et positif au produit [17]. La coordonnée de réaction conduit le réactif au produit le long d'un chemin où l'énergie est aussi faible que possible, et le TS est le point où l'énergie est au maximum. Dans le cas multidimensionnel c'est donc un premier point selle sur la surface d'énergie potentielle, un maximum dans la direction de coordonnée de réaction et un minimum le long de toutes les autres coordonnées (figure 2).



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

### II.1.3.2 Prédiction de la vitesse de réaction par la TST

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 [18,19,20]:

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactifs et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la réaction des réactifs et en direction de la région des produits ne peuvent conduire qu'à la formation des produits.
- Même lorsque réactifs et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactifs sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactifs 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 donnée par l'équation d'Eyring :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G}{RT}\right) \quad (12)$$

$k_B$  : constante de Boltzmann,

$h$  : constante de Planck,

$R$  : constante des gaz parfaits,

$T$  : température,

$\Delta S^\ddagger$  : entropie libre d'activation

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

$\Delta G^\ddagger$  : enthalpie libre d'activation

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactifs 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 du ou des réactif(s) 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 :

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT(1 - \Delta n^\ddagger) \quad (13)$$

où  $(1 - \Delta n^\ddagger)$  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 :

$$E_a \approx \Delta H^\ddagger + RT \quad (14)$$

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.

Comme chaque théorie, la TST a des limitations. C'est la raison pour laquelle il existe de nombreuses améliorations comme ; TST variationnelle (VTST), TST quantique à effet tunnel et d'autres.

### II.1.3.3 Interprétation de l'équation d'Arrhenius sur la base de la TST

Considérant la réaction élémentaire suivante:



La vitesse pour cette réaction bimoléculaire peut s'écrire comme :

$$v = k[A][B] \quad (16)$$

Selon la théorie du complexe activé, une réaction peut être représentée comme ceci ;



La vitesse pour cette réaction peut s'écrire comme

$$v = k^*[AB^*] \quad (18)$$

La réaction décrite par l'équation (17) est une réaction à deux étapes. La première étape de cette réaction est réversible et la deuxième étape est irréversible. On note que les constantes de vitesse  $k_1$  et  $k_{-1}$  utilisées dans la théorie TST ne sont pas les mêmes que les constantes de vitesse  $k_1$  et  $k_2$  pour les réactions directe et inverse (voir les équations (4) et (5)) [21]. Les constantes de vitesse  $k_1$  et  $k_{-1}$  de l'équation (17) décrivent la réaction  $A + B \rightarrow AB^*$ , plutôt que la réaction  $A + B \rightarrow AB$ . La constante de vitesse  $k_1$  est une constante à laquelle les molécules de réactifs sont activées à  $AB^*$ . Pour la désactivation de  $AB^*$  (pour donner les réactifs), la constante de vitesse est exprimée par  $k_{-1}$ . Par contre, la constante de vitesse  $k^*$  est associée à la réaction irréversible pour produire AB. La première étape de la réaction peut être décrite comme une réaction régulière, dont la constante d'équilibre  $K_c$  est décrite comme ;

$$K_c = \frac{[AB^*]}{[A][B]} \quad (19)$$

L'isochore Van't Hoff pour cette réaction est donnée par

$$\frac{d \ln K_c}{dT} = \frac{E}{RT^2} \quad (20)$$

E est la chaleur de formation du complexe activé. En combinant les équations (18) et (19), on obtient

$$v = k^* K_c [A][B] \quad (21)$$

On comparant avec l'équation cinétique (16) pour la réaction  $A + B \rightarrow AB$ , on a donc

$$k = k^* K_c \quad (22)$$

D'après l'équation (22), on peut écrire

$$\ln k = \ln k^* + \ln K_c \quad (23)$$

La constante d'équilibre  $K_c$  dépend de la température suivant l'équation d'Arrhenius. Sa dépendance en température est beaucoup plus importante que la dépendance pour la constante  $k^*$ . On suppose que la constante  $k^*$  est indépendante de la température, et on dérive ce qui est en fonction de la température, on a

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{d \ln K_c}{dT} \quad (24)$$

On insérant cette relation dans l'équation (20), on obtient la loi d'Arrhenius

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E}{RT^2} \quad (25)$$

En conclusion, l'énergie d'activation de la réaction directe n'est que la chaleur de réaction de la formation du complexe activé à partir des réactifs [21].

## II.1.4 Exploration de la surface d'énergie potentielle

### II.1.4.1 Identification des points stationnaires

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

Il faut donc être en mesure d'identifier sur la surface d'énergie potentielle les positions

relatives des noyaux correspondant à des réactifs, et celles correspondant à des états de transition. Pour cela, il suffit d'explorer leurs caractéristiques topologiques :

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

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

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

#### II.1.4.2 Calcul des fréquences

Le calcul des fréquences permet d'accéder à l'énergie totale du système à 0 K (somme de l'énergie potentielle et de l'énergie de vibration de point zéro), ainsi qu'aux propriétés thermodynamiques du système, en particulier l'énergie libre de Gibbs [17].

##### a) *Coordonnées vibrationnelles normales*

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

$$U(x) \approx U(x_0) + \left( \frac{dU}{dx} \right)^t (x - x_0) + \frac{1}{2} (x - x_0)^t \left( \frac{d^2U}{dx^2} \right) (x - x_0) \quad (26)$$



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

$$U(\Delta x) = \frac{1}{2} \Delta x^t F \Delta x \quad (27)$$

La matrice  $\mathbf{F}$  est une matrice de  $3N_{\text{atomes}} \times 3N_{\text{atomes}}$  (constante de force) contenant les deuxièmes dérivées de l'énergie. L'équation nucléaire de Schrödinger pour un système de  $N_{\text{atome}}$  est donnée par l'équation (28)

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2m_i} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \right) + \frac{1}{2} \Delta x^t F \Delta x \right] \Psi_{nuc} = E_{nuc} \Psi_{nuc} \quad (28)$$

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

$$F_{\text{CART}ij} = \left( \frac{\partial^2 U}{\partial \xi_1 \partial \xi_2} \right)_0 \quad (28)$$

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

$$F_{\text{MWC}ij} = \frac{F_{\text{CART}ij}}{\sqrt{m_i m_j}} = \left( \frac{\partial^2 U}{\partial Y_i \partial Y_j} \right)_0 \quad (29)$$

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

Par conséquent, l'équation (28) est d'abord transformée aux coordonnées massives-pondérées par une matrice  $\mathbf{G}$  contenant la racine carrée inverse des masses atomiques (on

note que les masses atomique, non nucléaire, sont utilisées, suivant l'approximation de Born-Oppenheimer que les électrons suivent les noyaux).

$$y_i = \sqrt{m_i} \Delta x_i \quad (30)$$

On dérivant deux fois l'équation (30), on obtient

$$\frac{\partial^2}{\partial y_i^2} = \frac{1}{m_i} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \quad (31)$$

On pose la matrice G comme suit

$$G_{ij} = \frac{1}{\sqrt{m_i m_j}} \quad (32)$$

Donc, d'après les équations (28), (31) et (32) on obtient alors l'équation (33) ;

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} \right) + \frac{1}{2} y^t (\mathbf{F} \cdot \mathbf{G}) y \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (33)$$

Ensuite, pour diagonaliser la matrice  $\mathbf{F} \cdot \mathbf{G}$ , on introduit une transformation unitaire U (la matrice unitaire peut s'écrire comme  $U^{-1}U = U^t U$ ), produisant ainsi les **valeurs propres** (*eigenvalues*)  $\varepsilon_i$  et les **vecteurs propres** (*eigenvectors*)  $q_i$ .

$$q = Uy \quad (34)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} y^t (U^t U) (\mathbf{F} \cdot \mathbf{G}) (U^t U) y \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (35)$$

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

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} q^t [U(\mathbf{F} \cdot \mathbf{G})U^t] q \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (37)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} \right) + \frac{1}{2} q^t \varepsilon q \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (38)$$

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} + \frac{1}{2} \varepsilon_i q_i^2 \right) \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (39)$$

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} + \epsilon_i q_i^2 \right) \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (40)$$

$$-\sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} [h_i(q_i)] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (41)$$

Dans ce système de coordonnées  $\mathbf{q}$ , *les coordonnées vibrationnelles normales*, l'équation Schrödinger de dimension  $3N$  peut être séparé pour avoir  $3N$  équations de Schrödinger, qui est juste en forme d'un *oscillateur harmonique standard*, avec les solutions étant des polynômes d'Hermite en coordonnées  $q$ . **Les vecteurs propres de la matrice F.G sont les coordonnées normales vibrationnelles** (massives-pondérées) et **les valeurs propres  $\epsilon_i$  est en relation avec les fréquences vibrationnelles** comme indiqué dans l'équation (42).

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\epsilon_i} \quad (42)$$

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

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

Si le point stationnaire est un minimum sur la surface d'énergie, les valeurs propres des matrices F et F.G sont tous positives. Les points de selle sont caractérisés par une matrice hessienne ayant des valeurs propres négatives et positives. Le nombre de valeurs propres négatives donne l'ordre du point de selle. Si, cependant, le point stationnaire est un état de transition (TS), une (et seulement une seule) des valeurs propres est **négatif**. Cela correspond à l'énergie étant un maximum dans une direction et un minimum dans toutes les autres directions. "La fréquence" pour "la vibration" le long du vecteur propre pour la

valeur propre *négative* sera formellement *imaginaire*, comme c'est la racine carrée d'un nombre négatif (équation (42)). Ce vecteur propre correspondant suit la direction de la descente principale du TS vers le réactif et le produit. **Au TS, le vecteur propre pour la fréquence imaginaire est la coordonnée de réaction.**

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

### b) *Fréquences vibrationnelle moléculaire*

Le calcul des fréquences vibrationnelles a permis de classifier un point stationnaire sur la SEP trouvée par une méthode d'optimisation de géométrie comme [13]

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

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

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

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

$$E_{vib} \approx \sum_{k=1}^{3N-6} (v_k + 1/2) h \nu_k \quad (43)$$

Où  $\nu_k$  est la **fréquence vibrationnel harmonique** pour le k<sup>iem</sup> mode normal et chaque nombre quantique vibrationnel  $v_k$  possède des valeurs possibles 0, 1, 2,..., indépendant des valeurs des nombres quantiques vibrationnel.

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

$$E_{ZPE} \approx 1/2 \sum_{k=1}^{3N-6} h \nu_k \quad (44)$$

### II.1.4.3 Réaction de coordonnées intrinsèque (*Intrinsic Reaction Coordinate*) IRC

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

On s'intéresse en particulier au chemin de réaction d'énergie minimale. En général, il est obtenu dans un système de coordonnées nucléaires pondérées en masse. La coordonnée de réaction associée à ce chemin,  $s$ , est alors appelée coordonnée de réaction intrinsèque (IRC pour *Intrinsic Reaction Coordinate*) [22,23] et répond à l'équation suivante :

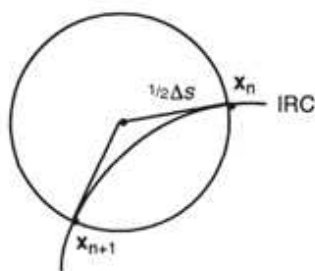
$$\frac{d\vec{x}}{ds} = \frac{-\text{grad}\vec{E}_{\text{potentielle}}(\vec{x})}{|\text{grad}\vec{E}_{\text{potentielle}}(\vec{x})|} = \mathbf{t} \quad (45)$$

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

$S$  : longueur du chemin

$T$  : gradient normalisé (négatif).

La méthode de Gonzales-Schlegel peut être utilisée pour suivre l'IRC (en utilisant le mot clé IRC sur *Gaussian*). L'algorithme est illustré dans la [figure 3](#). La méthode Gonzales-Schlegel semble à présent être une de meilleures méthodes pour le chemin IRC. Pour l'utilisation dans les méthodes de chemin de réaction, l'IRC, avec une exigence d'un pas faible, peut être une méthode très sophistiquée.



**Figure 3.** Illustration de la méthode d'optimisation contrainte de Gonzales-Schlegel pour suivre un IRC

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

## II.2. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

### II.2.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle. L'application du principe variationnel donne les équations appelées équations de Kohn-Sham qui sont similaires aux équations de Hartree-Fock. En principe, il suffit de remplacer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par un potentiel d'échange et de corrélation qui correspond à la dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport à la densité. Le point crucial en DFT est que l'énergie d'échange et de corrélation n'est pas connue de façon exacte. Néanmoins les formules approchées pour cette énergie donnent des résultats qui sont comparables ou meilleurs que ceux donnés par MP2 à un moindre coût de ressource informatique. Les premières approximations de la DFT sont similaires à

celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent.

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilie, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho]$$

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

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

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

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

Où  $\mu$  est le multiplicateur de Lagrange :

$$v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (46)$$

$v(r)$  : potentiel externe (i.e. du au noyaux)

$F_{HK}$  : fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [24].

#### a) *Potentiel chimique électronique*

Selon Parr [25], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le **potentiel chimique** électronique  $\mu$ . Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (47)$$

### b) *Dureté globale et mollesse globale*

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

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (48)$$

$\mu$  : potentiel chimique,

$\rho(r)$  : densité électronique

$v(r)$  : potentiel externe du système

Les quantités  $\mu$  et  $\rho(r)$  peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations  $dN$  et  $\delta v(r)$  respectivement. La première dérivée partielle de  $\mu$  par rapport à  $N$  (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (*hardness*) globale  $\eta$  du système [26] avec la quantité  $S$  étant la mollesse (*softness*) globale du système.

$$2\eta = \left[ \frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad (49)$$

#### ***Remarque :***

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\varepsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\varepsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit [25,26]:

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (50)$$

$$\eta = (\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (51)$$

### c) *Indice d'électrophilie globale*

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [27-29]. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire :



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

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

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu^0}{\eta}$$

La variation d'énergie devient

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

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

de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (52)$$

#### **d) Indice de nucléophilie globale**

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [30] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [31]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al. [32]. ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir,  $N = -IP$ . Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [32] :

$$N = \mathcal{E}_{HOMO(Nu)} - \mathcal{E}_{HOMO(TCE)} \quad (53)$$

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

**Références du chapitre II :**

- [1] K. Fukui, *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology*.
- [2] R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 395; *ibid* p. 2046
- [3] H. Chermette, *J. Comp. Chem.*, 20 (1999) 129.
- [4] F. De Proft and P. Geerlings, *Chem. Rev.*, 101 (2001) 1451.
- [5] R. Marcelin and C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.*, 158 (1914) 116.
- [6] R. Marcelin, These intitulée « Contributions a la cinétique physico-chimique », Gauthier-Villars, Paris, 1914.
- [7] IUPAC, "Glossary of terms used in physical organic chemistry", *Pure & Appl. Chem.*, 66 (1994) 1077.
- [8] IUPAC, "A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics", *Pure & Appl. Chem.*, 68 (1996) 149.
- [9] J. H. van't Hoff, « Etudes de dynamique chimique », F. Muller and Company, Amsterdam, 1884.
- [10] J. J. Hood, *Phil. Mag.*, 6 (1878) 371.
- [11] J. J. Hood, *Phil. Mag.*, 20 (1885) 323.
- [12] S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.*, 4 (1889) 226, "Selected Readings in Chemical Kinetics", M. H. Back and K. J. Laidler, *Eds. Pergamon: Oxford*, (1967) 31.
- [13] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, Fifth Edition, Prentice-Hall, (2000).
- [14] H. Eyring, "The Activated Complex in Chemical Reactions", *J. Chem. Phys.*, 3 (1935) 107.
- [15] M. G. Evans et M. Polanyi, "Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution", *Trans. Faraday Soc.*, 31 (1935) 875.
- [16] H. Eyring, "The Activated Complex and the Absolute Rate Of Chemical Reactions", *Chem. Rev.*, 17 (1935) 65.
- [17] (a) F. Jensen; *Introduction to Computational Chemistry*, first Edition, Wiley, (1999);  
(b) F. Jensen; *Introduction to Computational Chemistry*, Second Edition, Wiley, (2007).
- [18] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, "Current status of Transition-State Theory", *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 12771.
- [19] E. Wigner, "The transition state method", *Trans. Faraday Soc.*, 34 (1938) 29.
- [20] K. J. Laidler, "Theories of chemical reaction rates", McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc., 1969
- [21] Carl S. Helrich, «Modern Thermodynamics with Statistical Mechanics», Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2009).
- [22] K. Fukui, "The path of chemical reactions – The IRC approach", *Acc. Chem. Res.*, 14 (1981) 363.
- [23] C. Gonzalez et H. B. Schlegel, "Reaction path following in mass-weighted internal coordinates", *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523.
- [24] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy and W. E. Palk, *J. Chem. Phys.*, 68 (1978) 3801.
- [25] R. G. Parr and W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [26] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 7512.
- [27] R. G. Parr, L. V. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922.
- [28] P. Pérez, L. R. Domingo, M. J. Aurell and R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117.
- [29] L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras and P. Pérez, *J. Phys. Chem. A*, 106 (2002) 952.
- [30] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.
- [31] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 73 (2008) 4615 ;  
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, 865 (2008) 68.
- [32] L. R. Domingo, M. Duque-Noreña and E. Chamorro, *J. Mol. Struct.*, 895 (2009) 86.

# Chapitre III

Résultats et discussions

### III.1. Introduction

#### III.1.1. Réactions DA et IMDA

La réaction de Diels-Alder (DA) [1] est le processus au cours duquel un diène conjugué et une molécule comportant une double ou triple liaison (diénophile) interagissent pour former un cycle à six atomes comportant une insaturation, appelé cycloadduit de Diels-Alder. Le bilan de cette réaction péricyclique étant la formation de deux liaisons  $\sigma$  et la rupture de deux liaisons  $\pi$ . Depuis sa découverte en 1929, la réaction DA est restée comme l'une des méthodes les plus efficaces de la chimie organique pour la construction de cycles à six membres. On distingue deux types de réactions DA : les carbo-DA (CDA) et les hétéro-DA (HDA) comme les oxa-DA et les aza-DA (Figure 1).

Lorsque le Diène et le Diénophile sont reliés par une chaîne d'union, la cycloaddition [4+2] est dite réaction de DA intramoléculaire (IMDA). Cette réaction n'a été signalée et étudiée qu'à partir des années 1960 [2]. Les réactions IMDA se sont révélées très utiles en synthèse organique [3], pour la synthèse des composés polycycliques [4] et pour la construction de divers produits d'intérêt biologique, pharmacologique et industriel. Elles sont également utilisées comme une étape importante dans la synthèse totale des produits naturels [5].

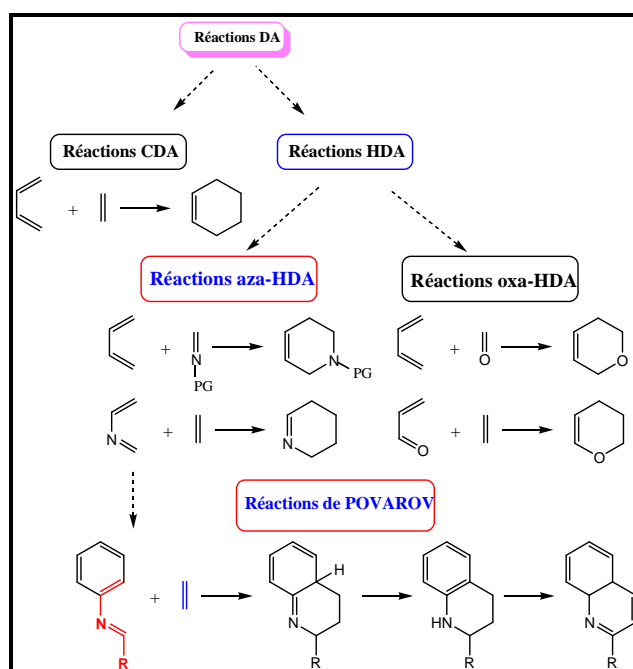


Figure 1

La première utilisation de la réaction IMDA remonte à 1963 et elle concerne la synthèse d'un produit naturel appelé  $\gamma$ -apopicropodophyllin (2) [6] (Figure 2).

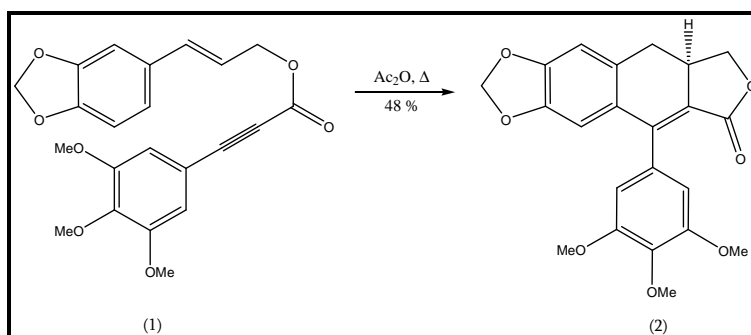


Figure 2: synthèse du  $\gamma$ -apopicropodophyllin

Selon la position d'attachement du diène **D** avec le diénophile **Dp**, deux modes de cyclisation peuvent se présenter (Figure 3):

- Si le diène et le diénophile sont attachés en C1-C6 et C2-C3, la réaction conduit au composé fusionné (*fused*).
- Si le diène et le diénophile sont attachés en C1-C3 et C2-C6, la réaction conduit au composé ponté (*bridged*)

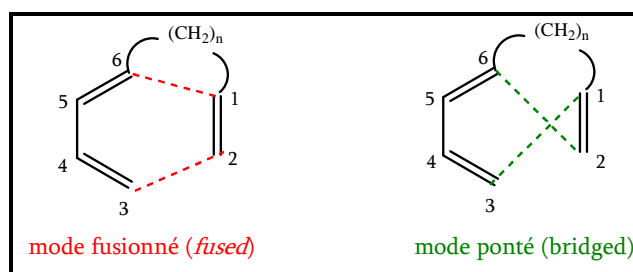


Figure 3: modes de cyclisation d'une réaction IMDA

Plusieurs travaux expérimentaux sur les réactions IMDA peuvent être trouvés dans la littérature [7-18].

### III.1.2. Réactions de Povarov (inter- et intra-moléculaire)

La réaction de Povarov [19] encore nommée réaction aza-Diels-Alder est une réaction organique décrite comme une cycloaddition formelle entre une imine aromatique et un alcène suivi par un déplacement *1,3-H*. L'imine dans cette réaction organique est le produit de réaction de condensation d'un composé de type aniline et un composé de type benzaldéhyde [20-22]. L'alcène dans cette réaction doit être riche en électrons tels que les éthers énoliques et les énamines. La quinoléine est le produit de cycloaddition de la réaction de Povarov.

Le mécanisme de la réaction de Povarov est présenté sur la figure 4. Dans la première étape, l'aniline et le benzaldéhyde réagissent pour donner une base de Schiff avec une réaction de condensation. La réaction de Povarov nécessite un acide de Lewis tel que le trifluorure de bore ( $\text{BF}_3$ ) pour activer l'imine pour une addition électrophile de l'alcène activé. Cette étape de la réaction forme un ion oxonium qui réagit ensuite avec le cycle aromatique par une substitution aromatique électrophile classique. Deux réactions d'élimination supplémentaires créent la structure cyclique de quinoléine.

