



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

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN**

# MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER

Filière: **Chimie**

Option: Chimie Théorique et Modélisation

Par :

**Mr FEKIH Ahmed**

Sur le thème

---

## Etude théorique des réactions de substitutions nucléophiles

---

Soutenu publiquement le 19 Juin 2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme CHEMOURI Hafida	Maître de Conférences B	ESSA-Tlemcen	Examinateur
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Encadreur

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M), N° 53  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*



*Je dédie ce travail*

*A la mémoire de ma chère maman.*

*Les yeux mouillés, mes pensées sont pour toi. Là où tu es, sois fière de ton petit. Repose en paix.*

*A mon père longue vie à toi.*

*A ma sœur et à mes frères.*

*A mon frère et sa petite famille.*

*A mes oncles et à mes tantes.*

*A mes collègues de laboratoire.*

*A tout mes amies.*

*A tous ceux qui me sont chers*

## --- REMERCIEMENTS ---

*Le travail présenté dans ce mémoire 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 toute ma reconnaissance à Mme W. KAZI TANI – BENCHOUK, Maitre de Conférences A à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ces connaissances en chimie théorique et computationnelle.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur S. M. MEKELLECHE Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, coordinateur de l'équipe de formation « master chimie théorique et modélisation moléculaire » qui m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique et qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Mme H. CHEMOURI, Maitre de Conférences B à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à tous les collègues de laboratoires de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire ». Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## --- SOMMAIRE ---

INTRODUCTION GENERALE.....	1
Références.....	5
<b>CHAPITRE I : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES</b>	
Introduction.....	6
I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	7
a) Approximation de Hartree ( <i>champ moyen</i> ) .....	7
b) Méthode de Hartree et de Fock ( <i>déterminant de Slater</i> ).....	7
c) Méthode de Hartree, de Fock et de Roothaan ( <i>OM-CLOA</i> ).....	8
I.2. Théorie DFT ( <i>Density fonctionnel theory</i> ) .....	9
a) Introduction ( <i>théorème</i> de Hohenberg et Kohn) .....	9
b) Équation de <i>Kohn</i> et <i>Sham</i> .....	10
c) Terme d'échange-corrélation .....	11
d) Fonctionnelle hybride B3LYP.....	12
e) Fonctionnelle M06-2x .....	13
Références du chapitre I .....	14
<b>CHAPITRE II : APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE</b>	
Introduction .....	15
II.1. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle .....	15
II.1.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle.....	15
a) Potentiel chimique électronique.....	16
b) Dureté globale et mollesse globale.....	16
c) Indice d'électrophilie globale.....	17
II.1.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle .....	17
a) Indices de Fukui.....	17
b) Electrophilie locale .....	18
II.2. Fonction de Parr.....	18
II.3. Surface d'énergie potentielle SEP.....	19
II.3.1. Définition .....	19
II.3.2. Matrice hessienne .....	19
II.3.3. Points caractéristiques d'une SEP .....	21

II.3.4. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction .....	21
II.3.5. Etat de transition TS .....	21
II.4. Théorie de l'état de transition TST.....	22
II.4.1. Énergie d'activation et équation d'Arrhenius .....	22
II.4.2. Prédiction de la vitesse de réaction par la TST .....	23
II.4.3 Coordonnées vibrationnelles normales et la fréquence imaginaire .....	24
Références du chapitre II .....	27
 <b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS</b>	
III.1. Application I: Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la substitution nucléophile aromatique du perfluoropyridine et perchloropyridine avec l'ammoniac .....	29
1.Introduction .....	29
2. Méthodologie des calculs .....	31
3. Résultats et discussion .....	32
3.1. Prédiction de la régiosélectivité en utilisant les indices de réactivité .....	32
3.2. Analyse de la surface d'énergie potentielle.....	35
3.2.1. Etude de S <sub>N</sub> Ar de la pyridine Py-F avec NH <sub>3</sub> (réaction # 1) en phase gazeuse et en présence du solvant .....	35
3.2.2. Etude de S <sub>N</sub> Ar de la pyridine Py-Cl avec NH <sub>3</sub> (réaction # 2) en phase gazeuse et en présence du solvant .....	45
Références de l'application I.....	53
III.2. Application II: Etude théorique de la régiosélectivité de la S <sub>N</sub> Ar des di/tri/tetra, Fluoro- et Chloro- pyridines basée sur les indices. ....	54
1. Introduction .....	54
2. Méthodologie des calculs .....	55
3. Résultats et discussion .....	55
Références de l'application II .....	64
 <b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	 65

## LISTE DES ABREVIATIONS

$S_NAr$	Substitution Nucléophile Aromatique
$S_N1$	Substitution Nucléophile unimoléculaire 1
$S_N2$	Substitution Nucléophile bimoléculaire 2
CR	Coordonnée de la réaction
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian
GTO	Gaussian Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
H-K	Hohenberg et Kohn
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
K-S	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
SCF	Self Consistent Field
STO	Slater Type Orbital
SEP	Surface d'énergie potentielle
TS	Transition State
TST	Transition State Theory
NPA	Natural Population Analysis
SCRFF	Self-Consistent Reaction Field
IN	Intermédiaire
Py-F	Perfluoropyridine
Py-Cl	Perchloropyridine
Nu	nucléophile

# Introduction Générale

Les mécanismes réactionnels de la substitution nucléophile  $S_N$  sur le carbone ont fait l'objet d'études particulièrement approfondis de la part des chimistes organiciens [1] et théoriciens [2]. Les réactions de  $S_N$  peuvent avoir lieu sur différentes combinaisons d'espèce chimiques chargées ou non. Pour mieux comprendre les mécanismes des réactions de ce type, Ingold et al. [3] ont défini les cas extrêmes. Ces cas extrêmes sont

- Substitution Nucléophile unimoléculaire ( $S_{N1}$ ), *mécanisme d'ionisation*.
- Substitution Nucléophile bimoléculaire ( $S_{N2}$ ), *mécanisme de déplacement direct*.