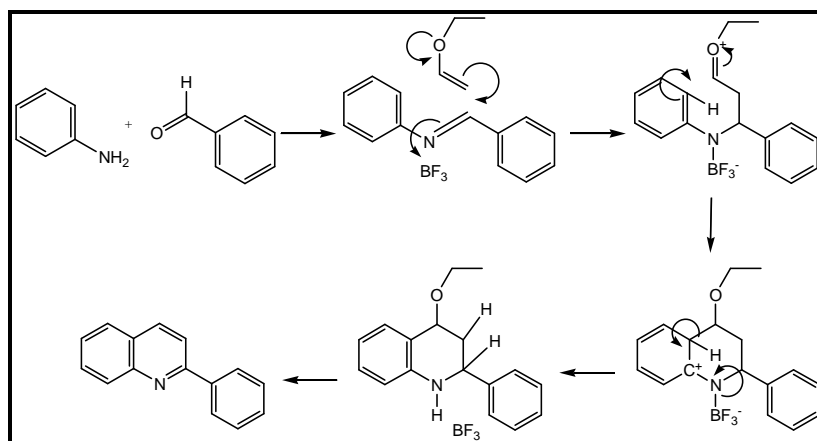
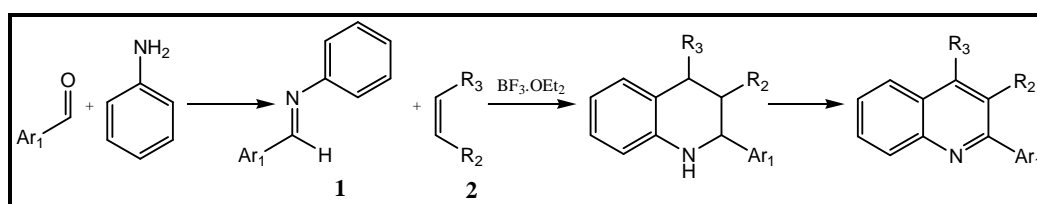


Figure 4

C'est au cours de ses travaux de thèse [23], sur l'étude de la réactivité des composés de type éthers et thioéthers vinyliques, que Povarov décrit en 1962 le premier exemple de réaction entre un éther vinylique 2 et une base de Schiff 1 du type *N*-aryl imine en présence d'un acide de Lewis  $\text{BF}_3$  (Figure 5).



**Figure 5 :** Réaction originale de Povarov

Cette réaction a lieu à température ambiante avec dégagement de la chaleur, dans des solvants tels que le diéther, le benzène et l'acétate d'éthyle.

Elle a pu être généralisée à d'autres types de nucléophiles, comme les éthers vinyliques ou les cétones [21] les thioéthers vinyliques [21,24] ainsi que les éthers vinyliques cycliques tels que le 4,5-dihydro-2-méthylfurane, le dihydropyrane [25,26] ou le cyclohex-1-ényl éther [27].

L'acide utilisé peut être  $\text{BF}_3$  aussi bien que  $\text{AlCl}_3$  ou  $\text{AlBr}_3$  [23,25] et un exemple de condensation entre une base de Schiff et un éther vinylique a également été effectué dans l'acide acétique [28], servant à la fois de solvant et de catalyseur, montrant ainsi la possibilité d'utiliser aussi bien un acide de Lewis qu'un acide de Brønsted comme catalyseur de la réaction de Povarov.

De nombreuses *N*-aryl imines ont pu être utilisées [29,30], portant différents groupes électro-donneurs ou électro-attracteurs sur la partie aromatique. Povarov et Mikhailov ont également montré que la réaction était compatible avec des *N*-aryl imines issues d'aldéhydes aliphatiques, en faisant réagir, en présence de catalyseur  $\text{BF}_3$ , différentes anilines avec des éthers vinyliques [31].

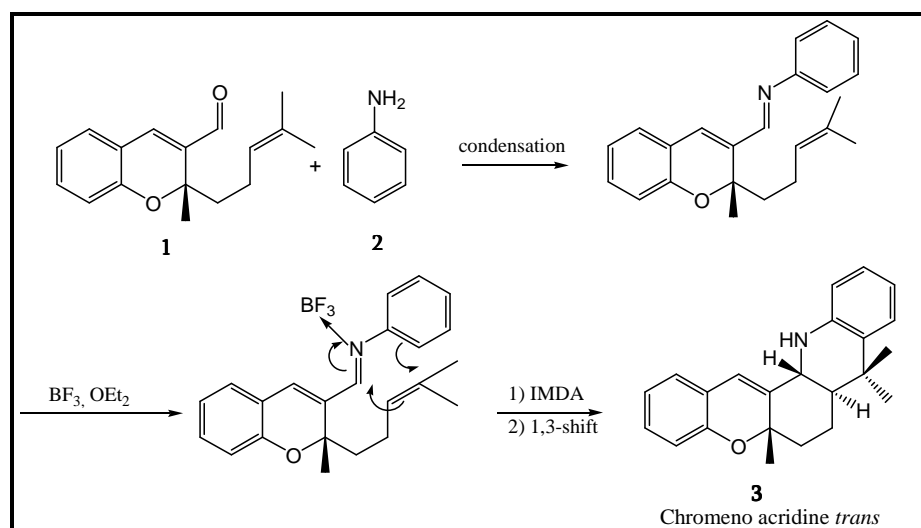
La réaction de Povarov peut s'effectuer par une voie intramoléculaire [19], nommée **IMP** (*Intra-Molecular Povarov*). Plusieurs travaux expérimentaux sur la réaction IMP peuvent être trouvés dans la littérature [19,33,34]. Par exemple, Kudale et al. [32] ont synthétisé une série d'hétérocycles pentacycliques en utilisant une réaction IMP des 3-aminocoumarins et des *O*-cinnamylsalicylaldehydes avec une préférence stéréosélective *trans*-fused. Récemment, Subba Reddy et al. [33] ont réalisé la synthèse des dérivés 5*H*-chroméno [2,3-*c*] acridines *trans*-fused à partir de l'ATCI (*Alkene Tethered Chromene Imine*).



Très peu d'études théoriques consacrées aux réactions de Povarov (inter et intramoléculaires) peuvent être trouvées dans la littérature. En 2010, Palacios et al. [34] ont étudié, en utilisant les méthodes DFT, la réaction de Povarov intermoléculaire (Aza-DA catalysée par  $\text{BF}_3$ ) entre les *N*-(3-pyridyl) imines et les éthylènes substitués comme le styrène. Cependant, le mécanisme de cette réaction n'a pas été mis en évidence par ces auteurs. En 2014, Domingo et al. [35] ont étudié théoriquement le mécanisme de la réaction de Povarov intermoléculaire des imines *N*-aryles (Diènes) avec les éthers vinyliques (Diénophiles) et ont conclu que ces réactions suivent un mécanisme en deux étapes (*stepwise*) avec la formation d'un intermédiaire zwitterionique stable.

Il est fort intéressant de noter qu'aucun travail théorique sur le mécanisme des réactions de Povarov intramoléculaire n'a été rapporté dans la littérature.

Dans ce travail, on se propose d'étudier théoriquement la réaction de Povarov intramoléculaire **IMP** catalysée par un acide de Lewis  $\text{BF}_3$  de l'ATCI conduisant aux dérivés 5*H*-chromeno[2,3-*c*]acridine [36] (Figure 6).



**Figure 6** : Réaction d'un alcène chromene-3-carboxaldehyde **1** avec l'aniline **2** donnant le (5*aS*,7*aR*,13*aR*)-5*a*,8,8-triméthyl-6,7,7*a*,8,13,13*a* hexahydro-5*aH* chromeno[2,3-*c*]acridine **3**

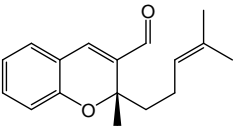
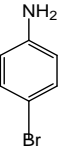
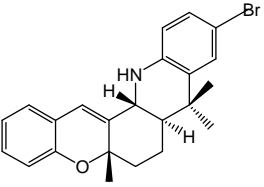
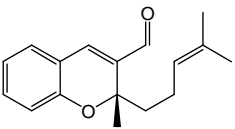
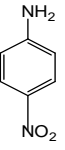
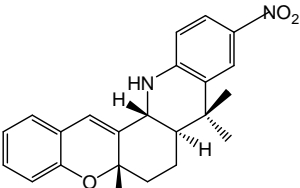
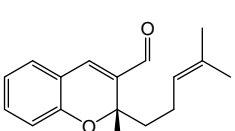
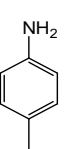
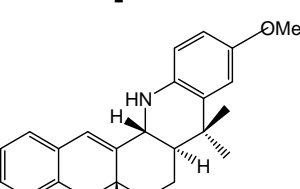
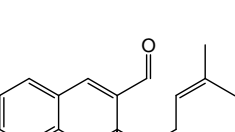
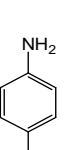
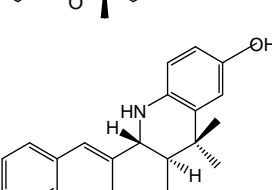
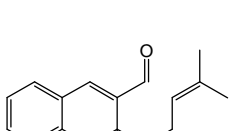
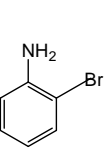
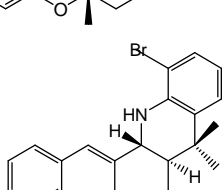
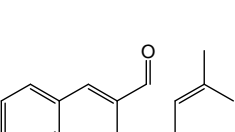
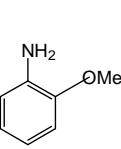
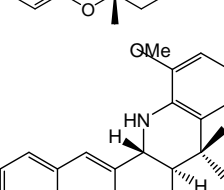
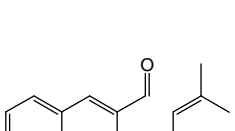
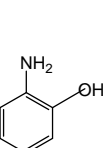
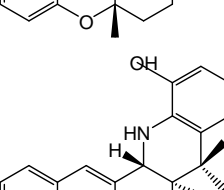
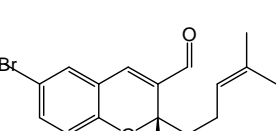
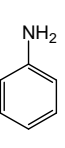
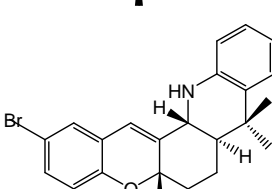
Le noyau 2*H*-chromene est un constituant important de plusieurs hétérocycles naturels biologiquement actifs. Par exemple, les dérivés 2,2-diméthylchromene sont isolés

à partir du *Propolis* qui est un composé connu depuis plus de 2000 ans et qui possède des propriétés thérapeutiques [37]. La substance *Calonolide F*, isolée à partir du *Calophyllum tesymannii*, contient également le fragment *2,2-diméthylchromene* et présente une activité anti-HIV [38] et une activité anti-hypertensive [39]. En raison des propriétés structurales importantes et de leurs activités biologiques, la synthèse de ces composés (dérivés chromene) a suscité un grand intérêt [40].

La réaction de l'alcène chromene-3-carboxaldehyde [41] **1** avec l'aniline **2** en utilisant le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se déroule dans l'acétonitrile à température ambiante pour donner le produit chromeno-acridine *trans*-**5** avec un rendement de 88% (Figure 6). Ce produit est obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *cis/trans* en favorisant l'isomère *trans*. La stéréo-sélectivité *cis/trans* a été déterminée par RMN  $^1\text{H}$ .

Expérimentalement [41], il a remarqué que l'utilisation de différents aryl amines substitués en position ortho et para et de plusieurs chromene-3-carbaldéhydes substitués par un groupement bromo (voir Tableau 1), ainsi que l'utilisation de différents acides de Lewis tels que  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{ICl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , TFA et  $\text{LiClO}_4$  ne modifie pas significativement la stéréo-sélectivité *cis/trans* observée ainsi que le rendement de la réaction. L'acétonitrile s'est avéré le meilleur choix du solvant pour le déroulement de cette réaction en comparant avec le méthanol, le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique, le dichlorométhane et le dichloroéthane.

**Tableau 1 :** Synthèse des dérivés des chromeno[2,3-c] acridines par une réaction aza-Diels-Alder intramoléculaire[41]

Réaction	Enal	Aryl amine	Produit	Rendement %	Sélectivité <i>cis/trans</i>
b				79	06:94
e				68	10:90
f				85	08:92
h				85	05:95
j				88	05:95
m				70	05:95
n				68	10:90
o				85	08:92

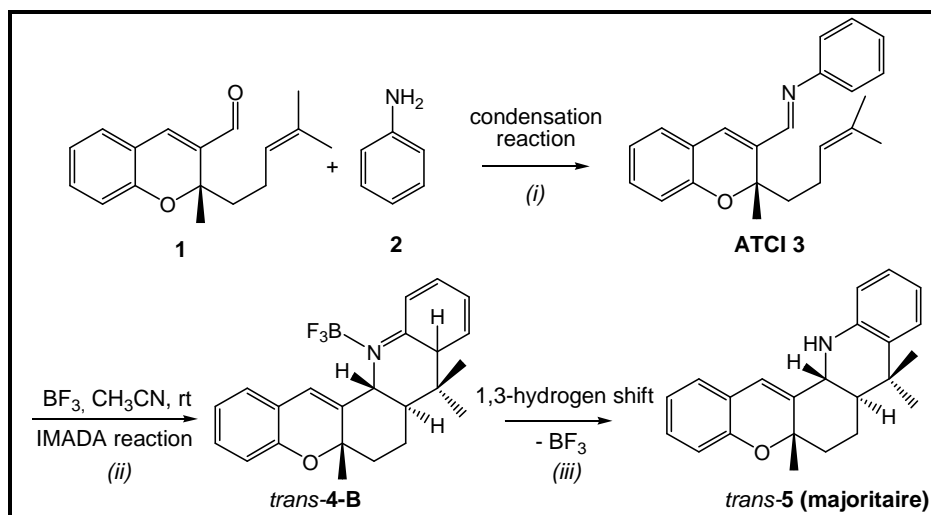
## III.2. Etude théorique de la régiosélectivité, de la stéréosélectivité et du mécanisme des réactions de Povarov intramoléculaires IMP conduisant aux dérivés 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine

### III.2.1. Introduction :

La réaction de Diels Alder (DA) est l'une des réactions de synthèse les plus efficaces en chimie organique [42,3b], en particulier dans la synthèse des carbocycles à six membres et des produits naturels [43]. La réaction intramoléculaire de Diels-Alder (IMDA), dans laquelle le diène est attaché au diénophile par une chaîne d'union, a été utilisée pour la préparation des carbocycles et des hétérocycles en une seule étape [44]. Cette réaction a été utilisée également pour la synthèse de produits naturels et de plusieurs composés d'intérêt biologique et pharmacologique [45,17].

La réaction aza-Diels-Alder (A-DA) catalysée par un acide de Lewis (LA) entre un N-aryl imine et un alcène riche en électrons suivie d'un déplacement 1,3-hydrogène (*1,3-H*) conduisant au tétrahydroquinoléine (THQ) est appelée réaction de Povarov [7-12]. Cette réaction peut également avoir lieu par une voie intramoléculaire à partir d'une seule molécule contenant un fragment imine et un fragment alcène riche en électrons reliés par une chaîne d'union [19].

Récemment, Subba Reddy et al. [33] ont rapporté expérimentalement une méthode efficace pour la synthèse des dérivés 5*H*-chromeno [2,3-*c*] acridines *trans*-fused. Ainsi, le chroméno acridine **5** a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *cis*-fused (5%) et *trans*-fused (95%) à l'aide d'une réaction multi-composantes (MC) entre l'alcène chroméno-3-carboxaldéhyde **1** et l'aniline **2**, en présence d'un catalyseur (LA) BF<sub>3</sub> et dans le solvant acétonitrile (voir Figure 7).



**Figure 7.** Réaction Multi-composantes entre l'alcène chromène-3-carboxyaldéhyde **1** et l'aniline **2**.

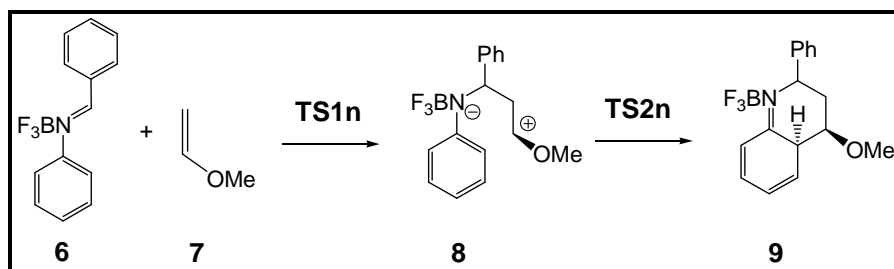
Cette réaction MC est un processus domino qui comprend trois réactions consécutives:

- une réaction de condensation entre le chromène-3-carboxyaldéhyde **1** et l'aniline **2** qui donne l'alcène chromène imine (ATCI **3**);
- une réaction aza-Diels-Alder intramoléculaire (IMADA) catalysée par  $\text{BF}_3$  de l'ATCI **3** pour donner le cycloadduit (CA) formel *trans*-**4-B**;
- un déplacement 1,3-H en *trans*-**4-B** pour donner le chroméno acridine final *trans*-**5**.

Les deux dernières étapes de cette réaction MC constituent une réaction intramoléculaire de Povarov (IMP). La réaction IMADA de l'ATCI **3** catalysée par un  $\text{BF}_3$  est la réaction déterminante de la stéréochimie du chroméno acridine final *trans*-**5**.

Très peu d'études théoriques consacrées à la réaction de Povarov peuvent être trouvés dans la littérature. Récemment, Domingo et al. [35] ont étudié théoriquement le mécanisme de la réaction de Povarov intermoléculaire des imines *N*-aryles et des éthers vinyliques. Les réactions A-DA correspondantes présentent un mécanisme en deux étapes (*stepwise*) avec la formation d'un intermédiaire zwitterionique stable **8** (Figure 8). Les énergies d'activation MPWB1K/6-311G(d,p), dans l'acétonitrile, associée à l'attaque nucléophile de l'éther vinylic **7** sur le carbone de l'imine complexé **6** via **TS1n** (9.6 kcal mol<sup>-1</sup>), a été trouvé au-dessus que celle associée à la fermeture de cycle via **TS2n** (4.9 kcal

mol<sup>-1</sup>). Cette réaction a montré une stéréosélectivité *endo* complète. **TS1n** (*endo*) est plus favorable que **TS1x** (*exo*) par une énergie de 6.3 kcal mol<sup>-1</sup> [35].



*Figure 8.*

Dans ce travail, on se propose d'étudier théoriquement la régiosélectivité, la stéréosélectivité et le mécanisme de la réaction IMP catalysée par BF<sub>3</sub> de l'ATCI 3 conduisant au chroméno acridine *trans*-5 (**Figure 9**) [33]. La réaction IMP étudiée est un processus domino qui comprend deux réactions consécutives:

*i*) une réaction Aza-Diels-Alder intramoléculaire (IMADA) catalysée par un acide de Lewis BF<sub>3</sub> d'un ATCI (*Alkene Tethered Chromene Imine*) donnant un cycloadduit [4+2] formel.

*ii*) un déplacement 1,3-hydrogène (*1,3-H*) pour obtenir le produit chroméno final.

Les différents chemins isomériques possibles régio- (*fused/bridged*) et stéréo- (*cis/trans*) associés à la réaction IMP sont illustrés dans la **figure 9**.

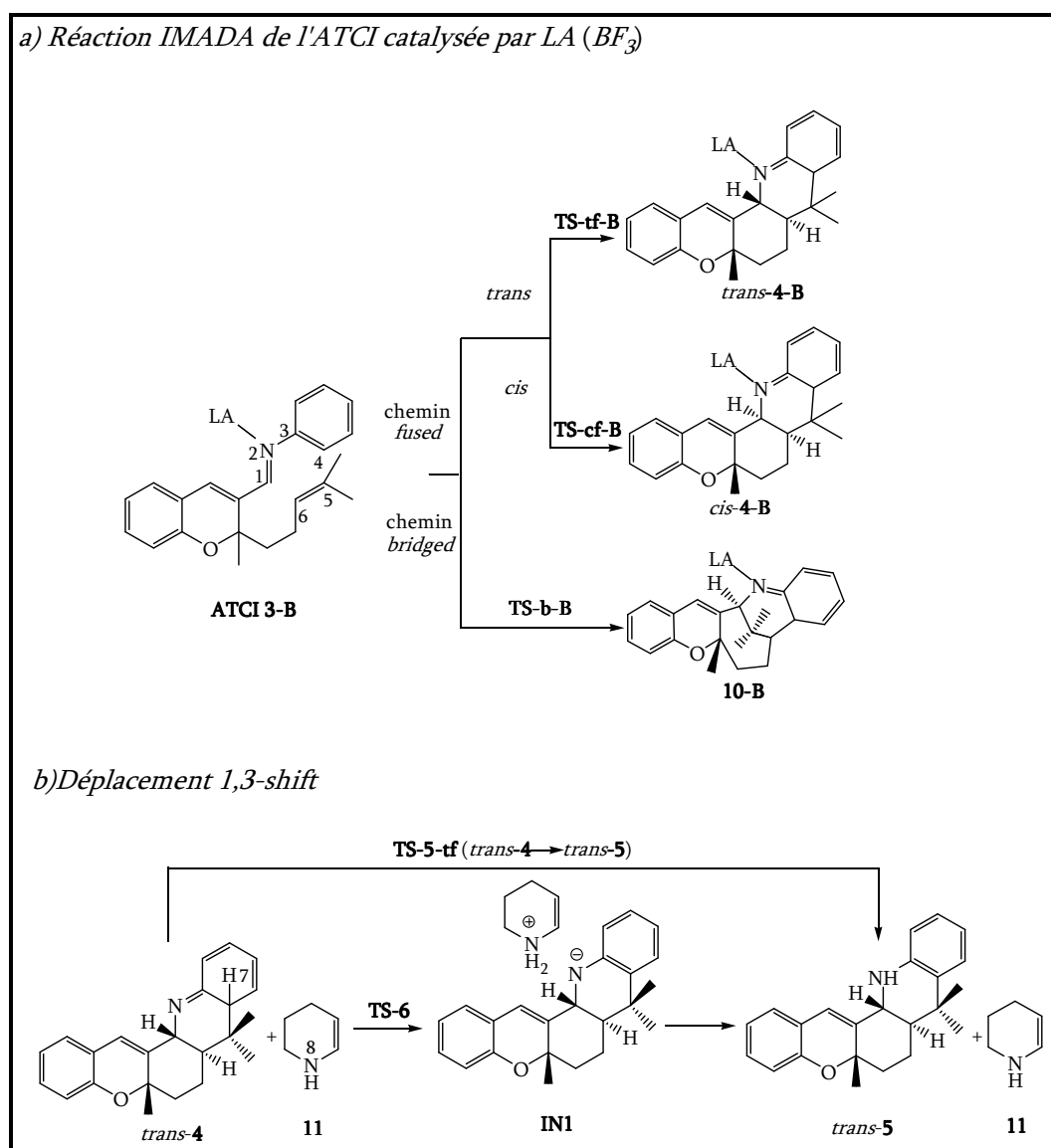


Figure 9.

### III.2.2. Méthodologie des calculs :

Les calculs quantiques ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09W [47]. L'exploration de la surface d'énergie potentielle (PES) associée à la réaction IMP de l'ATCI **3** a été effectuée en utilisant la fonctionnelle B3LYP [48] avec la base standard 6-31G(d,p) [49]. De nombreux travaux ont montré que la fonctionnelle B3LYP est assez précise pour les calculs cinétiques, bien que les énergies des réactions exothermiques sont sous-estimées [50]. Le groupe du Truhlar a récemment proposé de nouvelles fonctionnelles, comme la MPWB1K [51], qui sont plus précises pour les calculs thermochimiques. Par conséquent, cette fonctionnelle a été utilisée pour les calculs

thermochimiques ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta G$ ). Les points stationnaires ont été caractérisés par des calculs des fréquences de vibration pour vérifier que les états de transition (TSs) correspondent à une seule fréquence imaginaire. Les calculs IRC (coordonnée de réaction intrinsèque) [52] ont été effectués afin de vérifier que le TS est reliée aux deux minima (réactif et produit). Les populations électroniques, le transfert de densité électronique globale (GEDT) et les ordres de liaison (*i.e.* indices de *Wiberg* [53]), ont été calculés en utilisant l'analyse de la population naturelle (NPA) [54]. L'effet de solvant acétonitrile ( $\epsilon = 35.7$ ) a été pris en compte par un calcul B3LYP/6-31G(d,p) *single point* en utilisant le modèle de solvation SMD [55,56]. Les propriétés thermochimiques ont été calculées en se basant sur les équations de la thermodynamique statistique [57] à 298.15 K et 1 atm. Pour les calculs thermochimiques, la méthode MPWB1K/6-311G(d,p) [51] a été utilisée. Les structures électroniques de quelques points stationnaires ont été analysées en appliquant l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF),  $\eta(r)$  [58]. L'analyse ELF a été réalisée avec le programme TopMod [59] correspondants aux structures sélectionnées de l'IRC. Le programme ToPMoD [58b,58c,58e,59,60], permet le calcul de la fonction ELF l'affectation des bassins et le calcul des populations du bassin.

L'indice global d'électrophilie,  $\omega$  [61], est donné par l'expression suivante:  $\omega = \mu^2 / 2\eta$  où  $\mu$  est le potentiel chimique électronique et  $\eta$  est la dureté chimique. Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté chimique  $\eta$  peuvent être approchés en termes des énergies électroniques des orbitales moléculaires frontière de HOMO et LUMO,  $\epsilon_H$  et  $\epsilon_L$ , en utilisant les expressions  $\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L) / 2$  et  $\eta = \epsilon_L - \epsilon_H$  respectivement [62]. De plus, l'indice de nucléophilie globale est définie [63,64] comme  $N = \epsilon_H - \epsilon_{H(TCE)}$  où  $\epsilon_H$  est l'énergie HOMO du nucléophile et  $\epsilon_{H(TCE)}$  est l'énergie HOMO de tétracyanoéthylène (TCE) pris comme référence.



### III.2.3. Résultats et discussion :

L'étude théorique de la réaction IMP (voir [figure 9](#)) a été divisée en quatre parties:

- i) Exploration complète de la surface d'énergie potentielle (PES) de la réaction IMP (IMADA + *1,3-H*) de l'ATCI **3-B** conduisant au *trans-5*.
- ii) Analyse topologique ELF de certains points sélectionnés le long de la courbe IRC de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B** avec le programme TopMod afin de comprendre le processus de formation des deux nouvelles liaisons C-C et la nature du mécanisme.
- iii) Analyse des indices de réactivité des réactifs ATCIs **3** et **3-B** pour expliquer l'effet du catalyseur BF<sub>3</sub> sur la polarité de la réaction IMADA (1<sup>ère</sup> étape de la réaction IMP).
- iv) Analyse de l'effet de substituants sur la stéréosélectivité *cis/trans* des réactions IMADA.

#### i) Etude du mécanisme de la réaction IMP de l'ATCI **3-B** formant le *trans-5*.

La réaction IMP de l'ATCI **3-B** formant le *trans-5* est un processus Domino qui comprend deux réactions consécutives: (*a*) une réaction IMADA catalysée par un LA de l'ATCI **3** pour donner le CA formel [4+2] *trans-4*; et (*b*) un déplacement *1,3-H* du *trans-4* pour donner le chromeno acridine final *trans-5*.

##### *a. Réaction IMADA pour donner le trans-4*

En raison de l'asymétrie de l'ATCI **3-B**, trois chemins réactionnels compétitifs de l'approche de la double liaison C5-C6 de l'atome de carbone C1 lié à l'imine sont possibles dans cette réaction IMADA. La formation des différents cycloadduits CAs formels [4+2] dépend de deux chemins régioisomères « fused » et « bridged » et de deux approches stéréoisomériques *cis* et *trans* pour le chemin « fused » ([Figure 9a](#)). On note que le chemin « bridged » n'est pas stéréosélectif, en raison de la présence de deux groupements méthyles identiques sur l'atome C5 de ATCI **3-B** (voir la [Figure 9a](#)).

Les résultats expérimentaux [33] indiquent que la réaction IMADA associée à cette IMP présente une sélectivité *trans* très élevée par rapport à *cis* (Voir [Tableau 1](#)), et une régiosélectivité « fused » complète avec la formation de l'isomère *trans*-fused comme

produit majoritaire (Figure 7). On note que le déplacement *1,3-H* qui suit la réaction IMADA ne modifie pas la stéréochimie *trans* du chromeno acridine final *trans-5* (Figure 7).

Afin d'expliquer la régio- et la stéréosélectivité observées expérimentalement, nous avons élaboré et analysé tous les chemins réactionnels possibles, à savoir, le *trans*-fused (chemin 1), le *cis*-fused (chemin 2) et le « bridged » (chemin 3) associées aux réactions IMADA non-catalysée et catalysée (voir Figure 7).

### a.1. Réaction IMADA non-catalysée

Les énergies B3LYP/6-31G(d,p) en phase gazeuse des points stationnaires (réactif **3**, états de transition **TS-tf**, **TS-cf**, et **TS-b** et produits *trans-4*, *cis-4* et **10**) correspondants à la réaction IMADA non catalysée (Figure 9 sans catalyseur) sont données dans le tableau 2. L'analyse de ces points stationnaires montre que cette réaction IMADA suit un mécanisme en une seule étape et aucun intermédiaire réactionnel stable n'a été localisé.

**Tableau 2** : Energies B3LYP/6-31G(d,p) totales (E en u.a.) et énergies relatives ( $\Delta E$  en kcal mol<sup>-1</sup>) en phase gazeuse des points stationnaires pour les différents chemins réactionnels de la réaction IMADA de l'ATCI **3**.

Réaction IMADA non-catalysée		
	E	$\Delta E^a$
<b>3</b>	-1021.486188	
<b>TS-tf</b>	-1021.430982	34.6
<b>TS-cf</b>	-1021.430246	35.1
<b>TS-b</b>	-1021.382279	65.2
<i>trans-4</i>	-1021.478530	4.8
<i>cis-4</i>	-1021.476399	6.1
<b>10</b>	-1021.391336	59.5

<sup>a</sup> par rapport au réactif ATCI **3**

Le tableau 2 montre que **TS-tf** est le plus bas. En effet, il est localisé à 34.6 kcal mol<sup>-1</sup> au-dessus du réactif. **TS-cf** et **TS-b** sont localisés plus haut que **TS-tf**. Par conséquent, le chemin *trans*-fused est favorisé par 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> par rapport au *cis*-fused, et par 30.6 kcal mol<sup>-1</sup> par rapport le chemin *bridged*. La barrière très élevée, 65.2 kcal mol<sup>-1</sup>, correspondant au chemin *bridged*, peut être expliquée par la grande tension de cycle

existant dans la structure du TS-bridged, ce qui empêche la formation du cycloadduit **10**. Par conséquent, le chemin « *bridged* » est trouvée très défavorable (Figure 10).

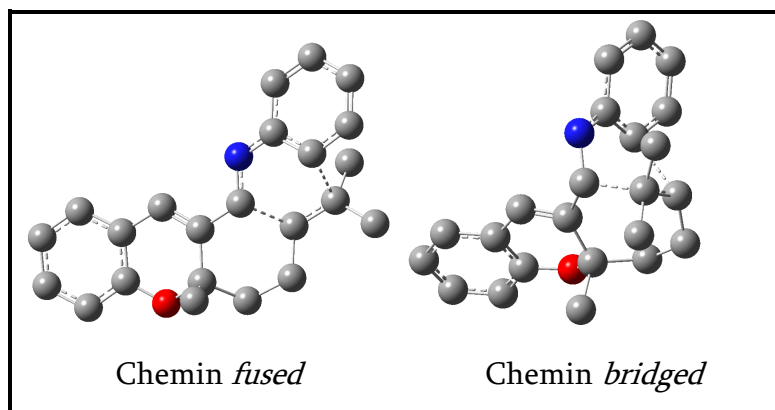


Figure 10.

### a.2. Réaction IMADA catalysée avec l'acide de Lewis BF<sub>3</sub>

Les énergies B3LYP/6-31G(d,p) en présence du catalyseur BF<sub>3</sub> des points stationnaires (réactif **3-B**, états de transition **TS-tf-B**, **TS-cf-B**, et **TS-b-B** et produits *trans*-**4-B**, *cis*-**4-B** et **10-B**) correspondants à la réaction IMADA catalysée (Figure 9a) sont données dans le tableau 3. On remarque que l'inclusion du catalyseur BF<sub>3</sub> fait diminuer les énergies d'activation de la phase gazeuse à 30.4, 35.9 et 52.8 kcal mol<sup>-1</sup> pour **TS-tf-B**, **TS-cf-B**, et **TS-b-B**, respectivement (voir le tableau 3); ce qui indique que cette réaction IMADA est accélérée par le catalyseur BF<sub>3</sub>. On note que le chemin « *trans*-fused » est plus favorisé par 5.5 kcal mol<sup>-1</sup> que le chemin *cis*-fused en accord avec les résultats expérimentaux [33]. Il est fort intéressant de noter et que le chemin *bridged* est toujours défavorisé.

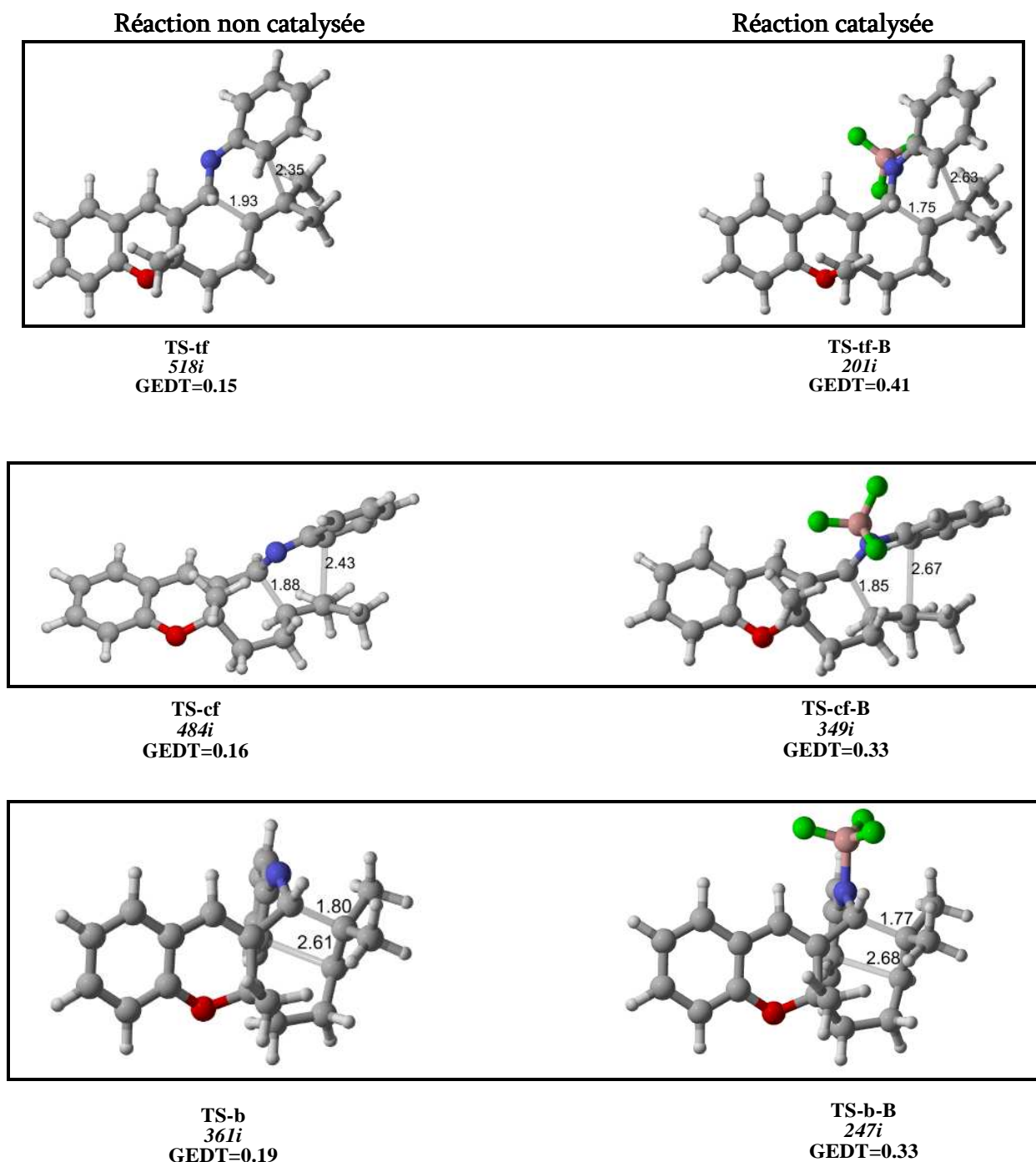
**Tableau 3:** Energies B3LYP/6-31G(d,p) totales (E en u.a.) et relatives ( $\Delta E$  en kcal mol<sup>-1</sup>) en présence du catalyseur BF<sub>3</sub> et des différents chemins réactionnels de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B**.

	Réaction IMADA catalysée	
	E	$\Delta E^a$
<b>3-B</b>	-1346.069196	
<b>TS-tf-B</b>	-1346.020772	30.4
<b>TS-cf-B</b>	-1346.011914	35.9
<b>TS-b-B</b>	-1345.984982	52.8
<i>trans</i> - <b>4-B</b>	-1346.065708	2.2
<i>cis</i> - <b>4-B</b>	-1346.065034	7.6
<b>10-B</b>	-1345.986425	51.9

<sup>a</sup> par rapport au réactif ATCI **3-B**

### a.3. Analyse des géométries des TSs des réactions IMADA non-catalysées et catalysées

Les géométries des TSs associés aux réactions IMADA non catalysées et catalysées par  $\text{BF}_3$  ainsi que les longueurs des deux liaisons formées sont données dans la [figure 11](#).



**Figure 11 :** Géométries des états de transition au niveau B3LYP/6-31G(d,p) des chemins *trans*-fused, *cis*-fused et bridged des réactions IMADA de l'ATCI en absence et en présence du catalyseur  $\text{BF}_3$ . Les longueurs de liaisons sont données en Å, les fréquences imaginaires en  $\text{cm}^{-1}$  et le transfert de charge GEDT en e.

### *Analyse des longueurs de liaisons*

Pour la réaction non catalysée, les longueurs des deux liaisons formées C-C sont 1.932 (C1-C6) et 2.354 (C4-C5) Å au **TS-tf**, 1.882 (C1-C6) et 2.426 (C4-C5) Å au **TS-cf**, et 1.795 (C1-C5) et 2.609 (C4-C6) Å au **TS-b**. Pour la réaction catalysée, ces longueurs sont 1.746 (C1-C6) et 2.629 (C4-C5) Å au **TS-tf-B**, 1.853 (C1-C6) et 2.667 (C4-C5) Å au **TS-cf-B** et 1.765 (C1-C5) et 2.683 (C4-C6) Å au **TS-b-B**.

On note que, pour le chemin *fused*, les longueurs des deux liaisons C1-C6 et C4-C5 sont différentes indiquant que le processus de formation de ces liaisons est asynchrone. De plus, la formation de la liaison C1-C6 est plus avancée par rapport à C4-C5. La liaison C1-C6 a lieu entre le carbone le plus électrophile de l'imine C1 et le carbone le plus nucléophile C6 de ATCI **3**. D'autre part, la coordination du catalyseur BF<sub>3</sub> à l'atome d'azote d'imine fait augmenter l'asynchronicité de la réaction.

L'excès d'asynchronicité des réactions de cycloaddition peut être mesuré par la différence entre les longueurs des deux liaisons simples qui sont formées, qui est,

$\Delta d = |d(C4-C5) - d(C1-C6)|$  pour le chemin *fused* et  $\Delta d = |d(C4-C6) - d(C1-C5)|$  pour le chemin *bridged*. Les valeurs  $\Delta d$ , pour la réaction non catalysée sont 0.42, 0.54 et 0.81 Å pour **TS-tf**, **TS-cf**, et **TS-b**, respectivement, indiquant que le **TS-tf** le plus favorable, est le moins asynchrone. Les valeurs  $\Delta d$  pour la réaction catalysée sont 0.88, 0.81 et 0.91 Å au **TS-tf-B**, **T-cf-B**, et **TS-b-B**, respectivement. L'inclusion du catalyseur LA BF<sub>3</sub> fait augmenter considérablement l'asynchronicité de ces réactions IMADA. On note que l'asynchronicité élevée trouvée aux TS *bridged* (**TS-b** et **TS-b-B**) est une conséquence de la tension de la chaîne d'union formée au TSs *bridged* correspondant et non pas à la nature électronique des réactions de cycloaddition.

### *Analyse des ordres de liaisons (indices de Wiberg)*

Pour les TSs associés aux chemins *fused*, les valeurs des ordres de liaisons (BO) [53] des deux liaisons formées sont: 0.55 (C1-C6) et 0.30 (C4-C5) de **TS-tf**, 0.72 (C1-C6) et 0.19 (C4-C5) de **TS-tf-B**, 0.59 (C1-C6) et 0.28 (C4-C5) de **TS-cf**, 0.61 (C1-C6) et 0.15 (C4-C5) de **TS-cf-B**. Par conséquent, dans tous les TSs *fused*, la formation de la liaison C1-C6 est plus avancée que C4-C5. On remarque également que l'inclusion du BF<sub>3</sub> favorise davantage la

formation de la liaison C1-C6 et il fait augmenter l'asynchronicité du processus de cyclisation (formation des deux nouvelles liaisons  $\sigma$ ).

Pour les TSs associés aux chemins *bridged*, les valeurs de BO sont les suivantes: 0.68 (C1-C5) et 0.27 (C4-C6) pour **TS-b** et 0.71 (C1-C5) et 0.22 (C4-C6) pour **TS-b-B**. On constate que C1-C5 est plus avancée que C4-C6 et que BF<sub>3</sub> fait augmenter légèrement l'asynchronicité du processus de cyclisation *bridged* qui est défavorisé cinétiquement et thermodynamiquement (Voir [Tableaux 2-3](#)).

#### a.4. Analyse de la polarité des réactions IMADA non-catalysée et catalysée

La polarité des réactions IMADA a été analysée en calculant le transfert de charge GEDT (Global Electron Density Transfer) [65] aux TSs entre les deux fragments Diène et Diénophile impliqués dans la cycloaddition intramoléculaire. Les charges atomiques ont été calculées avec l'analyse NPA (Natural Population Analysis) (NPA) [54]. Il s'avère que, pour les TS *fused*, le flux électronique a lieu du diénophile (fragment éthylène) vers le diène (fragment 2-azadiène). Pour le processus non-catalysé, les valeurs GEDT sont 0.15e pour **TS-tf**, 0.16e pour **TS-cf**. Pour le processus catalysé, les GEDT sont 0.41e au **TS-tf-B** et 0.33e au **TS-cf-B**. On remarque que les TS catalysés sont nettement plus polaires que les TS non-catalysés. Par conséquent, on peut conclure, que l'augmentation de la polarité de ces réactions IMADA est due à l'acide de Lewis BF<sub>3</sub>. Cet accroissement de la polarité a pour conséquence la réduction de l'énergie d'activation et l'accélération de ces réactions [65].

#### b. Déplacement 1,3-H (1,3-H shift) pour donner le chromeno acridine final *trans-5*

La deuxième réaction de ce processus en chaîne est un déplacement 1,3-H formel, permettant la conversion du composé *trans-4* (non isolé) au tautomère le plus stable thermodynamiquement *trans-5* (isolé), dans lequel le cycle aromatique est régénéré. Plusieurs études théoriques ont montré que le processus intramoléculaire est très défavorable en raison de la formation d'un TS très tendue à quatre chaînons [66]. Le TS associé au déplacement intramoléculaire 1,3-H du cycloadduit formel *trans-4* au produit final *trans-5* via **TS-5-tf** ([Figure 9b](#)), présente une énergie d'activation très élevée, 78.0 kcal mol<sup>-1</sup> (voir le [tableau 4](#)) excluant le passage 1,3-H direct. La formation du produit

final THQ, *trans*-5 à partir du *trans*-4 est fortement exothermique, -29.8 kcal mol<sup>-1</sup>. Nous notons que le produit *trans*-5 est trouvé plus stable de 0,7 kcal mol<sup>-1</sup> que le produit correspondant *cis*-5.

En raison du caractère acide de l'hydrogène impliqué dans la tautomérisation, ce processus peut être favorisé par toute espèce basique présente dans la réaction [67]. Pour modéliser le processus intramoléculaire, nous avons sélectionné l'énamine cyclique **11** (voir Figure 3b), qui va reproduire le caractère basique de chromeno [2,3-c] acridine *trans*-4. Le TS associé à l'abstraction du proton à partir de *trans*-4 par l'énamine basique **11**, via **TS-6**, a été trouvé 10.7 kcal mol<sup>-1</sup> (voir le tableau 4) en haut du complexe lié par l'hydrogène le *trans*-4 + **11**; et la formation de l'intermédiaire zwitterionique **IN1** étant endothermique de 10.6 kcal mol<sup>-1</sup>. L'étape suivante de ce processus *stepwise* est la cession du proton présent dans le cation d'ammonium **11** à l'atome d'azote N du *trans*-4. Ce processus acide/base ne présente aucune barrière énergétique appréciable. En effet, lorsque les deux espèces ioniques sont rapprochés, le processus de transfert de proton pour donner le *trans*-5 + **11** se déroule facilement et rapidement.

**Tableau 4:** Energies B3LYP/6-31G(d,p) totales (E en u.a.) et relatives ( $\Delta E$  en kcal mol<sup>-1</sup>) du déplacement *1,3-H*.

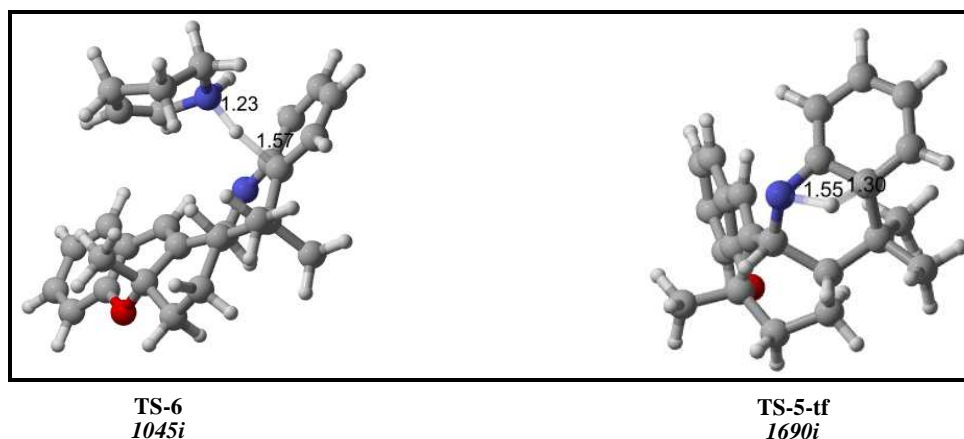
Déplacement <i>1,3-H</i>		
	E	$\Delta E$
<i>trans</i> -4+ <b>11</b>	-1272.152041	
<b>TS-6</b>	-1272.134988	10.7 <sup>a</sup>
<b>IN1</b>	-1272.135132	10.6 <sup>a</sup>
<i>trans</i> -5+ <b>11</b>	-1272.192387	-25.3 <sup>a</sup>
<i>trans</i> -4	-1021.478530	
<i>cis</i> -4	-1021.476399	
<b>TS-5-tf</b>	-1021.354303	78.0 <sup>b</sup>
<i>trans</i> -5	-1021.525991	-29.8 <sup>b</sup>
<i>cis</i> -5	-1021.522845	-29.1 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> par rapport au complexe *trans*-4+**11**

<sup>b</sup> par rapport au *trans*-4

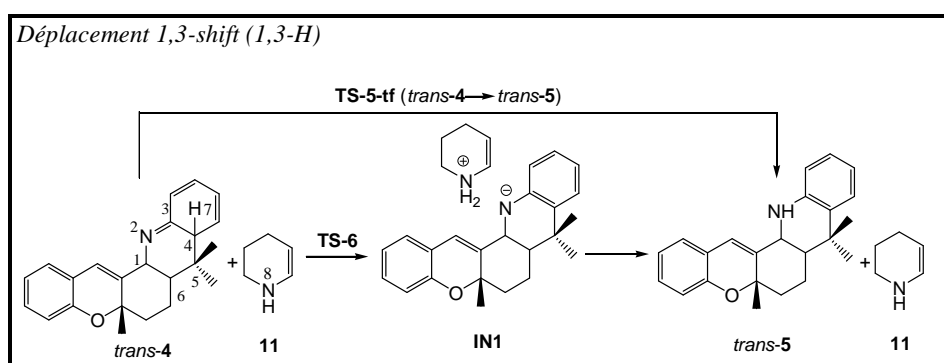
<sup>c</sup> par rapport au *cis*-4

Les géométries du **TS-5-tf** et **TS-6** impliqué dans le déplacement intra- et intermoléculaire *1,3-H* sont donnés dans la figure 12.



**Figure 12:** Les états de transition au niveau B3LYP/6-31G(d,p) du déplacement  $1,3-H$  pour le processus IMADA domino. Longueurs de liaisons sont données en Å et les fréquences imaginaires en  $\text{cm}^{-1}$ .

Au **TS-5-tf**, associé au déplacement intramoléculaire  $1,3-H$  direct, les longueurs des liaisons C4-H7 (rompue) et N2-H7 (formée) sont 1.296 et 1.551 Å, respectivement. Au **TS-5-tf** à quatre chaînons défavorisé, la liaison C4-H7 rompue est plus avancée que la liaison N2-H7 formée. Au **TS-6**, associé à la première étape du déplacement intermoléculaire  $1,3-H$ , la longueur de la liaison C4-H7 rompue est 1.569 Å, tandis que la longueur de la liaison H7-N8 formée est 1.234 Å (**Figure 13** pour la numérotation des atomes).



**Figure 13.**

### c. Calculs thermochimiques

Les calculs thermochimiques pour les deux chemins *fused* (*cis/trans*), associés à la réaction IMP catalysée par un LA dans l'acétonitrile, ont été effectués au niveau MPWB1K/6-311G(d,p) en utilisant les géométries optimisées en phase gazeuse avec MPWB1K/6-31G(d,p) (indiquées dans le [tableau 5](#)).



**Tableau 5:** Energies totales (E en u.a.) au niveau **MPWB1K/6-31G(d,p)** et énergies relatives ( $\Delta E$  en kcal mol<sup>-1</sup>) en présence du catalyseur BF<sub>3</sub> des points stationnaires des chemins stéréoisomériques *trans* et *cis* de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B** et du déplacement *1,3-H* pour le chemin favorisé *trans*.

	Réaction IMADA		Déplacement 1,3-H		
	E	$\Delta E^a$	E	$\Delta E$	
<b>3-B</b>	-1345.460306		<i>trans-4+11</i>	-1271.534301	
<b>TS-tf-B</b>	-1345.419862	25.4	<b>TS-6</b>	-1271.497047	23.4 <sup>b</sup>
<b>TS-cf-B</b>	-1345.418785	26.1	<b>IN1</b>	-1271.506761	17.3 <sup>b</sup>
<b>TS-b-B</b>	-1345.388107	45.3	<i>trans-5+11</i>	-1271.580025	-28.7 <sup>b</sup>
<i>trans-4-B</i>	-1345.468388	-5.1	<b>TS-5-tf</b>	-1021.045397	74.7 <sup>c</sup>
<i>cis-4-B</i>	-1345.481828	-13.5	<i>trans-5</i>	-1021.238425	-46.4 <sup>c</sup>
<b>10-B</b>	-1345.406934	33.5			

<sup>a</sup> par rapport au réactif ATCI **3-B**

<sup>b</sup> par rapport au complexe *trans-4+11*

<sup>c</sup> par rapport au *trans-4*

Les enthalpies relatives, les entropies et les énergies libres de Gibbs sont résumés dans le [tableau 6](#).

**Tableau 6:** Enthalpies totales **MPWB1K/6-31G(d,p)** et enthalpies relatives (H en u.a. et  $\Delta H$  en kcal mol<sup>-1</sup>), entropies (S en kcal K<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup> et  $\Delta S$  en kcal K<sup>-1</sup>mol<sup>-1</sup>), énergies libres de Gibbs (G en u.a. et  $\Delta G$  en kcal mol<sup>-1</sup>) calculées à 25.0 °C et à 1.0 atm, dans l'acétonitrile, des points stationnaires des chemins stéréoisomériques *trans* et *cis* de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B** et du déplacement *1,3-H* du chemin favorisé *trans*.

	H	$\Delta H$	S	$\Delta S$	G	$\Delta G$
Réaction IMADA						
<b>3-B</b>	-1345.010649		164.259		-1345.088694	
<b>TS-tf-B</b>	-1344.984398	16.5 <sup>a</sup>	154.965	-9.3 <sup>a</sup>	-1345.058027	19.2 <sup>a</sup>
<b>TS-cf-B</b>	-1344.972883	23.7 <sup>a</sup>	155.625	-8.6 <sup>a</sup>	-1345.046826	26.3 <sup>a</sup>
<i>trans-4-B</i>	-1345.033875	-14.6 <sup>a</sup>	153.413	-10.8 <sup>a</sup>	-1345.107567	-11.8 <sup>a</sup>
<i>cis-4-B</i>	-1345.024724	-8.8 <sup>a</sup>	152.79	-11.5 <sup>a</sup>	-1345.097320	-5.4 <sup>a</sup>
Déplacement <i>1,3-H</i>						
<i>trans-4+11</i>	-1270.955899		171.286		-1271.037283	
<b>TS-6</b>	-1270.932596	14.6 <sup>b</sup>	164.838	-6.4 <sup>b</sup>	-1271.010916	16.5 <sup>b</sup>
<b>IN1</b>	-1270.935898	12.6 <sup>b</sup>	162.456	-8.8 <sup>b</sup>	-1271.013086	15.2 <sup>b</sup>
<i>trans-5+11</i>	-1271.000141	-27.8 <sup>b</sup>	170.705	-0.6 <sup>b</sup>	-1271.081248	-27.6 <sup>b</sup>
<i>trans-4</i>	-1020.541188		143.653		-1020.608017	
<b>TS-5-tf</b>	-1020.417876	77.4 <sup>c</sup>	142.618	-1.0 <sup>c</sup>	-1020.485638	76.8 <sup>c</sup>
<i>trans-5</i>	-1020.586199	-28.2 <sup>c</sup>	147.497	3.8 <sup>c</sup>	-1020.656279	-30.3 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Par rapport au réactif ATCI **3-B**

<sup>b</sup> Par rapport au complexe *trans-4+11*

<sup>c</sup> Par rapport au *trans-4*

L'enthalpie d'activation associée à la formation du *trans-4-B* via **TS-tf-B** est de 16.5 kcal mol<sup>-1</sup>. L'enthalpie d'activation de cette réaction IMADA catalysée par un LA est

plus élevée de  $5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  que celle associée à l'attaque nucléophile de l'éther de vinyle ER **7** sur le carbone d'imine du complexe LA **6** [35], qui lui correspond une énergie de  $11.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  (voir Figure 8).

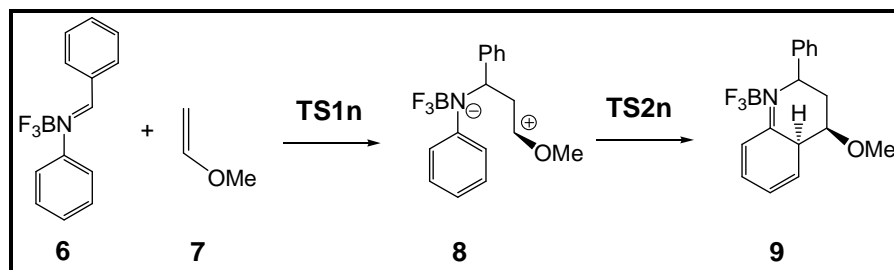


Figure 8.

Ce comportement peut être lié au caractère plus nucléophile de l'éther vinyle ER **7** que celui de l'alcène de l'ATCI **3**. Lorsque la contribution du facteur entropique ( $-T\Delta S$ ) est ajoutée à la contribution enthalpique ( $\Delta H$ ), l'énergie libre d'activation ( $\Delta G$ ) augmente à  $19.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Cette valeur d'énergie libre ( $19.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) est plus faible que celle associée à l'attaque nucléophile de l'éther vinyle ER **7** sur l'atome de carbone d'imine du complexe LA **6** [35],  $28.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Ceci est dû à l'entropie d'activation défavorable pour le processus intermoléculaire, en comparant avec les réactions IMADA pour lesquelles l'effet entropique est minime.

L'énergie d'activation libre de Gibbs associée à la formation de cycloadduit CA *trans*-fused, le *trans*-**4-B** via **TS-tf-B** est de  $7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  plus faible en énergie que celle associée à la formation de CA *cis*-fused, le *cis*-**4-B**, indiquant que l'approche *trans*-fused est plus favorisée cinétiquement que l'approche *cis*-fused. Il est intéressant de noter également que pour la formation des CAs formels [4+2], le *trans*-**4-B** est plus exothermique que le *cis*-**4-B** par  $6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Cette analyse thermochimique montre que malgré le fait que l'enthalpie d'activation associée avec la formation de *trans*-**4-B** est supérieure à celle qui est associée à la réaction intermoléculaire A-DA de l'éther vinyle ER **7**, le mode intramoléculaire impliqué dans la formation de *trans*-**4-B**, qui ne présente pas une entropie d'activation appréciable, qui rend la réaction IMP possible.

**ii) Analyse topologique ELF :**

L'analyse topologique ELF des populations électroniques et des liaisons le long d'un chemin réactionnel est une méthode efficace pour établir le mécanisme moléculaire d'une réaction [68]. L'analyse de la densité électronique, ELF fournit des bassins qui sont les domaines dont la probabilité de trouver une paire d'électrons est maximale. Les bassins sont classés comme bassins de cœur et de valence. Ces derniers sont caractérisés par l'ordre synaptique, à savoir le nombre de couches de valence atomiques dans lequel ils participent [58e]. Ainsi, il y a des bassins monosynaptiques, disynaptiques et ainsi de suite. Les bassins monosynaptiques, notés  $V(A)$ , correspondent à des paires libres ou des régions non-liées, tandis que les bassins disynaptiques, notés  $V(A,B)$ , relient le centre des deux noyaux A et B et, par conséquent, correspondent à une région de liaison entre A et B. Cette description reprend le modèle de liaison de Lewis, donnant une représentation graphique efficace du système moléculaire et elle offre un accès direct à la compréhension chimique. Une analyse quantitative est effectuée par l'intégration de la densité électronique  $\rho(r)$  dans le volume du bassin  $\Omega$  ELF. La population du bassin intégré ( $N_i$ ) du bassin donné  $i$  est calculée par  $N_i = \int \rho(r) dr$ . Suivant la population du bassin  $N_i$  le long d'une trajectoire théorique est une technique utile qui permet d'identifier les flux spécifiques de la charge électronique produisant une réaction chimique et fournit une caractérisation rationnelle des concepts chimiques tels que le processus de formation ou rupture des liaisons et l'obtention de nouvelles informations sur le mécanisme de la réaction.

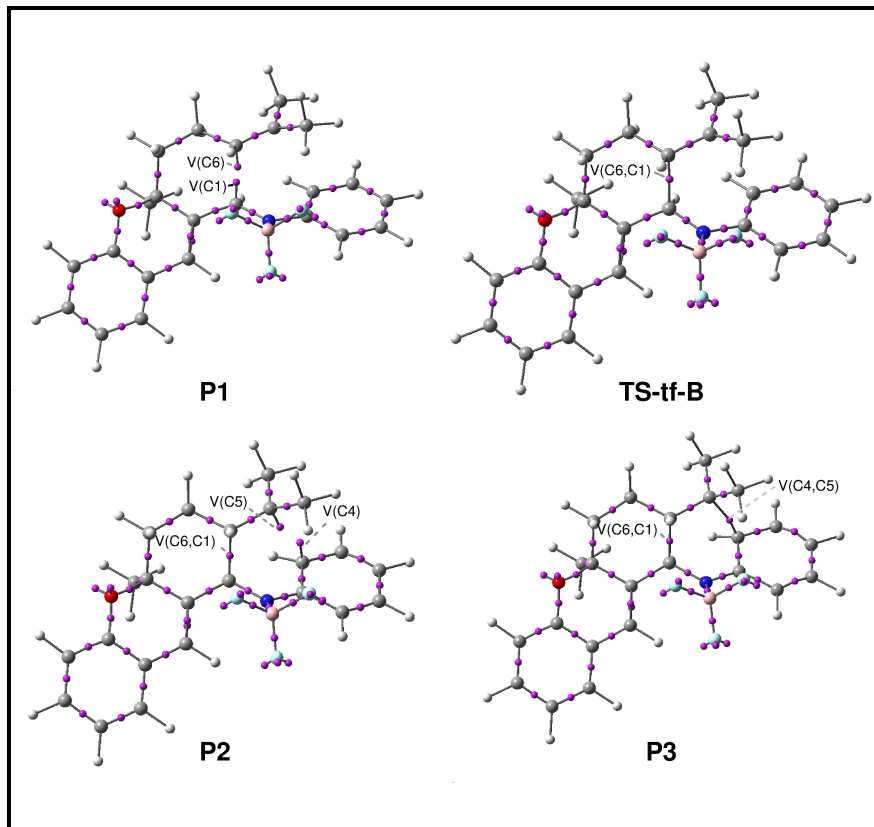
L'analyse topologique ELF pour un certain nombre de réactions organiques a montré qu'une liaison C-C commence dans la gamme de courte distance de 1.9 à 2.0 Å par la fusion de deux bassins monosynaptiques,  $V(C_x)$  et  $V(C_y)$ , dans un nouveau bassin disynaptique  $V(C_x, C_y)$  associée à la formation de la nouvelle liaison simple Cx-Cy [69]. Les atomes de carbone Cx et Cy caractérisés par la présence des bassins monosynaptiques,  $V(C_x)$  et  $V(C_y)$  sont appelés centres pseudoradicaux [70].

Afin de comprendre le mécanisme moléculaire de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B** conduisant au produit formel *trans*-**4-B**, une analyse topologique ELF de la fonction d'onde avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d,p) (tableau 7).

**Tableau 7:** Les populations  $N$  des bassins de valence (en  $e$ ) calculées avec ELF pour quelques points associés à la formation des liaisons C1-C6 et C4-C5 le long de la réaction IMADA de l'ATCI **3-B**. Les distances sont données en Å.

	<b>3-B</b> (Réactif)	<b>P1</b>	<b>TS-tf-B</b> (E. transition)	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<i>trans</i> - <b>4-B</b> (produit)
d(C1-C6)	3.284	1.963	1.746	1.643	1.584	1.557
d(C4-C5)	4.017	2.758	2.630	2.395	2.054	1.611
V(C1,N2) D	2.96	2.17	1.94	1.86	1.83	1.78
V(N2,C3) D	1.96	2.03	2.15	2.32	2.56	2.80
V(C3,C4) D	2.91	2.84	2.89	2.53	2.30	2.13
V(C5,C6) Dp	1.85	2.78	2.49	2.29	2.09	1.95
V'(C5,C6) Dp	1.81	-	-	-	-	-
V(C1)	-	0.51	-	-	-	-
V(C6)	-	0.36	-	-	-	-
<b>V(C1,C6) nouvelle</b>	-	-	<b>1.39</b>	<b>1.64</b>	<b>1.79</b>	<b>1.88</b>
V(C4)	-	-	-	0.41	-	-
V(C5)	-	-	-	0.14	-	-
<b>V(C4,C5) nouvelle</b>	-	-	-	-	<b>1.22</b>	<b>1.78</b>

Les positions attractrices ELF et la numérotation des atomes pour les points les plus pertinents sont présentés dans la [figure 13](#).



**Figure 13:** Les positions des attracteurs ELF au **TS-tf-B** et de quelques points sur l'IRC (**P1**, **P2** et **P3**) participant à la formation des nouvelles liaisons C1-C6 et C4-C5.

**Pour le réactif 3-B :**

Les distances sont :  $d(C1-C6) = 3.284 \text{ \AA}$  et  $d(C4-C5) = 4.017 \text{ \AA}$  et aucun bassin disynaptique n'est obtenu. L'analyse ELF montre l'existence de cinq bassins disynaptiques associés aux deux fragments :

- Fragment diène :  
 $V(C1,N2) = 2.96 \text{ e}$  (liaison double partielle)  
 $V(N2,C3) = 1.96 \text{ e}$  (liaison simple)  
 $V(C3,C4) = 2.91 \text{ e}$  (liaison double partielle)
- Fragment diénophile :  
 $V(C5,C6) + V'(C5,C6) = 3.66 \text{ e}$  (liaison double)

**Pour le point P1 (entre le réactif et le TS) :**

On remarque une diminution des distances C1-C6 et C4-C5 :  $d(C1-C6) = 1.963 \text{ \AA}$  et  $d(C4-C5) = 2.758 \text{ \AA}$ . On remarque la présence de deux bassins monosynaptiques  $V(C1)$  et  $V(C6)$  de populations 0.51e et 0.36e, respectivement (voir [Figure 13](#)). Ces bassins monosynaptiques correspondent aux deux centres pseudodiradicaux C1 et C6 responsables de la formation de la nouvelle liaison C1-C6 [69]. En ce point de l'IRC, les deux bassins disynaptiques  $V(C5, C6)$  et  $V'(C5, C6)$  présents dans le **3-B** sont fusionnés en un seul bassin disynaptique  $V(C5, C6)$  de population 2.78e.

**Pour le TS-tf-B :**

On remarque encore une diminution des distances C1-C6 et C4-C5.  $d(C1-C6) = 1.746 \text{ \AA}$  et  $d(C4-C5) = 2.630 \text{ \AA}$ . Les deux bassins monosynaptiques  $V(C1)$  et  $V(C6)$  présents dans **P1** sont fusionnés dans un nouvel bassin disynaptique  $V(C1,C6)$ , de population 1.39e (voir [Figure 13](#)) [69]. Cette valeur élevée indique qu'au **TS-tf-B** la formation de la première liaison simple C1-C6 est très avancée. En ce point de l'IRC, la région de liaison C5-C6 du fragment d'isobutène a été dépeuplée par 1e environ. D'autre part, aucun bassin monosynaptique n'a été détecté aux atomes C4 et C5. Par conséquent, l'analyse ELF au **TS-tf-B** montre que la formation des deux liaisons est non-concertée. En

effet, en ce point la formation de la liaison C1-C6 est très avancée, alors que la formation de la liaison C4-C5 n'a pas encore commencé.

**Pour le point P2 (entre le TS et le produit) :**

On remarque encore une diminution des distances C1-C6 et C4-C5 :  $d(\text{C1-C6}) = 1.643 \text{ \AA}$  et  $d(\text{C4-C5}) = 2.395 \text{ \AA}$ . De plus, on remarque la présence de deux nouveaux bassins monosynaptiques V(C4) et V(C5), avec les populations 0.41e 0.14e, respectivement. (voir [Figure 13](#)). Ces bassins monosynaptiques caractérisant les deux centres pseudodiradicaux sont responsables de la formation de la liaison C4-C5. On note l'absence du bassin disynaptique V(C4,C5) au point P2. On remarque également l'augmentation de la population du bassin disynaptique V(C1,C6) qui passe à 1.64e. Cette valeur représente 87% de la densité électronique du bassin disynaptique V(C1,C6) au *trans-4-B* (1.88e).

Par conséquent, l'analyse ELF au point **P2** montre que la liaison simple C1-C6 impliquant le centre le plus électrophile du réactif **3-B** est formée le long de la première étape, tandis que la formation de la seconde liaison simple C4-C5 le long de la fermeture de cycle a lieu à la fin de la deuxième étape. Par conséquent, le mécanisme de cette réaction IMADA devrait être classé comme un mécanisme non-concerté en une seule étape et deux stades (*one step-two-stages*) [71]. Les changements de liaison le long de ce processus intramoléculaire montrent des tendances similaires à celles trouvées le long de la réaction A-DA intermoléculaire entre le complexe LA **6** et l'éther vinylique ER **7** [35]. La principale différence entre les deux mécanismes est la présence d'un intermédiaire zwitterionique stable dans la réaction A-DA intermoléculaire avec une géométrie similaire à celle trouvée en **P2**.

**Pour le point P3 (entre le TS et le produit) :**

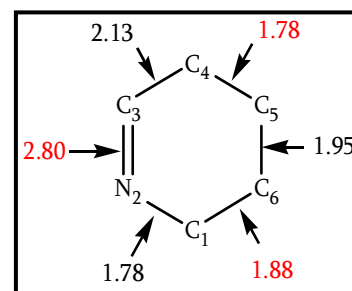
On remarque encore une diminution des distances C1-C6 et C4-C5,  $d(\text{C1-C6}) = 1.584 \text{ \AA}$  et  $d(\text{C4-C5}) = 2.054 \text{ \AA}$ . On remarque que les deux bassins monosynaptiques présents dans **P2** sont fusionnés dans un nouvel bassin disynaptique V(C4,C5) de population 1.22e (voir [Figure 13](#)), indiquant la formation de la seconde

liaison simple C4-C5. En ce point de l'IRC, le bassin disynaptique  $V(C1,C6)$  a atteint la valeur 1.79e.

#### **Pour le produit formel *trans-4-B* :**

On remarque encore une diminution des distances C1-C6 et C4-C5 aux valeurs finales de liaisons chimiques  $d(C1-C6) = 1.557 \text{ \AA}$  et  $d(C4-C5) = 1.611 \text{ \AA}$ .

Les populations électroniques  $N$  (en  $e$ ) du cycloadduit IMADA [4+2] sont données sur la figure ci-contre.



#### **Conclusion de l'analyse ELF**

L'analyse ELF effectuée aux points stationnaires (réactif, **TS-tf-B** et produit *trans-4-B*) et au points **P1**, **P2** et **P3** de la courbe IRC nous permet de conclure que la réaction IMADA étudiée suit un mécanisme non-concerté en une seule étape et deux paliers (*one step two-stages*) [71]. On note qu'aucun intermédiaire réactionnel stable (zwitterionique ou biradicalaire) n'a été localisé sur la surface d'énergie potentielle de cette réaction.

#### **iii) Analyse des indices globaux de réactivité des réactifs ATCI 3 et 3-B impliqués dans les réactions IMADA.**

La nature des réactions IMADA a été analysée en utilisant les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [72]. Les indices globaux, à savoir le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , l'électrophilie globale  $\omega$  et la nucléophilie globale  $N$ , pour les réactifs ATCI **3** (non catalysé) et ATCI **3-B** (catalysé) sont donnés dans le **tableau 8**.

**Tableau 8 :** Le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , les indices de l'électrophilie globale  $\omega$  et de la nucléophilie globale  $N$ , pour les réactifs, ATCI **3** et ATCI **3-B** en eV au niveau B3LYP/6-31G(d,p).

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
<b>3</b>	-3.68	3.52	1.92	3.68
<b>3-B</b>	-4.24	3.54	2.54	3.11

L'ATCI **3** présente un indice d'électrophilie  $\omega = 1.92$  eV et un indice de nucléophilie  $N$  de 3.68 eV. Donc il est classé comme un électrophile fort [73] ( $\omega > 1.5$  eV), et un nucléophile fort [74]. On note que le caractère électrophile de l'ATCT **3** n'est pas assez fort ( $\omega = 1.92$  eV) pour réaliser la réaction expérimentalement. Par conséquent, une activation électrophile est nécessaire par un acide de Lewis.

La coordination avec le  $\text{BF}_3$  à l'azote  $\text{N}_2$  de l'imine de l'ATCI **3** augmente l'indice de l'électrophilie  $\omega$  de complexe **3-B** à 2.54 eV. Cette augmentation électrophilique justifie l'effet du catalyseur  $\text{BF}_3$  qui facilite l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'éthylène sur l'imine par un processus plus polaire [66], qui est en accord avec les transferts de charge GEDT calculés aux **TS-tf** (CT=0.15e en absence de  $\text{BF}_3$ ), et **TS-tf-B** (CT=0.41e en présence de  $\text{BF}_3$ ).

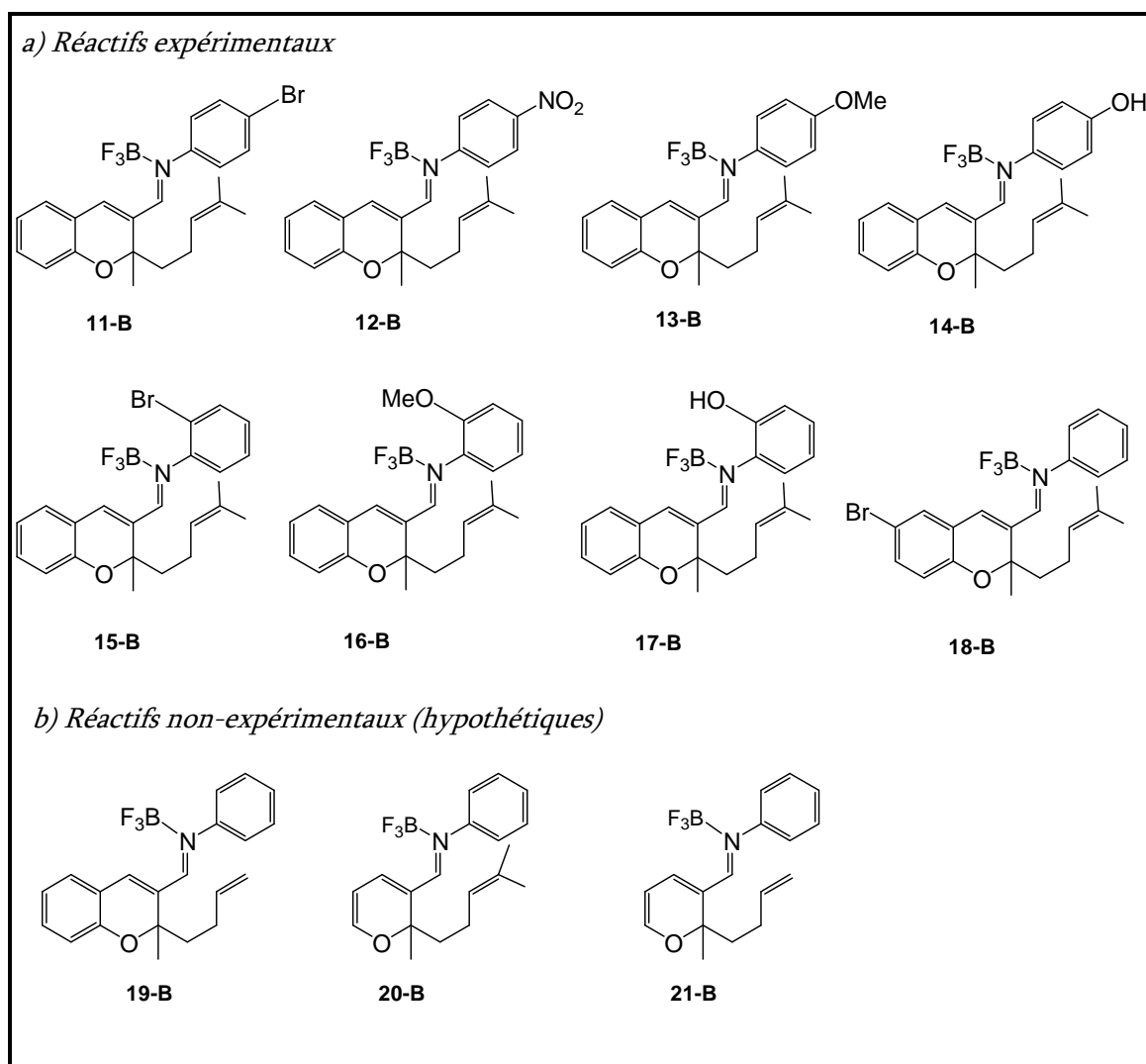
#### iv) Analyse de l'effet de substituants sur la stéréosélectivité *cis/trans* des réactions

##### IMADA de l'ATCI.

Expérimentalement [33], il a été constaté que la synthèse des dérivés 5*H*-chromeno[2,3-*c*]acridine par la réaction de Povarov (IMADA+*1,3-H* shift) de l'alcène chromène-3-carboxaldéhyde avec divers amines aromatiques conduit toujours à l'isomère *trans* comme produit majoritaire; ce qui montre que la stéréosélectivité de ces réactions n'est pas influencée par la substitution (voir [tableau 1, page 79](#)). Pour mettre en évidence cette constatation expérimentale, nous avons effectué des calculs (localisation des points stationnaires) pour une série (huit au total) de réactions expérimentales [33] faisant intervenir des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs portés par les fragments Diène ou Diénophile (Voir [figure 14a](#) et le [tableau 9](#))

Les résultats obtenus (voir [tableau 9](#)) montrent que le stéréo-isomère *trans* est plus favorisé que le stéréo-isomère *cis* dans tous les cas du **11B** au **18B** que l'on trouve expérimentalement [33].





**Figure 14:** Structures des dérivés expérimentales **11B-18B** et non-expérimentales (hypothétiques) **19B-21B** de l'ATCI **3-B**.

**Tableau 9 :** Energies totales B3LYP/6-31G(d,p) (E, en u.a) et relatives ( $\Delta E$ , en kcal mol<sup>-1</sup>) des points stationnaires impliqués des chemins stéréoisomériques *trans* et *cis* associés aux réactions IMADA catalysées avec BF<sub>3</sub> des dérivés expérimentales **11B-18B**. et non-expérimentales (modèles simplifiés) **19B-21B** de l'ATCI **3-B**.

<i>Dérivés expérimentales</i>					
	E	$\Delta E^a$		E	$\Delta E^a$
<b>11-B</b>	-3917.171684		<b>15-B</b>	-3917.167284	
<b>TS-tf-B-11</b>	-3917.123859	<b>30.0</b>	<b>TS-tf-B-15</b>	-3917.118631	<b>30.5</b>
<b>TS-cf-B-11</b>	-3917.114742	<b>35.7</b>	<b>TS-cf-B-15</b>	-3917.109317	<b>36.4</b>
<i>trans</i> - <b>11-B</b>	-3917.166969	3.0	<i>trans</i> - <b>15-B</b>	-3917.150760	10.4
<i>cis</i> - <b>11-B</b>	-3917.158362	8.4	<i>cis</i> - <b>15-B</b>	-3917.146640	13.0
<b>12-B</b>	-1550.568076		<b>16-B</b>	-1460.590149	
<b>TS-tf-B-12</b>	-1550.521669	<b>29.1</b>	<b>TS-tf-B-16</b>	-1460.539740	<b>31.6</b>
<b>TS-cf-B-12</b>	-1550.510878	<b>35.9</b>	<b>TS-cf-B-16</b>	-1460.529814	<b>37.9</b>
<i>trans</i> - <b>12-B</b>	-1550.561402	4.2	<i>trans</i> - <b>16-B</b>	-1460.580656	6.0
<i>cis</i> - <b>12-B</b>	-1550.552497	9.8	<i>cis</i> - <b>16-B</b>	-1460.572111	11.3
<b>13-B</b>	-1460.594675		<b>17-B</b>	-1421.284620	
<b>TS-tf-B-13</b>	-1460.547062	<b>29.9</b>	<b>TS-tf-B-17</b>	-1421.235729	<b>30.7</b>
<b>TS-cf-B-13</b>	-1460.539029	<b>34.9</b>	<b>TS-cf-B-17</b>	-1421.228901	<b>35.0</b>
<i>trans</i> - <b>13-B</b>	-1460.586942	4.9	<i>trans</i> - <b>17-B</b>	-1421.281259	2.1
<i>cis</i> - <b>13-B</b>	-1460.578494	10.2	<i>cis</i> - <b>17-B</b>	-1421.264563	12.6
<b>14-B</b>	-1421.289533		<b>18-B</b>	-3917.170524	
<b>TS-tf-B-14</b>	-1421.241573	<b>30.1</b>	<b>TS-tf-B-18</b>	-3917.123514	<b>29.5</b>
<b>TS-cf-B-14</b>	-1421.233508	<b>35.2</b>	<b>TS-cf-B-18</b>	-3917.114683	<b>35.0</b>
<i>trans</i> - <b>14-B</b>	-1421.283596	3.7	<i>trans</i> - <b>18-B</b>	-3917.168977	1.0
<i>cis</i> - <b>14-B</b>	-1421.275109	9.1	<i>cis</i> - <b>18-B</b>	-3917.161627	5.6

<sup>a</sup> Par rapport aux réactifs **X-B** (X=11-18)

La différence d'énergie entre les TSs *cis/trans* varie de 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> (pour **11-B**) à 6.2 kcal mol<sup>-1</sup> (pour **18-B**) et tous les TS *trans* sont localisés au dessous des TS *cis*. Les produits *trans* sont également moins énergétiques (plus stables) que les produits *cis* pour toutes réactions. Ces résultats mettent en évidence que les isomères *trans* sont plus favorisés que les isomères *cis* cinétiquement et thermodynamiquement comme prévu expérimentalement [33].

#### *Calculs pour les molécules hypothétiques (Modèles simplifiés)*

Les calculs ont été effectués également pour des modèles simplifiés hypothétiques (non expérimentales) (Figure 14b et le tableau 10). Dans le modèle simplifié **19-B**, les

deux groupes méthyles sur le diénophile du **3-B** sont éliminés. Dans le modèle simplifié **20-B**, un groupement phényle de la chaîne d'union est éliminé. Dans le modèle **21-B**, les deux groupes méthyles et le groupe phényle du **3-B** à la fois sont éliminés. Les résultats obtenus montrent que les isomères *trans* sont toujours plus favorisés que ceux *cis* par 3.5 à 5.4 kcal mol<sup>-1</sup>, ce qui indique qu'il n'y a pas un effet de substituant sur la sélectivité *cis/trans* de ces réactions IMADA [33].

**Tableau 10 :** Energies totales B3LYP/6-31G(d,p) (E, en u.a) et relatives ( $\Delta E$ , en kcal mol<sup>-1</sup>) des points stationnaires impliqués des chemins stéréoisomériques *trans* et *cis* associés aux réactions IMADA catalysées avec BF<sub>3</sub> des dérivés non-expérimentales (modèles simplifiés) **19B-21B** de l'ATCI **3-B**.

<i>Non-expérimentaux (modèles simplifiés)</i>		
	E	$\Delta E^a$
<b>19-B</b>	-1267.428057	
<b>TS-tf-B-19</b>	-1267.379887	<b>30.2</b>
<b>TS-cf-B-19</b>	-1267.369909	<b>36.4</b>
<i>trans-19-B</i>	-1267.436371	-5.2
<i>cis-19-B</i>	-1267.431164	-1.9
<b>20-B</b>	-1192.408212	
<b>TS-tf-B-20</b>	-1192.356364	<b>32.5</b>
<b>TS-cf-B-20</b>	-1192.347797	<b>37.9</b>
<i>trans-20-B</i>	-1192.400372	4.9
<i>cis-20-B</i>	-1192.392673	9.7
<b>21-B</b>	-1113.767045	
<b>TS-tf-B-21</b>	-1113.711778	<b>34.6</b>
<b>TS-cf-B-21</b>	-1113.706212	<b>38.1</b>
<i>trans-21-B</i>	-1113.770929	-2.4
<i>cis-21-B</i>	-1113.767741	-0.4

<sup>a</sup> Par rapport aux réactifs **X-B** (X=19-21)

### *Analyse des indices globaux de réactivité*

Les valeurs (en eV) des indices de réactivité chimique (potentiel électronique chimique  $\mu$ , dureté chimique  $\eta$ , électrophilie globale  $\omega$ , et nucléophilie globale  $M$ ) calculés au niveau B3LYP/6-31G(d,p) pour les neuf composés expérimentaux **11B-18B** et les trois composés hypothétiques (non expérimentaux) **19B-21B** sont récapitulés le [tableau 11](#).

*Tableau 11*

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$	$(\omega+N)$
<i>Dérivés expérimentales</i>					
<b>3-B</b>	-4.24	3.52	2.54	3.11	5.65
<b>11-B</b>	-4.34	3.38	2.78	3.09	5.87
<b>12-B</b>	-4.60	3.22	2.51	3.30	5.81
<b>13-B</b>	-4.10	3.36	2.49	3.07	5.86
<b>14-B</b>	-4.13	3.38	2.51	3.28	5.82
<b>15-B</b>	-4.35	3.39	2.79	3.24	5.81
<b>16-B</b>	-4.14	3.38	2.54	2.91	6.19
<b>17-B</b>	-4.18	3.40	2.57	3.35	5.84
<b>18-B</b>	-4.36	3.34	2.84	3.09	5.93
<i>Dérivés non- expérimentales</i>					
<b>19-B</b>	-4.27	3.51	2.59	3.10	5.69
<b>20-B</b>	-4.15	3.50	2.46	3.22	5.68
<b>21-B</b>	-4.21	3.54	2.50	3.14	5.64

Les valeurs des indices d'électrophilie  $\omega$ , et de nucléophilie  $N$  sont légèrement influencées par la nature des substituants. On note que le caractère polaire de ces réactions IMADA, qui peut être approché par la somme des indices ( $\omega + N$ ) qui presque constante. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la polarité, et par conséquent les énergies d'activation des réactions IMADA, sont très légèrement influencées par la nature électronique et la position des substituants, ce qui est concordance en accord avec les énergies d'activation calculées pour les réactions IMADA correspondantes ([Tableau 11](#)).

#### 4. Conclusion

Le mécanisme, la régio- et la stéréosélectivité de la réaction de Povarov intramoléculaire (IMP) conduisant à la formation des dérivés 5*H*-chromeno[2,3-*c*]acridine ont été étudiées en utilisant les méthodes DFT aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d,p) et MPWB1K/6-311G(d,p). Cette réaction IMP est un processus domino qui comprend deux réactions successives: *i*) une réaction IMADA d'une imine alcène chromène catalysée par un acide de Lewis  $\text{BF}_3$  pour donner un cycloadduit formel [4+2]; et *ii*) un déplacement 1,3-H dans ce cycloadduit pour donner le chromeno acridine final.

Les trois chemins réactionnels associés aux modes de cyclisation « *trans*-fused », « *cis*-fused », et « bridged » ont été élaborés et analysés. Les calculs DFT en phase gazeuse montrent que pour les deux processus non-catalysé (absence de BF<sub>3</sub>) et catalysé (présence de BF<sub>3</sub>), le chemin *trans*-fused (conduisant au produit final *trans*-**5**) est favorisée cinétiquement et thermodynamiquement, en accord avec les résultats expérimentaux. Les calculs thermochimiques montrent que malgré l'enthalpie d'activation ( $\Delta H^\ddagger$ ) élevée correspondant à la formation du *trans*-**4-B**, le mode de cyclisation intramoléculaire IMADA, qui ne présente pas d'entropie d'activation appréciable ( $\Delta S^\ddagger$  faible), permet à la réaction IMP d'avoir lieu.

L'analyse topologique ELF des points sélectionnés (réactifs, états de transition et produits) le long de la courbe IRC (chemin réactionnel) montre que la réaction IMADA suit un mécanisme non concertée en une étape et à deux paliers. Au **TS-tf-B** le plus favorisé, quand la première liaison simple C1-C6 commence à se former, la formation deuxième liaison simple C4-C5 n'a pas encore débuté.

L'analyse des indices de réactivité globaux de l'ATCI **3** (non catalysé) et **3-B** (catalysé) indique que les deux composés présentent un comportement ambiphile (caractère électrophile fort et caractère nucléophile fort). On note que la coordination du catalyseur BF<sub>3</sub> à l'atome d'azote de l'ATCI **3** augmente remarquablement l'indice d'électrophilie  $\omega$  du complexe **3-B** et diminue légèrement l'indice de nucléophilie  $N$ . En conséquence, le catalyseur permet de faciliter le déroulement de la réaction IMADA grâce à un processus plus polaire caractérisé par une énergie d'activation plus faible.

L'analyse de l'effet de substituant sur la stéréosélectivité *cis/trans*, pour divers composés expérimentaux et hypothétiques, montre que la sélectivité *trans* est toujours favorisée par rapport à la sélectivité *cis* indépendamment de la nature électronique et la position des substituants portés par les fragments diène et diénophile comme il a été constaté expérimentalement.

**Références du chapitre III:**

- [1] O. Diels and K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.*, 98 (1928) 468.
- [2] (a) D.J. Cram and G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 2209.  
(b) H. H. Waasserman and A. R. Douxaux, *Ibid.*, 84 (1962) 4611;  
(c) E. T. McBee, J. O. Stoffer and H. P. Braendin, *Ibid.*, 84 (1962) 4540;  
(d) D. Bilovic, Z. Strojanac and V. Hahn, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 2071;  
(e) H. O. House and T. Cronin, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 1061;  
(f) L. H. Klemm, D. H. Lee, K. W. Gopinath and C.E. Klopfenstein, *Ibid.*, 31 (1966) 2376.
- [3] (a) E. Ciganek, *Org. React.*, 19 (1984) 1;  
(b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1990; pp 140-208;  
(c) A.G. Fallis, *Acc. Chem. Res.*, 32 (1999) 464.
- [4] W.Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 10; G. Brieger and J. N. Bennett, *Chem. Rev.*, 80 (1980) 63; E.Ciganek, *Org. React.*, 32 (1984) 1; D. F. Taber, *Intramolecular Diels Alder and Alder Ene Reactions*. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
- [5] M. Juhl and D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.*, 38 (2009) 2983.
- [6] L. H. Klemm and K. W. Gopinath, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 1243.
- [7] A. G. Fallis, *Acc. Chem. Res.*, 32 (1999) 464.
- [8] B. R. Bear, S. M. Sparks and K. J. Shea, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001) 820.
- [9] E. Marsault, A. Toró, P. Nowak and P. Deslongchamps, *Tetrahedron*, 57 (2001) 4243.
- [10] Y. Suzuki, T. Murata, K. Takao and K. Tadano, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 60 (2002) 679.
- [11] A. Padwa, *Pure Appl. Chem.*, 76 (2004) 1933.
- [12] L. F. Tietze and N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.*, 76 (2004) 1967.
- [13] G. R. Heintzleman, I. R. Meigh, Y. R. Mahajan and S. M. Weinreb, *Org. React.*, 65 (2005) 141.
- [14] F. I. Zubkov, E. V. Nikitina and A. V. Variamov, *Russ. Chem. Rev.*, 74 (2005) 639.
- [15] K. Takao, R. Munakata and K. Tadano, *Chem. Rev.*, 105 (2005) 4779.
- [16] W. L. Kelly, *Org. Biomol. Chem.*, 6 (2008) 4483.
- [17] K. Tadano, *Eur. J. Org. Chem. Rev.*, 2009, 4381.
- [18] M. M. Hervari and V. F. Vavsari, *RSC, adv.*, 5 (2015) 50890.
- [19] V.V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, 65 (2009) 2721.
- [20] L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 953.
- [21] L. S. Povarov, V. I. Grigos and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 2039.
- [22] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.*, 36 (1967) 656.
- [23] L. S. Povarov, Doctoral Thesis, Institute of General and Inorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, 1966.
- [24] L. S. Povarov, V. I. Grigos, S. M. Shostakovskii and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1965, 1892.
- [25] L. S. Povarov, V. I. Grigos, R. A. Karakhannov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1964, 179.
- [26] B. M. Mikhailov, L. S. Povarov, V. I. Grigos and R. A. Karakhannov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1964, 1963.
- [27] L. S. Povarov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1966, 337.
- [28] L.S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1964, 1910.
- [29] L.S. Povarov, V. I. Grigos, R. A. Karakhannov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1965, 365.
- [30] L. S. Povarov, V. I. Grigos and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1966, 144.

- [31] L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1964, 2221.
- [32] A. A. Kudale, D. O. Miller, L. N. Dawea, and G. J. Bodwell, *Org. Biomol. Chem.*, 9 (2011) 7196.
- [33] B. V. Subba Reddy, A. Antony and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 51 (2010) 3071.
- [34] F. Palacios, C. Concepción Alonso, A. Arrieta, F. P. Cossío, J. M. Ezpeleta, M. Fuertes and G. Rubiales, *Eur. J. Org. Chem.*, 11 (2010) 2091.
- [35] L. R. Domingo, M. J. Aurell, J. A. Sáez and S. M. Mekelleche, *RSC Adv.*, 4 (2014) 25268.
- [36] M.A. Mahi, S.M. Mekelleche, W. Benschouk, M.J. Aurell, and L.R. Domingo, *RSC, Adv.*, 6 (2016) 15759.
- [37] H. Banskota, Y. Tezuka, J. K. Prasain, K. Matsushige, I. Saiki and S. Kadota, *J. Nat. Prod.*, 61 (1998) 896.
- [38] T. C. McKee, R. W. Fuller, C. D. Covington, J. H. Cardellina, R. J. Gulakowski, B. L. Krepps, J. B. McMahan and M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.*, 59 (1996) 754.
- [39] (a) V. A. Ashwood, F. Cassidy, M. C. Coldwell, J. M. Evans, T. C. Hamilton, D. R. Howlett, D. M. Smith and G. Stemp, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 2667;  
(b) F. Cassidy, J. M. Evans, M. S. Hadley, A. H. Haladij, P. E. Leach and G. Stemp, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 1623.
- [40] J. D. Hepworth, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; A. J. Boulton, C. W. Rees, Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, p 741.
- [41] C. B. Manuel, N. Volz and S. Bräse, *Synlett*, 2009, 1383.
- [42] W. Carruthers, in *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, (2nd edn), Cambridge University, Press Cambridge, UK, (1978).
- [43] D. L. Boger and S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis* Academic Press, San Diego, (1987).
- [44] (a) S. M. Ng, C. M. Beaudry and D. Trauner, *Organic Lett.*, 5 (2003) 1701;  
(b) J. S. Crossman and M. V. Perkins, *Tetrahedron*, 64 (2008) 4852;  
(c) M. V. Kozytska and G. B. Dudley, *Tetrahedron Lett.*, 49 (2008) 2899;  
(d) R. Shchepin, M. N. Möller, H. Y. H. Kim, D. M. Hatch, S. Bartesaghi, B. Kalyanaraman, R. Radi, and N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010) 17490;  
(e) M. Ikoma, M. Oikawa and M. Sasaki, *Tetrahedron*, 64 (2008) 2740;  
(f) S. Hutait, V. Singh and S. Batra, *Eur. J. Org. Chem.*, 32 (2010) 6269;  
(g) F. I. Zubkov, J. D. Ershova, V. P. Zaytsev, M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, E. A. Sokolova, V. N. Khrustalev and A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, 51 (2010) 6822;  
(h) M. Nakamura, I. Takahashi, S. Yamada, Y. Dobashi and O. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, 52 (2011) 53.
- [45] (a) F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchinb and A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, 60 (2004) 455.  
(b) M. B. Wallace, N. Scolah, P. H. Vu, J. W. Brown, J. A. Stafford and Q. Dong, *Tetrahedron Lett.*, 51 (2010) 1739.  
(c) T. E. Hurst, T. J. Miles and C. J. Moody, *Tetrahedron*, 64 (2008) 874.  
(d) M. Jayagobi, M. Poornachandran and R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.*, 50 (2009) 648.
- [46] V. I. Grigos, L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, (1965) 2163.
- [47] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers,

- K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [48] (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648.  
(b) C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785.
- [49] W. J. Hehre, L. R. Schleyer and J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York, 1986.
- [50] (a) C. E. Check and T. M. Gilbert, *J. Org. Chem.*, **70** (2005) 9828.  
(b) G. O. Jones, V. A. Gune and K. Houk, *J. Phys. Chem. A*, **110** (2006) 1216.  
(c) G. A. Griffith, I. H. Hillier, A. C. Moralee, J. M. Percy, R. Roig and M. A. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (2006) 13130.
- [51] Y. Zhao and D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **108** (2004) 6908.
- [52] K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, **74** (1970) 4161.
- [53] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **24** (1968) 1083.
- [54] (a) A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, **88** (1988) 899.  
(b) A. E. Reed, R.B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **83** (1985) 735.
- [55] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378.
- [56] R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **115** (2011) 14556.
- [57] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, Wiley Hoboken, 2004.
- [58] (a) A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss and H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **30** (1991) 409;  
(b) B. Silvi and A. Savin, *Nature*, **371** (1994) 683;  
(c) A. Savin, B. Silvi and F. Colonna, *Can. J. Chem.*, **74** (1996) 1088;  
(d) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert and T. F. Fassler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36** (1997) 1808;  
(e) B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, **614** (2002) 3.
- [59] (a) A. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, **92** (1990) 5397;  
(b) S. Noury, F. Colonna, A. Savin and B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, **450** (1998) 59;  
(c) S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *Comput. Chem.*, **23** (1999) 597;  
(d) M. Calatayud, J. Andrés, A. Beltrán and B. Silvi, *Theoret. Chem. Acc.*, **105** (2001) 299;  
(e) B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, **107** (2003) 3081;  
(f) B. Silvi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **6** (2004) 256;  
(g) E. Matito, B. Silvi, M. Duran and M. Solá, *J. Chem. Phys.*, **125** (2006) 024301.
- [60] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, TopMod package, 1997.
- [61] R.G. Parr, L. von Szentpály and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 1922.
- [62] (a) R.G. Parr and R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (1983) 7512.  
(b) R.G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 1989.
- [63] L.R. Domingo, E. Chamoro and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, **73** (2008) 4615.
- [64] L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, **9** (2011) 7168.
- [65] L. R. Domingo and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, **7** (2009) 3576.
- [66] J. Andrés, L. R. Domingo, M. T. Picher and V. S. Safont, *Int. J. Quantum Chem.*, **66**



- (1998) 9.
- [67] R. Castillo, J. Andrés and L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.*, 21 (2005) 4705.
- [68] (a) V. Polo, J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo and B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 7128;  
(b) J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo, V. Polo and B. Silvi, *Curr. Org. Chem.*, 15 (2011) 3566;  
(c) J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo and P. González-Navarrete, *J. Comput. Chem.*, 33 (2012) 748.
- [69] L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 4 (2014) 32415.
- [70] L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *Lett. Org. Chem.*, 7 (2010) 432.
- [71] (a) L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, 10 (2012) 3841;  
(b) L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sáez, *Tetrahedron*, 69 (2013) 107.
- [72] (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 1793;  
(b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.*, 348 (2006) 2337.
- [73] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.
- [74] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 65 (2008) 68.

# Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique détaillée d'une réaction de Povarov intramoléculaire IMP qui est très peu étudiée théoriquement dans la littérature.

Cette réaction IMP conduisant à la formation des dérivés 5*H*-chroméno [2,3-*c*] acridine est un processus domino qui comprend deux réactions successives:

- i) une réaction IMADA d'un alcène chromène imine (ATCI) catalysée par un acide de Lewis BF<sub>3</sub> pour donner un cycloadduit [4+2] formel *trans-4*.
- ii) un déplacement 1,3-*H* shift dans le cycle du *trans-4* pour donner le produit final acridine chroméno *trans-5*.

Le mécanisme réactionnel, la régiosélectivité (*fused/bridged*), la stéréosélectivité (*trans/cis*), l'effet de solvant (acétonitrile), l'effet de catalyseur (acide de Lewis BF<sub>3</sub>) et l'effet de substituants (donneurs/accepteur) ont été élucidés en utilisant les calculs DFT (méthodes B3LYP/6-31G(d,p) et MPWB1K/6-31G(d,p)).

Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et en solution (acétonitrile), en absence et en présence du catalyseur (BF<sub>3</sub>) afin de mettre en évidence les effets de solvant et de catalyseur sur la réaction étudiée. Les résultats obtenus montrent que le solvant stabilise légèrement les états de transition ; alors que l'acide de Lewis permet d'accélérer remarquablement la réaction IMP en diminuant l'énergie d'activation de la 1<sup>ère</sup> étape (réaction IMADA) qui constitue l'étape déterminante de la cinétique de la réaction IMP.

Les trois chemins réactionnels régio-stéréoisomériques « *trans-fused* » et « *cis-fused* » et régioisomérique « *bridged* » correspondants aux différents modes de cyclisation ont été élaborés et les surfaces d'énergie potentielle ont été analysées. Les résultats obtenus montrent que, pour les deux processus (non-catalysé et catalysé), le chemin *trans-fused* conduisant à la formation du produit final *trans-5* est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement en accord avec les résultats expérimentaux qui révèlent que l'isomère *trans* est majoritaire (*trans* 95% ; *cis* 5%).

Les calculs des quantités thermochimiques d'activation ( $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  et  $\Delta G^\ddagger$ ) pour la réaction étudiée confirment la préférence de la stéréosélectivité *trans*. En effet, les isomères *trans* sont toujours plus favorisés cinétiquement et thermodynamiquement. D'autre part, nous avons montré que la cyclisation intramoléculaire IMADA faisant intervenir un seul réactif est facilitée par sa faible entropie d'activation en comparant avec la cyclisation intermoléculaire dans les réactions de Povarov intermoléculaires faisant intervenir deux réactifs.

L'analyse topologique ELF de quelques points sélectionnés sur le chemin (courbe IRC) montre que la réaction IMADA (1<sup>ère</sup> étape) suit un mécanisme non concerté en une étape et en deux paliers (*one-step two-stages*). A l'état de transition le plus favorisé (**TS-tf-B**), les populations électroniques calculées montrent que la formation de la liaison la liaison C4-C5 est plus retardée que la liaison C1-C6.

L'analyse des indices de réactivité globaux (électrophilie  $\omega$  et nucléophilie  $N$ ) des ATCI **3** (non catalysé) et ATCI **3-B** (catalysé) indique que ces composés présentent un comportement ambiphilique (comportements électrophilique et nucléophilique simultanés). Nous avons remarqué également que la coordination de l'acide de Lewis  $\text{BF}_3$  à l'atome d'azote de l'ATCI **3** fait augmenter l'indice d'électrophilie  $\omega$  du réactif et fait diminuer légèrement la nucléophilie  $N$ . Par conséquent, l'acide de Lewis  $\text{BF}_3$  permet de faciliter le déroulement de la réaction IMADA en augmentant sa polarité et en diminuant sa barrière d'activation.

L'analyse de l'effet de substituants sur la stéréosélectivité *cis/trans*, pour différents dérivés catalysés de l'ATCI (expérimentaux et hypothétiques), montre que la sélectivité *trans* reste toujours favorisée par rapport à *cis* indiquant que la nature électronique des substituants et leurs positions n'ont aucune influence sur la stéréosélectivité *trans* obtenue théoriquement et expérimentalement.

Comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons :

- D'étudier d'autres réactions de Diels-Alder intramoléculaires conduisant à la formation de carbocycles et d'hétérocycles biologiquement actifs.
- D'étudier les effets de substituants, de solvants et de catalyseurs qui peuvent influencer le mécanisme des réactions IMDA et inverser leurs sélectivités (régio-, stéréo-, diastéréo-sélectivité,...).
- D'étudier les réactions de Diels-Alder intramoléculaires dans lesquelles le mode de cyclisation *bridged* est plus favorisé que le mode fused (**Type II**).

**Exemple** : Réaction IMDA de Type II utilisée pour la synthèse énantiosélective des systèmes bicycliques pontés (*bridged*).

# Publication Internationale

## PAPER

Cite this: *RSC Adv.*, 2016, 6, 15759

## Theoretical study of the regio- and stereoselectivity of the intramolecular Povarov reactions yielding 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine derivatives†

 Meriem Awatif Mahi,<sup>a</sup> Sidi Mohamed Mekelleche,<sup>\*a</sup> Wafaa Benchouk,<sup>a</sup> M. José Aurell<sup>b</sup> and Luis Ramón Domingo<sup>\*b</sup>

The intramolecular Povarov (IMP) reactions involved in the synthesis of 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine derivatives [*Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 3071–3074] have been studied using density functional theory (DFT) methods. The studied IMP reaction is a domino process that comprises two consecutive reactions: (i) a BF<sub>3</sub> Lewis acid catalysed intramolecular aza-Diels–Alder (IMADA) reaction of an alkene tethered chromene imine (ATCI) giving a formal [4 + 2] cycloadduct, and (ii) a 1,3-hydrogen shift yielding the final chromeno product. The possible regio-(fused/bridged) and stereo-*(cis/trans)* isomeric channels associated with the IMADA reaction were thoroughly investigated and analysed. The activation Gibbs free energies in acetonitrile, calculated at the MPW1B95/6-311G(d,p) level of theory, show that the formation of the *trans*-fused chromeno acridine is favoured both kinetically and thermodynamically as found experimentally. Thermochemical calculations show that the intramolecular nature of the IMADA reaction, which does not present appreciable activation entropy, makes it possible for the IMP reaction to take place. Intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations and the topological analysis of the electron localization function (ELF) of some relevant points on the IRC curve show that the formation of the favoured *trans*-fused cycloadduct takes place *via* a non-concerted *two-stage one-step* mechanism. At the most favourable transition state, TS-*tf-B*, the formation of the first C1–C6 single bond has already started, while the formation of the second C4–C5 has not started yet. The global electron density transfer (GEDT) calculated at the transition states in combination with the analysis of DFT-based reactivity indices of the ATCI reveal the remarkable polar characteristic of the studied reactions. Analysis of the substituent effects on the *cis/trans* selectivity show that the *trans* stereoisomer is favoured independently on the electronic nature of substituents in clear agreement with experimental findings.

Received 26th November 2015

Accepted 26th January 2016

DOI: 10.1039/c5ra25184b

www.rsc.org/advances

### Introduction

The Diels Alder (DA) reaction is one of the most useful synthetic reactions in organic chemistry,<sup>1,2</sup> especially in the areas of six-membered carbocycles and natural product synthesis.<sup>3</sup> The intramolecular Diels–Alder reaction, in which the diene is attached to the dienophile *via* a tether, has been explored extensively as a valuable tool for forming carbocycles and heterocycles in only one synthetic step.<sup>4</sup> This reaction has been used for the construction of many biological and pharmacological systems and also as a route in the total synthesis of natural products.<sup>5,6</sup>

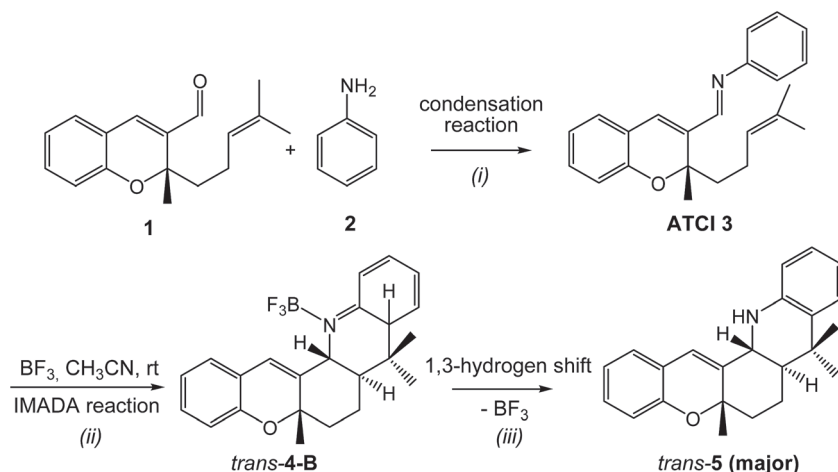
The Lewis acid (LA) catalysed aza-Diels–Alder (A-DA) reaction between a *N*-aryl imine and an electron-rich (ER) alkene followed by a 1,3-hydrogen (1,3-H) shift to yield a tetrahydroquinoline (THQ) is known as the Povarov reaction.<sup>7–12</sup> This reaction can also take place intramolecularly when a molecule contains both the imine and the ER alkene moieties, which are connected by a tether.<sup>13</sup>

Recently, Subba Reddy *et al.*<sup>14</sup> experimentally reported a novel approach for the synthesis of *trans*-fused 5*H*-chromeno [2,3-*c*]acridine derivatives. Thus, chromeno acridine 5 was obtained as a mixture of *cis*-fused (5%) and *trans*-fused (95%) isomers by means of the multicomponent (MC) reaction between the alkene tethered chromene-3-carboxyaldehyde 1 and aniline 2, in presence of the BF<sub>3</sub> LA catalyst and in acetonitrile solvent (see Scheme 1). This MC reactions is a domino process that comprises three consecutive reactions: (i) a condensation reaction between chromene-3-carboxyaldehyde 1 and aniline 2 yielding the alkene tethered chromene imine (ATCI) 3; (ii) a LA promoted intramolecular aza-Diels–Alder (IMADA) reaction of ATCI 3 to afford the formal [4 + 2]

<sup>a</sup>Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modelling, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen, BP 119, Tlemcen, 13000, Algeria. E-mail: sm\_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz

<sup>b</sup>Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain. E-mail: domingo@utopia.es

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c5ra25184b

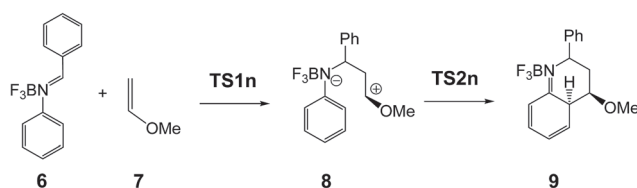


Scheme 1 Multi-component reaction between the alkene tethered chromene-3-carboxyaldehyde **1** and aniline **2**.

cycloadduct (CA) **4**; and (iii) a 1,3-H shift in this CA to give the final chromeno acridine **5**. The two last step of this MC reaction constitute an intramolecular Povarov (IMP) reaction, the LA promoted IMADA reaction of ATCI **3** is being the reaction determining the stereochemistry of the final chromeno acridine **5**.

Very few theoretical studies devoted to the Povarov reaction are found in the literature. In 2010, Palacios *et al.*<sup>15</sup> studied the  $\text{BF}_3$  catalysed A-DA reactions of *N*-(3-pyridyl) imines and substituted ethylenes such as styrene as the first reaction of the Povarov reaction using DFT methods. Very recently, Domingo *et al.*<sup>16</sup> theoretically studied the mechanism of the Povarov reaction of *N*-aryl imines and vinyl ethers. The corresponding A-DA reactions presented a stepwise mechanism with formation of a stable zwitterionic intermediate such as **8** (see Scheme 2).<sup>16</sup> The MPWB1K/6-311G(d,p) activation energy, in acetonitrile, associated with the nucleophilic attack of ER vinyl ether **7** on the imine carbon of the LA complex **6** via **TS1n**,  $9.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , was found  $4.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  above than that associated with the ring closure via **TS2n**. This reaction showed a complete *endo* stereoselectivity, being **TS1n**,  $6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  more favourable than the corresponding *exo* transition state (TS) structure.<sup>16</sup>

Herein, a DFT study of the LA promoted IMP reaction of ATCI **3** yielding chromeno acridine *trans*-**5**, experimentally studied by Subba Reddy *et al.*<sup>14</sup> is presented (see Scheme 3). Our aim is to perform a theoretical study of the reaction mechanism of this IMP reaction yielding the final product *trans*-**5**, as well as to explain the stereo- and regioselectivity experimentally found.



Scheme 2 Stepwise A-DA reaction involved in LA catalyzed Povarov reactions.

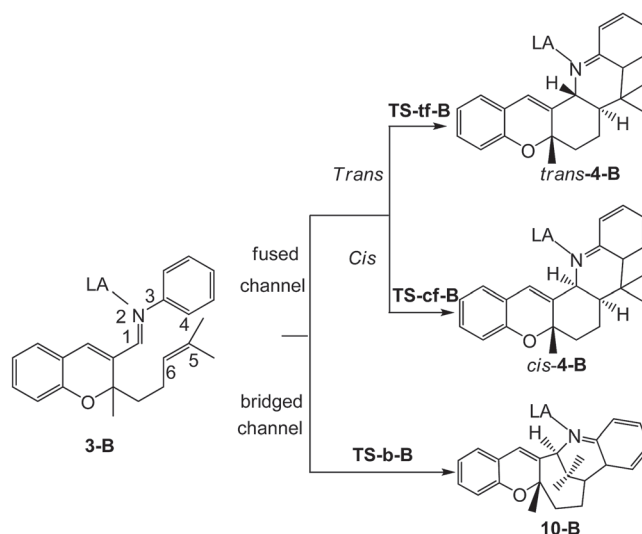
## Computational details

Quantum chemistry calculations were carried out using Gaussian 09W programme.<sup>17</sup> Exploration of the potential energy surface (PES) associates with the IMP reaction of ATCI **3** was carried out using the B3LYP functional<sup>18</sup> together with the 6-31G(d,p) basis set.<sup>19</sup> Several works have shown that the B3LYP functional is relatively accurate for kinetic data, although the reaction exothermicities are underestimated.<sup>20</sup> The Truhlar's group has proposed some functionals, such as the MPWB1K,<sup>21</sup> which improve thermodynamic calculations. Therefore, the two more favourable reactive channels associated with the IMP reaction ATCI **3** were analysed at the MPWB1K/6-31G(d,p) level. The stationary points were characterized by frequency calculations to verify that the TSs had one imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) path<sup>22</sup> connected the two associated minima on the expected reaction pathway. The electronic populations, the global electron density transfer (GEDT) patterns and bond orders (*i.e.* Wiberg indices<sup>23</sup>), were computed using the natural population analysis (NPA).<sup>24</sup> Since the reaction is carried out in acetonitrile ( $\epsilon = 35.7$ ), the solvent effects were taken into account using the continuum solvation model (SMD)<sup>25,26</sup> by B3LYP/6-31G(d,p) single-point calculations. Thermochemical properties were calculated according to the standard equations of statistical thermodynamics<sup>27</sup> at 298.15 K. For the thermochemical calculations, the MPWB1K functional,<sup>21</sup> together with the standard 6-311G(d,p) basis set were used. The electronic structures of stationary points were analysed applying electron localization function (ELF) topological analysis,  $\eta(r)$ .<sup>28</sup> The ELF study was performed with the TopMod program<sup>29</sup> using the corresponding monodeterminantal wave functions of the selected structures of the IRC. The TopMod package<sup>28b,c,e,29,30</sup> enables the calculation of the ELF function on a 3-dimensional grid, the assignment of the basins and the calculation of the basin populations and of their variance.

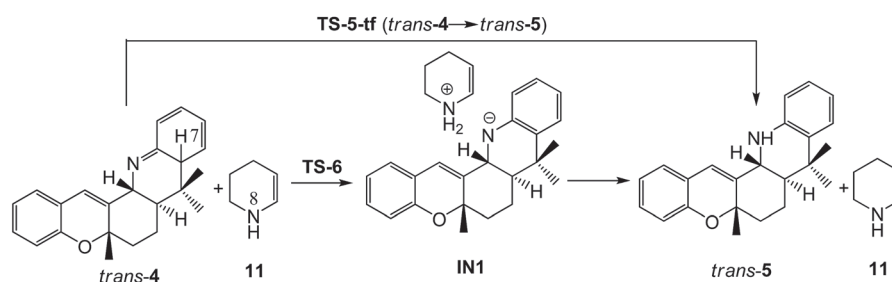
The global electrophilicity index,  $\omega$ ,<sup>31</sup> which measures the stabilization in energy when the system acquires an additional  $\Delta N$  from the environment, is given by the following simple



## a) Intramolecular LA catalyzed aza-Diels-Alder reaction



## b) 1,3-hydrogen shift



Scheme 3

expression:  $\omega = \mu^2/2\eta$ , where  $\mu$  is electronic chemical potential and  $\eta$  is the chemical hardness. Both the electronic chemical potential  $\mu$  and chemical hardness  $\eta$  may be further approached in terms of the one electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO,  $\epsilon_H$  and  $\epsilon_L$ , using the expressions  $\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$  and  $\eta = \epsilon_L - \epsilon_H$  respectively.<sup>32</sup> In addition, the nucleophilicity index is defined<sup>33,34</sup> as  $N = \epsilon_H - \epsilon_{H(\text{TCE})}$  where  $\epsilon_H$  is the HOMO energy of the nucleophile and  $\epsilon_{H(\text{TCE})}$  is the HOMO energy of the tetracyano-ethylene (TCE) taken as reference.

## Results and discussion

The present theoretical study has been divided into four parts: (i) first, a complete exploration of the PES of the IMP reaction of ATCI 3-B yielding the formation of *trans-5* is carried out; (ii) then, an ELF topological analysis of some selected points along the IRC curve of the IMADA reaction of ATCI 3-B is performed in order to characterize the C–C bond formation processes and the nature of the mechanism; (iii) an analysis of the DFT reactivity indices of ATCI 3-B is done in order to explain the polarity of the IMADA reaction involved in this IMP reaction; (iv) finally, an

analysis of the substituent effect on the *cis/trans* stereoselectivity of the IMADA reactions is performed.

### (i) Study of the mechanism of the IMP reaction of ATCI 3-B yielding *trans-5*

The IMP reaction of ATCI 3-B yielding *trans-5* is a domino reaction that compresses two consecutive reactions: (i) a LA promoted IMADA reaction of ATCI 3 to afford the formal [4 + 2] CA *trans-4*; and (ii) a 1,3-H shift in *trans-4* to give the final chromeno acridine *trans-5*. Due to the asymmetry of ATCI 3-B, three competitive reaction channels for the approach of the C5–C6 double bond of the tether to the imine C1 carbon are feasible in this IMADA reaction. Formation of different formal [4 + 2] CAs can be related to the two regioisomeric channels corresponding to the fused and bridged cyclisation modes, and two *cis* and *trans* stereoisomeric approach modes for the fused channel (see Scheme 3a). Note that the bridged channel is not stereoselective in reason of the presence of two identical methyl groups on C5 atom of ATCI 3-B (see Scheme 3a). Experimental results<sup>14</sup> indicate that the IMADA reaction associated with this IMP reaction presents a high *trans* selectivity, and a complete

fused regioselectivity with the main formation of the *trans*-fused isomer *trans*-4-B (see Scheme 1). Note that the subsequent 1,3-H shift involved in this IMP reaction does not modify the *trans* stereochemistry of the final chromeno acridine *trans*-5 (see Scheme 1). In order to explain the regio- and the stereo-selectivity experimentally observed, the three feasible reactive channels, namely, the *trans*/fused, the *cis*/fused and the bridged channels associated with the non-catalysed and with the LA catalysed IMADA reaction of ATCI 3 were explored and analysed.

Analysis of the stationary points involved on the PES associated with the non-catalysed process shows that this IMADA reaction takes place *via* a one-step mechanism; no stable intermediates were located. Hence, three TSs, namely, **TS-tf**, **TS-cf**, and **TS-b** and the corresponding formal [4 + 2] CAs *trans*-4, *cis*-4 and **10**, associated to the *trans*-fused, the *cis*-fused and the bridged channels, respectively, were located and characterized in the gas phase (see Scheme 3a). The B3LYP/6-31G(d,p) energies of the stationary points involved in the non-catalysed reaction (including ATCI 3) are given in Table S1 of the ESI.†

The gas phase activation energy associated with the most favourable *trans*-fused channel is 34.6 kcal mol<sup>-1</sup>. The gas-phase activation energies for the non-catalysed reaction indicate that the *trans*-fused channel is 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> more favourable than the *cis*-fused one, and 30.6 kcal mol<sup>-1</sup> than the bridged channel. Note that the very high barrier associated with the bridged channel, 65.2 kcal mol<sup>-1</sup>, which can be associated with the strain associated to reach the corresponding TS geometry, prevents the formation of the formal [4 + 2] CA **10**. Consequently the bridged pathway is found to be very unfavourable.

With the inclusion of the BF<sub>3</sub> LA catalyst, the gas phase activation energies decrease to 30.4, 35.9, and 52.8 kcal mol<sup>-1</sup> for **TS-tf-B**, **TS-cf-B**, and **TS-b-B**, respectively (see Table 1), indicating that this IMADA reaction is accelerated by the LA catalyst, and that the *trans*-fused channel is 5.6 kcal mol<sup>-1</sup> more favourable than the *cis*-fused one. Note that the bridged channel

remaining clearly unfavourable. Thus, the most favourable reactive channels for this IMADA reaction is the fused ones associated with the C1–C6 bond formation (see Scheme 3a), in clear agreement with the experimental finding for the studied reaction.<sup>14</sup>

The geometries of the TSs associated with the non-catalysed and LA catalysed IMADA reactions, together with the lengths of the two forming bonds, are given in Fig. 1. For the non-catalysed reaction, the lengths of the two C–C forming bonds are 1.932 (C1–C6) and 2.354 (C4–C5) Å at **TS-tf**, 1.882 (C1–C6) and 2.426 (C4–C5) Å at **TS-cf**, and 1.795 (C1–C5) and 2.609 (C4–C6) Å at **TS-b**. For the LA catalysed reaction, these lengths are 1.746 (C1–C6) and 2.629 (C4–C5) Å at **TS-tf-B**, 1.853 (C1–C6) and 2.667 (C4–C5) Å at **TS-cf-B** and 1.765 (C1–C5) and 2.683 (C4–C6) Å at **TS-b-B**. We note that, for the fused channel, the lengths indicate that the TSs correspond to asynchronous C–C single bond formation processes in which the formation of the C1–C6 bond between the most electrophilic imine C1 carbon and the most nucleophilic C6 carbon of ATCI 3 is more advanced than the C4–C5 one (see latter). In addition, coordination of the BF<sub>3</sub> LA catalyst to the nitrogen atom of imine increases the asynchronicity of the reaction.

The extent of the asynchronicity of the cycloaddition reactions can be measured through the difference between the lengths of the two single bonds that are being formed, that is,  $\Delta d = |d(\text{C4-C5}) - d(\text{C1-C6})|$  for the fused channel and  $\Delta d = |d(\text{C4-C6}) - d(\text{C1-C5})|$  for the bridged channel. The  $\Delta d$  values, for the non-catalysed reaction are 0.42, 0.54 and 0.81 Å for **TS-tf**, **TS-cf**, and **TS-b** respectively, indicating that the most favourable **TS-tf**, is the least asynchronous one. The  $\Delta d$  values for the LA catalysed reaction are 0.88, 0.81 and 0.91 Å at **TS-tf-B**, **T-cf-B**, and **TS-b-B**, respectively. Inclusion of the BF<sub>3</sub> LA catalyst increases the asynchronicity of these IMADA reactions considerably. Note that the high asynchronicity found at **TS-b** and **TS-b-B** is a consequence of the strain developed at the corresponding bridged TSs and no to the electronic nature of the cycloaddition reactions.

The extent of bond formation along a reaction pathway is also provided by the concept of bond order (BO).<sup>23</sup> At the TSs associated to the fused reaction channels the BO values of the two forming bonds are: 0.55 (C1–C6) and 0.30 (C4–C5) for **TS-tf**, 0.72 (C1–C6) and 0.19 (C4–C5) for **TS-tf-B**, 0.59 (C1–C6) and 0.28 (C4–C5) for **TS-cf**, 0.61 (C1–C6) and 0.15 (C4–C5) for **TS-cf-B**, while at the TSs associated to the bridged reaction channel, the BO values are: 0.68 (C1–C5) and 0.27 (C4–C6) for **TS-b** and 0.71 (C1–C5) and 0.22 (C4–C6) for **TS-b-B**. In all the fused TSs, the C–C bond formation involving the imine C1 carbon atom is more advanced than that involving the C4. Along the bridged channels, coordination with the BF<sub>3</sub> LA catalyst leads to a significant increase of the asynchronicity of the bond formation.

The polar nature of these IMADA reactions was analysed by computing the GEDT<sup>39</sup> along the intramolecular cycloaddition reaction. The natural atomic charges at the gas phase TSs, obtained through a natural population analysis (NPA)<sup>24</sup> were shared between the LA imine complex and the tether frameworks. For these IMADA reactions, the GEDT that takes place

**Table 1** B3LYP/6-31G(d,p) total (*E*, in a.u.) and relative ( $\Delta E$ , in kcal mol<sup>-1</sup>) energies in the presence of BF<sub>3</sub> catalyst of the stationary points involved in the *trans* and *cis* stereoisomeric pathways of the IMADA reaction of ATCI 3-B and of the 1,3-H shift for the favoured *trans* channel

	IMADA reaction		1,3-Hydrogen shift	
	<i>E</i>	$\Delta E^a$	<i>E</i>	$\Delta E$
<b>3-B</b>	-1346.069196		<i>trans</i> -4 + <b>11</b>	-1272.152041
<b>TS-tf-B</b>	-1346.020772	30.4	<b>TS-6</b>	-1272.134988
<b>TS-cf-B</b>	-1346.011914	35.9	<b>IN1</b>	-1272.135132
<b>TS-b-B</b>	-1345.984982	52.8	<i>trans</i> -5 + <b>11</b>	-1272.192387
<i>trans</i> -4-B	-1346.065708	2.2	<i>trans</i> -4	-1021.478530
<i>cis</i> -4-B	-1346.065034	7.6	<i>cis</i> -4	-1021.476399
<b>10-B</b>	-1345.986425	51.9	<b>TS-5-tf</b>	-1021.354303
			<i>trans</i> -5	-1021.525991
			<i>cis</i> -5	-1021.522845

<sup>a</sup> Relative to reactant **3-B**. <sup>b</sup> Relative to *trans*-4 + **11** complex. <sup>c</sup> Relative to *trans*-4. <sup>d</sup> Relative to *cis*-4.

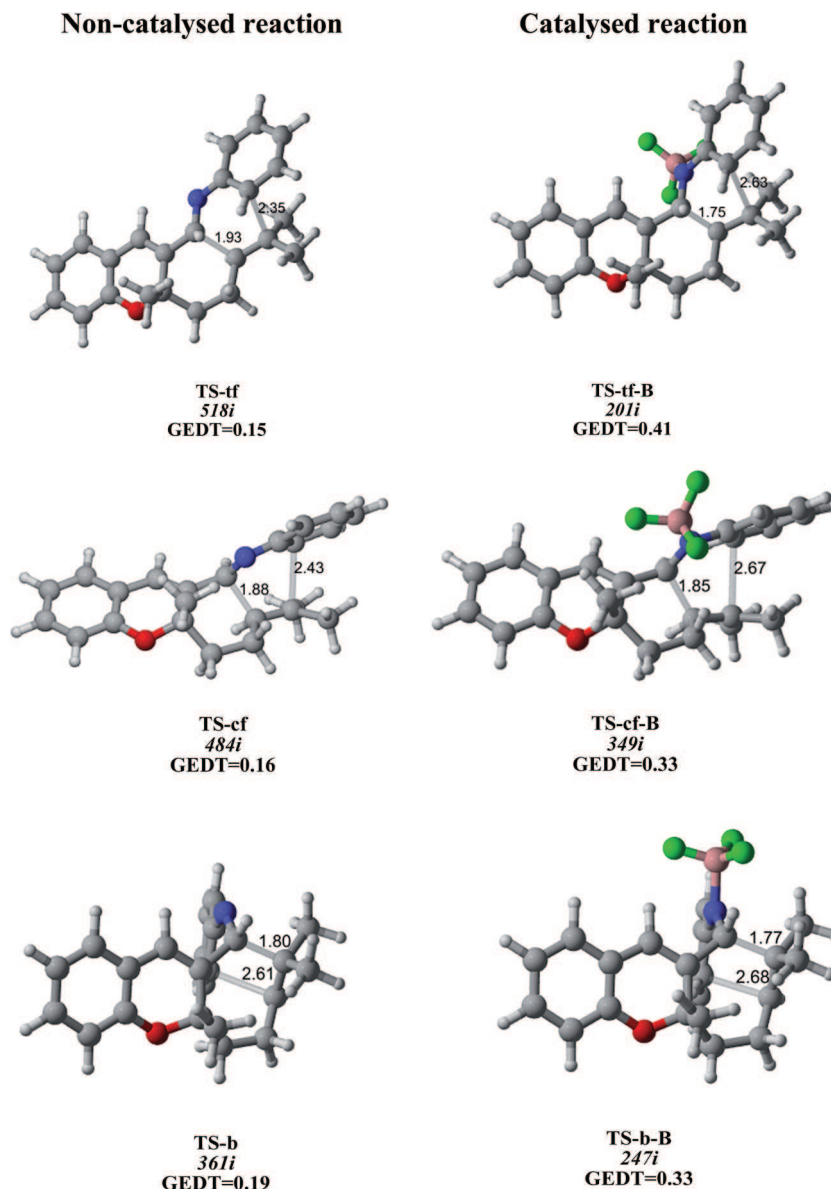


Fig. 1 B3LYP/6-31G(d,p) gas phase geometries of the *trans*-fused, *cis*-fused and bridged transition states for the IMADA reactions of ATCI **3** (a) in absence of the BF<sub>3</sub> LA catalyst; and (b) in presence of the BF<sub>3</sub> LA catalyst. Bond distances are given in Å units, imaginary frequencies in cm<sup>-1</sup> and GEDT in e units.

from the ethylene to the 2-azadiene frameworks at the fused TSs are 0.15e at **TS-tf**, 0.16e at **TS-cf** for the non-catalysed processes, and 0.41e at **TS-tf-B** and 0.33e at **TS-cf-B** for the LA catalysed ones. The high GEDT computed in the LA catalysed reaction points to the high polar character of the reaction. A comparison of the GEDT values for the non-catalysed and the LA catalysed reactions evidence the importance of the LA catalysts in the increase of the polarity of IMDA reactions, thus allowing the IMADA reaction to take place with a lower activation energy.<sup>35</sup>

The second reaction of this domino process is a formal 1,3-H shift, allowing the conversion of compound *trans*-**4** into the thermodynamically more stable tautomer *trans*-**5**, in which the aromatic ring is regenerated. Several theoretical studies have shown that the intramolecular process is very unfavourable due to the formation of a very strained four membered TS.<sup>36</sup> The TS

associated with the intramolecular 1,3-H shift of the formal cycloadduct *trans*-**4** into the final product *trans*-**5** via **TS-5-tf** (see Scheme 3b), presents a very high energy, 78.0 kcal mol<sup>-1</sup> (see Table 1) ruling out the direct 1,3-H shift. Formation of the final THQ *trans*-**5** from *trans*-**4** is strongly exothermic, -29.8 kcal mol<sup>-1</sup>. We note that the *trans*-**5** product is found more stable than the corresponding *cis*-**5** product by 0.7 kcal mol<sup>-1</sup>.

Due to the acidic character of the hydrogen involved in the tautomerisation, this process can be promoted by any basic species present in the reaction.<sup>37</sup> To model the intramolecular process, we selected the cyclic enamine **11** (see Scheme 3b), which would reproduce the basic character of chromeno[2,3-*c*]acridine *trans*-**4**. The TS associated with the proton abstraction from *trans*-**4** through the basic enamine **11**, via **TS-6**, was found 10.7 kcal mol<sup>-1</sup> (see Table 1) above the hydrogen-bonded

complex *trans*-4 + 11; and the formation of the zwitterionic intermediate **IN1** being endothermic by 10.6 kcal mol<sup>-1</sup>. The subsequent step of this stepwise process is the cession of the proton present in the ammonium cation of 11 to the N nitrogen atom of *trans*-4. This acid/base process did not present any appreciable barrier. Therefore, when the two ionic species are approached, the proton transfer process to yield *trans*-5 + 11 takes place easily and quickly.

The geometries of the **TS-5-tf** and **TS-6** involved in the intramolecular 1,3-H shifts are given in Fig. 2. At **TS-5-tf**, associated with the intramolecular 1,3-H shift, the lengths of the C4–H7 breaking and N2–H7 forming bonds are 1.296 and 1.551 Å, respectively. At this very unfavourable four-membered TS, the C4–H7 breaking bond is more advanced than the N2–H7 forming bond. At **TS-6**, associated with the first step of the intermolecular 1,3-H shift, the length of the C4–H7 breaking bond is 1.569 Å, while the length of the H7–N8 forming bond is 1.234 Å (see Schemes 3 for atom numbering).

Thermodynamic calculations for the two (*cis/trans*) fused channels, associated with the LA catalysed IMP reaction in acetonitrile, were performed at the MPWB1K/6-311G(d,p) level using gas phase MPWB1K/6-31G(d,p) optimized geometries (given in Table S2 of the ESI†). Relative enthalpies, entropies and Gibbs free energies are summarised in Table 2. The activation enthalpy associated with the formation of *trans*-4-B via **TS-tf-B** is 17.4 kcal mol<sup>-1</sup>. The activation enthalpy of this LA catalysed IMADA reaction is 6.0 kcal mol<sup>-1</sup> higher in energy than that associated with the nucleophilic attack of the ER vinyl ether 7 on the imine carbon of the LA complex 6,<sup>16</sup> 11.4 kcal mol<sup>-1</sup> (see Scheme 2). This behaviour can be related to the more nucleophilic character of the ER vinyl ether 7 than that of alkene tether of ATCI 3 (see later). When entropic factors and experimental temperature are added to the enthalpies, activation Gibbs free energy rises to 19.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Interestingly, this energy value is lower than that associated with the nucleophilic attack of ER vinyl ether 7 on the imine carbon of the LA complex 6,<sup>16</sup> 28.3 kcal mol<sup>-1</sup>. This behaviour is due to the unfavourable activation entropy associated with the intermolecular process, which has an unappreciable incidence in these IMADA

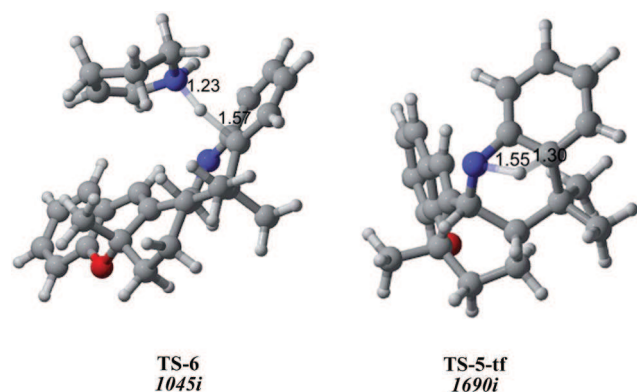


Fig. 2 B3LYP/6-31G(d,p) 1,3-H shift transition states for the domino IMADA process. Bond distances are given in Å units and imaginary frequencies in cm<sup>-1</sup>.

reactions. The activation Gibbs free energy associated with the formation of *trans*-fused CA *trans*-4-B via **TS-tf-B** is 3.6 kcal mol<sup>-1</sup> lower in energy than that associated with the formation of *cis*-fused CA *cis*-4-B, indicating the favoured formation of *trans*-4-B. Finally, formation of the formal [4 + 2] CAs *trans*-4-B are more exergonic than the *cis*-4-B by ca. 6.8 kcal mol<sup>-1</sup>. This thermochemical analysis shows that in spite of the fact that the activation enthalpy associated with formation of *trans*-4-B is higher than that associated with intermolecular A-DA reaction involving ER vinyl ether 7, the intramolecular mode involved in the formation of *trans*-4-B, which does not present an appreciable activation entropy, makes it possible the IMP reaction to take place.

## (ii) ELF bonding analysis along the IMADA reaction of ATCI 3-B

A great deal of work has emphasized that the ELF topological analysis of the bonding changes along a reaction path is a powerful tool to establish the molecular mechanism of a reaction.<sup>38</sup> After an analysis of the electron density, ELF provides basins which are the domains in which the probability of finding an electron pair is maximal. The basins are classified as core and valence basins. The latter are characterized by the synaptic order, *i.e.* the number of atomic valence shells in which they participate.<sup>28e</sup> Thus, there are monosynaptic, disynaptic basins and so on. Monosynaptic basins, labelled V(A), correspond to lone pairs or non-bonding regions, while disynaptic basins, labelled V(A, B), connect the core of two nuclei A and B and, thus, correspond to a bonding region between A and B. This description recovers the Lewis bonding model, providing a very suggestive graphical representation of the molecular system which is very helpful since it provides a direct access to the chemical understanding. A quantitative analysis is performed through the integration of the electronic density  $\rho(r)$  in the volume of the ELF basin  $\Omega$ . The integrated basin population ( $N_i$ ) of given basin  $i$  is calculated by  $N_i = \int \rho(r) dr$ . Following the  $N_i$  along a calculated path is a useful technique that allows on to identify the specific flows of the electronic charge occurring a chemical reaction and provides a rational characterization of chemical concepts such as bond forming/breaking process, obtaining new insights on the reaction mechanism.

A number of ELF topological analyses characterizing the mechanisms of significant organic reactions involving the formation of new C–C single bonds has shown that it begins in the short C–C distance range of 1.9–2.0 Å by merging two monosynaptic basins, V(Cx) and V(Cy), into a new disynaptic basin V(Cx, Cy) associated with the formation of the new Cx–Cy single bond.<sup>39</sup> The Cx and Cy carbons characterized by the presence of the monosynaptic basins, V(Cx) and V(Cy) are called *pseudoradical centers*.<sup>40</sup>

In order to understand the molecular mechanism of the IMADA reaction of ATCI 3-B yielding *trans*-4-B, a ELF topological analysis of the B3LYP/6-31G(d,p) wavefunction of some relevant points of the IRC associated with **TS-tf-B** was performed. The  $N$  populations of the most significant ELF valence basins at specific points along the two IRCs are displayed in Table 3. The

**Table 2** MPWB1K/6-311G(d,p) total and relative enthalpies ( $H$ , in a.u., and  $\Delta H$ , kcal mol<sup>-1</sup>), entropies ( $S$ , in kcal K<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup> and  $\Delta S$ , in kcal K<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>), Gibbs free energies ( $G$ , in a.u., and  $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 25.0 °C and 1.0 atm, in acetonitrile, of the stationary points involved in the *trans* and *cis* stereoisomeric pathways of the IMADA reaction of ATCI **3-B** and of the 1,3-H shift for the favoured *trans* channel

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
IMADA reaction						
<b>3-B</b>	-1345.301822		169.515		-1345.382365	
<b>TS-tf-B</b>	-1345.274138	17.4 <sup>a</sup>	162.614	-6.9 <sup>a</sup>	-1345.351401	19.4 <sup>a</sup>
<b>TS-cf-B</b>	-1345.268138	21.1 <sup>a</sup>	163.424	-6.1 <sup>a</sup>	-1345.345786	23.0 <sup>a</sup>
<i>trans</i> - <b>4-B</b>	-1345.322636	-13.1 <sup>a</sup>	157.491	-12.1 <sup>a</sup>	-1345.397465	-9.5 <sup>a</sup>
<i>cis</i> - <b>4-B</b>	-1345.311639	-6.1 <sup>a</sup>	157.854	-11.7 <sup>a</sup>	-1345.386640	-2.7 <sup>a</sup>
1,3-H shift						
<i>trans</i> - <b>4</b> + <b>11</b>	-1271.167520		176.013		-1271.251149	
<b>TS-6</b>	-1271.176812	-5.8 <sup>b</sup>	167.519	-8.5 <sup>b</sup>	-1271.256405	-3.3 <sup>b</sup>
<b>IN1</b>	-1271.188089	-12.9 <sup>b</sup>	172.140	-3.9 <sup>b</sup>	-1271.269879	-11.8 <sup>b</sup>
<i>trans</i> - <b>5</b> + <b>11</b>	-1271.245134	-48.7 <sup>b</sup>	173.613	-2.4 <sup>b</sup>	-1271.329911	-49.4 <sup>b</sup>
<i>trans</i> - <b>4</b>	-1020.734362		144.573		-1020.803054	
<b>TS-5-tf</b>	-1020.611561	77.1 <sup>c</sup>	141.050	-3.5 <sup>c</sup>	-1020.678578	78.1 <sup>c</sup>
<i>trans</i> - <b>5</b>	-1020.779945	-28.6 <sup>c</sup>	143.888	-0.7 <sup>c</sup>	-1020.848311	-28.4 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Relative to reactant **3-B**. <sup>b</sup> Relative to *trans*-**4** + **11** complex. <sup>c</sup> Relative to *trans*-**4**.

**Table 3** More relevant valence basin populations  $V$  (in e units) calculated from the ELF of some selected points associated with the formation of the C1–C6 and C4–C5 single bonds along the IMADA reaction of **3-B**. Distances are given in Å

	<b>3-B</b>	<b>P1</b>	<b>TS-tf-B</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<i>trans</i> - <b>4-B</b>
$d(\text{C1-C6})$	3.284	1.963	1.746	1.643	1.584	1.557
$d(\text{C4-C5})$	4.017	2.758	2.630	2.395	2.054	1.611
$V(\text{C1}, \text{N2})$	2.96	2.17	1.94	1.86	1.83	1.78
$V(\text{N2}, \text{C3})$	1.96	2.03	2.15	2.32	2.56	2.80
$V(\text{C3}, \text{C4})$	2.91	2.84	2.89	2.53	2.30	2.13
$V(\text{C5}, \text{C6})$	1.85	2.78	2.49	2.29	2.09	1.95
$V'(\text{C5}, \text{C6})$	1.81	—	—	—	—	—
$V(\text{C1})$	—	0.51	—	—	—	—
$V(\text{C6})$	—	0.36	—	—	—	—
$V(\text{C1}, \text{C6})$	—	—	1.39	1.64	1.79	1.88
$V(\text{C4})$	—	—	—	0.41	—	—
$V(\text{C5})$	—	—	—	0.14	—	—
$V(\text{C4}, \text{C5})$	—	—	—	—	1.22	1.78

ELF attractor positions and atom numbering for the most relevant points are shown in Fig. 3.

An ELF attractor schematic picture of **3-B**,  $d(\text{C1-C6}) = 3.284$  Å and  $d(\text{C4-C5}) = 4.017$  Å, shows two disynaptic basins associated with the C1–N2 and N2–C3 bonds,  $V(\text{C1}, \text{N2})$  and  $V(\text{N2}, \text{C3})$ , integrating 2.96e and 1.96e, respectively, one  $V(\text{C3}, \text{C4})$  disynaptic basin, integrating 2.91e, and two disynaptic basins associated with the C5–C6 double bond of the isobutene fragment,  $V(\text{C5}, \text{C6})$  and  $V'(\text{C5}, \text{C6})$ , integrating a total of 3.66e. As expected, the integration of the  $V(\text{C3}, \text{C4})$  disynaptic basins is in agreement with the integration of the C–C bonding region in an aromatic compound. Along the IMADA reaction, the  $V(\text{C3}, \text{C4})$  disynaptic basin is reduced to reach 2.13e in *trans*-**4-B**. On the other hand, the population of the  $V(\text{C1}, \text{N2})$  disynaptic basin indicates that the C1–N2 bonding regions in **3-B** shows a strong depopulation as a consequence of the coordination of the LA  $\text{BF}_3$  to the imine N2 nitrogen.

At **P1**,  $d(\text{C1-C6}) = 1.963$  Å and  $d(\text{C4-C5}) = 2.758$  Å, one of the most relevant features along the IRC can be observed. The ELF attractor schematic picture of **P1** shows the presence of two monosynaptic basins,  $V(\text{C1})$  and  $V(\text{C6})$ , integrating 0.51e and 0.36e, respectively (see Fig. 3). These monosynaptic basins characterize the two *pseudodiradical* centers responsible for the subsequent C1–C6 bond formation.<sup>39</sup> At this point of the IRC the two  $V(\text{C5}, \text{C6})$  and  $V'(\text{C5}, \text{C6})$  disynaptic basins present in **3-B** have merged into one  $V(\text{C5}, \text{C6})$  disynaptic basin, integrating 2.78e.

At **TS-tf-B**,  $d(\text{C1-C6}) = 1.746$  Å and  $d(\text{C4-C5}) = 2.630$  Å, the second more relevant feature along the IRC can be observed. The two  $V(\text{C1})$  and  $V(\text{C6})$  monosynaptic basins present in **P1** have merged into a new  $V(\text{C1}, \text{C6})$  disynaptic basin, integrating 1.39e (see Fig. 3).<sup>39</sup> This high value indicates that at **TS-tf-B** the formation of the first C1–C6 single bond is very advanced. At this point of the IRC, the C5–C6 bonding region of the isobutene fragment has been depopulated by *ca.* 1e. On the other hand, no monosynaptic basins at the C4 and C5 carbon atoms can be observed yet. ELF topological analysis of **TS-tf-B** accounts for the non-concerted C–C single bond formation along this IMADA reaction: while the formation of the C1–C6 single bond is very advanced, the formation of the C4–C5 single bond has not started yet.

At the selected **P2**,  $d(\text{C1-C6}) = 1.643$  Å and  $d(\text{C4-C5}) = 2.395$  Å, the presence of two new  $V(\text{C4})$  and  $V(\text{C5})$  monosynaptic basins, integrating 0.41e and 0.14e, respectively, is observed (see Fig. 3). These monosynaptic basins characterize the two *pseudodiradical* centers responsible for the subsequent C4–C5 bond formation. At this point of the IRC, the  $V(\text{C1}, \text{C6})$  disynaptic basin has reached 1.64e. Note that this electron density represents 0.87% of the electron-density of the  $V(\text{C1}, \text{C6})$  disynaptic basin in *trans*-**4-B**. Consequently, **P2** shares the one-step mechanism into two different stages; the C1–C6 single bond involving the most electrophilic centre of **3** is being formed along the first stage, while the formation of the second C4–C5

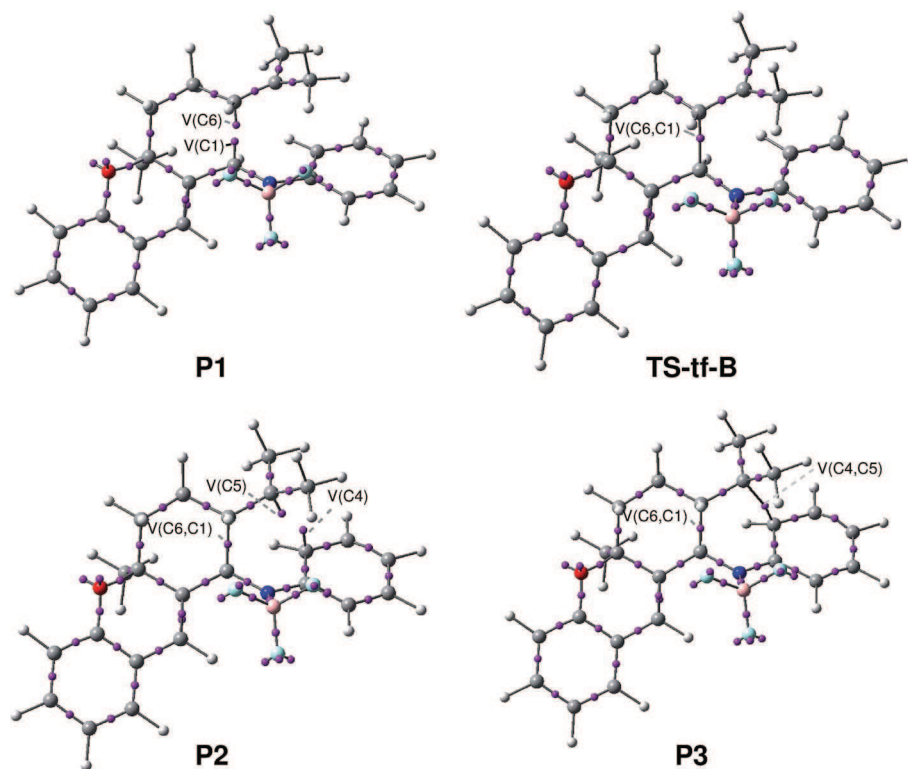


Fig. 3 ELF attractor positions in TS-tf-B and in some relevant points of the IRC (P1, P2 and P3) involved in the formation of the new C1–C6 and C4–C5 single bonds.

single bond along the ring closure takes place at the end of the second stage. Consequently, the mechanism of this IMADA reaction should be classified as a non-concerted *two-stage one-step* mechanism.<sup>41</sup> Bonding changes along this intramolecular process show a similar patterns than that found along the intermolecular A-DA reaction between the LA complex **6** and ER vinyl ether **7**.<sup>16</sup> The main difference between both mechanisms is the presence on a stable zwitterionic intermediate in the later with a similar geometry to that found at **P2**.

At **P3**,  $d(\text{C1-C6}) = 1.584 \text{ \AA}$  and  $d(\text{C4-C5}) = 2.054 \text{ \AA}$ , the two monosynaptic basins present in **P2** have merged into a new  $V(\text{C4}, \text{C5})$  disynaptic basin, integrating  $1.22e$  (see Fig. 3). This topological change stresses the formation of the second C4–C5 single bond along this non-concerted IMADA reaction. At this point of the IRC, the  $V(\text{C1}, \text{C6})$  disynaptic basin has reached  $1.79e$ .

Finally, at *trans-4-B*,  $d(\text{C1-C6}) = 1.557 \text{ \AA}$  and  $d(\text{C4-C5}) = 1.611 \text{ \AA}$ , the two disynaptic basins associated with two single bonds formed in this IMADA reaction have reached an electron density of  $1.88e$  (C1–C6) and  $1.78e$  (C4–C5). At *trans-4-B*, while the  $V(\text{C5}, \text{C6})$  disynaptic basin has been depopulated to  $1.95e$ , the  $V(\text{N2}, \text{C3})$  one have reached  $2.80e$ .

Some appealing conclusions can be drawn from this ELF topological analysis: (i) ELF topology of TS-tf-B asserts the non-concerted nature of this one-step IMADA reaction. While the formation of the first C1–C6 single bond has already started with an electron density of  $1.39e$ , at a C–C distance of  $1.746 \text{ \AA}$ , formation of the second C4–C5 bond has not started yet; (ii) the presence of the two  $V(\text{C1})$  and  $V(\text{C6})$  monosynaptic basins at **P1**

with a C1–C6 distance of  $1.963 \text{ \AA}$  is in agreement with the recently proposed model for the C–C single bond formation, which establishes that it takes place in the short range of  $2.0\text{--}1.9 \text{ \AA}$ ;<sup>39</sup> (iii) formation of the second C4–C5 single bond takes place at a C4–C5 distance of  $2.054 \text{ \AA}$ ; (iv) while formation of the first C1–C6 single bond takes place along the intermolecular nucleophilic attack of the C6 carbon of the isobutene moiety on the imine C1 carbon, formation of the second C4–C5 single bond is attained *via* an intramolecular electrophilic attack of the C5 carbon of the isobutene moiety on the aromatic C4 carbon.

### (iii) Analysis of the global reactivity indices of the reagents involved in IMADA reactions

The nature of the IMADA reactions were analysed using the reactivity indices defined within the conceptual DFT.<sup>42</sup> The global indices, namely electronic chemical potential  $\mu$ , chemical hardness  $\eta$ , global electrophilicity  $\omega$  and global

Table 4 B3LYP/6-31G(d,p) electronic chemical potential  $\mu$ , chemical hardness  $\eta$ , global electrophilicity  $\omega$  and global nucleophilicity  $N$  indices, in eV units, of ATCI **3** (non-catalysed reactant) and ATCI **3-B** (catalysed reactant)

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
<b>3</b>	−3.68	3.52	1.92	3.68
<b>3-B</b>	−4.24	3.54	2.54	3.11

nucleophilicity  $N$  indices, for the reagents involved in these reactions are given in Table 4.

ATCI **3** presents an electrophilicity  $\omega$  index of 1.92 eV, being classified as a strong electrophile,<sup>43</sup> and a nucleophilicity  $N$  index of 3.68 eV, being classified also as a strong nucleophile.<sup>44</sup> This ambiphilic behaviour is a consequence of the presence of imine framework and the trisubstituted alkene appendage inside ATCI **3**. Note that the high electrophilic character of imine **3** is not strong enough to make the reaction experimentally feasible and, thus, an electrophilic activation is necessary.

Coordination of the  $\text{BF}_3$  LA to the imine N2 nitrogen of ATCI **3** increases the electrophilicity  $\omega$  index of complex **3-B** to 2.54 eV and provokes a decrease of the nucleophilicity  $N$  index to 3.11 eV. In spite of this decrease, **3-B** remains classified as a strong nucleophile. This electrophilic activation accounts for the effect of the LA catalyst favouring the intramolecular nucleophilic attack of the ethylene moiety on the imine one through a more polar process,<sup>36</sup> in clear agreement with the GEDT found at **TS-tf-B**, and **TS-cf-B**.

#### (iv) Analysis of the substituent effect on the *cis/trans* stereoselectivity of the IMADA reactions

Experimentally,<sup>14</sup> it has been found that the preparation of 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine derivatives through the IMADA reaction of alkene-tethered chromene-3-carboxaldehyde with various aromatic amines leads always the *trans*-isomer as the major product, indicating that the stereoselectivity of these reactions is not influenced by the substitution. In order to give a deeper insight on the absence of substituent effect on this experimental finding, we have performed calculations for a series of experimental reactions<sup>14</sup> (see Scheme S1a and Table S3 of the ESI†) including both electron-withdrawing and electron-releasing groups. The obtained results reveal that the *trans* stereoisomer is found to be more favored than the *cis* one in all cases **11B–18B** as found experimentally. The difference in energy between the *cis/trans* TSs varies in the range 4.3 (for **11-B**) to 6.2 kcal mol<sup>-1</sup> (for **18-B**). The *trans* products are also found to be more stable than the *cis* ones in all cases. These results put in evidence that the *trans* isomers are more favored than the *cis* ones both kinetically and thermodynamically as expected experimentally.<sup>14</sup> The calculations were performed also for some reduced (non-experimental) models (see Scheme S1b and Table S3 of the ESI†). In the reduced model **19-B**, the two methyl groups on the dienophile framework of **3-B** are eliminated. In the reduced model **20-B**, a phenyl group of the tether chain is eliminated and in model **21-B**, both the two methyl and the phenyl groups of **3-B** are eliminated. The obtained results show that the *trans* isomers are always more favored than the *cis* ones by 3.5 to 5.4 kcal mol<sup>-1</sup>, indicating, that there is no substituent effect on the *cis/trans* selectivity of these IMADA reactions.<sup>14</sup>

The values of the electrophilicity index,  $\omega$ , and the nucleophilicity index,  $N$ , for both experimental **11B–18B** and non-experimental **19B–21B** ATCI derivatives are given in Table S4 of the ESI.† It turns out that the values of  $\omega$  and  $N$  are slightly influenced by the nature of substituents. We note that the polar character of these IMADA reactions, which can be approached

by the sum of the  $\omega$  and  $N$  indices, is found to be practically unaffected. These results can explain the fact that the polarity, and consequently the activation energies, of the IMADA reactions are very slightly influenced by the electronic nature and the position of the substituents, in clear agreement with the computed activation energies for the corresponding IMADA reactions (see Table S3 of the ESI†).

## Concluding remarks

The mechanism, the regio- and the stereoselectivity of the IMP reaction leading to the formation of the 5*H*-chromeno[2,3-*c*] acridine derivatives have been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d,p) and MPWB1K/6-311G(d,p) levels of theory. This IMP reaction is a domino process that comprises two sequential reactions: (i) a  $\text{BF}_3$  Lewis acid catalysed IMADA reaction of alkene tethered chromene imine to afford a formal [4 + 2] CA; and (ii) an 1,3-H shift in this CA to give the final chromeno acridine. The three reaction pathways associated to *trans*-fused, *cis*-fused, and bridged cyclisation modes have been analysed. Gas phase DFT calculations show that in both non-catalysed and  $\text{BF}_3$  LA catalysed processes, the *trans*-fused channel yielding to the formation of the final product *trans*-**5** is favoured both kinetically and thermodynamically, in clear agreement with experimental findings.

Thermochemical calculations show that in spite of the high activation enthalpy associated with formation of *trans*-**4-B**, the intramolecular mode of the IMADA reaction, which does not present appreciable activation entropy, makes it possible the IMP reaction to take place.

The ELF topological analysis of selected points along the IRC curve shows that the IMADA reaction follows a non-concerted *two-stage one-step mechanism*. At **TS-tf-B** the formation of the first C1–C6 single bond has already started, while the formation of the second C4–C5 single bond has not started yet.

Analysis of the global reactivity indices of ATCIs **3** and **3-B** indicates that both compounds present ambiphilic behaviors. Coordination of the  $\text{BF}_3$  LA to the nitrogen atom of ATCI **3** increases the electrophilicity  $\omega$  index of complex **3-B** and provokes a decrease of the nucleophilicity  $N$  index. In spite of this decrease, **3-B** remains classified as a strong nucleophile. Consequently, the LA catalyst permits the IMADA reaction to take place through a more polar process with lower activation energy.

Analysis of the substituent effect on the *cis/trans* stereoselectivity, for various derivatives of the catalysed ATCI, reveals that the *trans* selectivity is favoured independently on the electronic nature and the position of substituents, in clear agreement with experimental outcomes.

## Acknowledgements

S. M. M and W. B are grateful to the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government (project CNEPRU E02020110003) for financial support. L. R. D and M. J. A thank to “Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government (project CTQ2013-45646-P)” for financial support.

## References

- 1 W. Carruthers, in *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, 2nd edn, Cambridge, UK, 1978.
- 2 W. Carruthers, in *Cycloaddition Reactions in organic synthesis*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1990.
- 3 D. L. Boger and S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, 1987.
- 4 (a) S. M. Ng, C. M. Beaudry and D. Trauner, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1701–1704; (b) J. S. Crossman and M. V. Perkins, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 4852–4867; (c) M. V. Kozzytska and G. B. Dudley, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 2899–2901; (d) R. Shchepin, M. N. Möller, H. Y. H. Kim, D. M. Hatch, S. Bartesaghi, B. Kalyanaraman, R. Radi and N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 17490–17500; (e) M. Ikoma, M. Oikawa and M. Sasaki, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2740–2749; (f) S. Hutait, V. Singh and S. Batra, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **32**, 6269–6276; (g) F. I. Zubkov, J. D. Ershova, V. P. Zaytsev, M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, E. A. Sokolova, V. N. Khrustalev and A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 6822–6824; (h) M. Nakamura, I. Takahashi, S. Yamada, Y. Dobashi and O. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 53–55.
- 5 (a) F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchinb and A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 8455–8463; (b) M. B. Wallace, N. Scoriah, P. H. Vu, J. W. Brown, J. A. Stafford and Q. Dong, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 1739–1741; (c) T. E. Hurst, T. J. Miles and C. J. Moody, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 874–882; (d) M. Jayagobi, M. Poornachandran and R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 648–650.
- 6 K.-i. Tadano, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4381–4394.
- 7 L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.*, 1967, **36**, 656–670.
- 8 L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 953–956.
- 9 L. S. Povarov, V. I. Grigos and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1963, 2039–2041.
- 10 L. S. Povarov, V. I. Grigos, R. A. Karakhanov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1964, 179–186.
- 11 V. I. Grigos, L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1965, 2163–2171.
- 12 L. S. Povarov and B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 1964, 2221–2222.
- 13 V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 2721–2750.
- 14 B. V. Subba Reddy, A. Antony and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3071–3074.
- 15 F. Palacios, C. Concepción Alonso, A. Arrieta, F. P. Cossío, J. M. Ezpeleta, M. Fuertes and G. Rubiales, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **11**, 2091–2099.
- 16 L. R. Domingo, M. J. Aurell, J. A. Sáez and S. M. Mekelleche, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 25268–25278.
- 17 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 18 (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652; (b) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785–789.
- 19 W. J. Hehre, L. R. Schleyer and J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- 20 (a) C. E. Check and T. M. Gilbert, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9828–9834; (b) G. O. Jones, V. A. Gune and K. Houk, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1216–1224; (c) G. A. Griffith, I. H. Hillier, A. C. Moralee, J. M. Percy, R. Roig and M. A. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 13130–13141.
- 21 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 6908–6918.
- 22 K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, 1970, **74**, 4161–4163.
- 23 K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 1083–1096.
- 24 (a) A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899–926; (b) A. E. Reed, R. B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 735–746.
- 25 A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378–6396.
- 26 R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2011, **115**, 14556–14562.
- 27 C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, Wiley, Hoboken, 2004.
- 28 (a) A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss and H. G. von Schnering, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1991, **30**, 409–412; (b) B. Silvi and A. Savin, *Nature*, 1994, **371**, 683–686; (c) A. Savin, B. Silvi and F. Colonna, *Can. J. Chem.*, 1996, **74**, 1088–1096; (d) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert and T. F. Fassler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1808–1832; (e) B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 2002, **614**, 3–10.
- 29 (a) A. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, 1990, **92**, 5397–5404; (b) S. Noury, F. Colonna, A. Savin and B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 1998, **450**, 59–68; (c) S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *Comput. Chem.*, 1999, **23**, 597–604; (d) M. Calatayud, J. Andrés, A. Beltrán and B. Silvi, *Theor. Chem. Acc.*, 2001, **105**, 299–308; (e) B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 3081–3085; (f) B. Silvi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, **6**, 256–260; (g) E. Matito, B. Silvi, M. Duran and M. Solá, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 024301.
- 30 S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *TopMod package*, 1997.
- 31 R. G. Parr, L. von Szentpály and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922–1924.



- 32 (a) R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 7512–7516; (b) R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 1989.
- 33 L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4615–4624.
- 34 L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 7168–7175.
- 35 L. R. Domingo and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 3576–3583.
- 36 J. Andrés, L. R. Domingo, M. T. Picher and V. S. Safont, *Int. J. Quantum Chem.*, 1998, **66**, 9–24.
- 37 R. Castillo, J. Andrés and L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, **21**, 4705–4709.
- 38 (a) V. Polo, J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo and B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 7128–7136; (b) J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo, V. Polo and B. Silvi, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 3566–3575; (c) J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo and P. González-Navarrete, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 748–756.
- 39 L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 32415–32428.
- 40 L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *Lett. Org. Chem.*, 2010, **7**, 432–439.
- 41 (a) L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 3841–3851; (b) L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Sáez, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 107–114.
- 42 P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793–1873; D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 2337–2361.
- 43 L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4417–4423.
- 44 P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 2008, **865**, 68–72.

## خلاصة

يهدف العمل المقدم في هذه الأطروحة إلى الدراسة النظرية لتفاعل POVAROV الداخلي جزئي (Aza Diels-Alder الداخلي + الإنتقال 1,3- H) المؤدية إلى تشكيل مشتقات *5H-chromeno[2,3-c] acridine*. الآلية (متزامنة، غير متزامنة)، الإنتقالية الموضعية (الإندماجية، الجسرية)، الإنتقالية الفراغية (*cis/trans*)، تأثيرات المذيب، المحفز و المستبدلات درست، وضحت و قورنت مع المعطيات التجريبية. بينت هذه الدراسة أن المسلك التفاعلي *trans*-الإندماجي هو الأكثر تفضيلا حركيا و ترموديناميا عن طريق آلية غير متزامنة ( مرحلة واحدة و طورين).

تمت هذه الدراسة النظرية بإستعمال الطرق الكمية DFT (B3LYP/6-31G\*\* و MPWB1K/6-31G\*\*) بإستعمال برنامج Gaussian 09W. تمت دراسة التحليل الطوبولوجي ELF للسكانات الإلكترونية لأهم النقاط على البيان IRC بإستعمال برنامج TopMod. **الكلمات المفتاحية:** تفاعل Povarov؛ تفاعل Aza Diels-Alder الداخلي؛ الإنتقال 1,3-H؛ Chromenoacridine؛ الإنتقالية الموضعية؛ الإنتقالية الفراغية؛ فعل المحفز؛ حالة التموضع الإلكتروني ELF.

## Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'étude théorique de la réaction de Povarov intramoléculaire (Aza Diels-Alder Intra + 1,3-H shift) conduisant à la formation des dérivés *5H-chromeno[2,3-c] acridine*. Le mécanisme (concerté vs. non concerté), la régiosélectivité (fusionnée vs. pontée), la stéréosélectivité (*cis* vs. *trans*), les effets de solvant, de catalyseur et de substituants ont été élucidés et comparés avec les données expérimentales. La présente étude montre que le chemin réactionnel *trans fused* est le plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement via un mécanisme non concerté (une étape en deux paliers).

L'étude théorique a été menée à l'aide des méthodes quantiques DFT (B3LYP/6-31G\*\* et MPWB1K/6-31G\*\*) en utilisant le programme *Gaussian 09W*. L'analyse topologique ELF des populations électroniques des points pertinents de la courbe IRC a été effectuée à l'aide du programme TopMod.

**Mots-Clés :** Réaction de Povarov; Réaction de Diels-Alder Intramolécualire; 1,3-H shift; Chromenoacridine; Régiosélectivité; Stéréosélectivité; Effet de catalyseur; Fonction de localisation électronique ELF.

## Abstract

The aim of the present thesis is the theoretical study of the Intramolecular Povarov reaction (Aza-Diels-Alder + 1,3-H shift) yielding to *5H-chromeno[2,3-c] acridine* derivatives. The mechanism (concerted vs. non concerted), the regioselectivity (*fused* vs. *bridged*), the stereoselectivity (*cis* vs. *trans*), the solvent, catalyst and substituents effects were elucidated and compared to experimental data. The present study shows that the *trans fused* reaction channel is the most favored both kinetically and thermodynamically via a non concerted mechanism (one step two stages).

The theoretical study was carried out by means of DFT quantum-chemistry methods (B3LYP/6-31G\*\* and MPWB1K/6-31G\*\*) using *Gaussian 09W* program. The topological analysis of the electron populations of the relevant points of the IRC curve performed using the TopMod program.

**Keywords :** Povarov reaction; Intramolecular Diels-Alder reaction; 1,3-H shift; Chromenoacridine; Regioselectivity; Stereoselectivity; Catalyst effect; Electron Localization function ELF.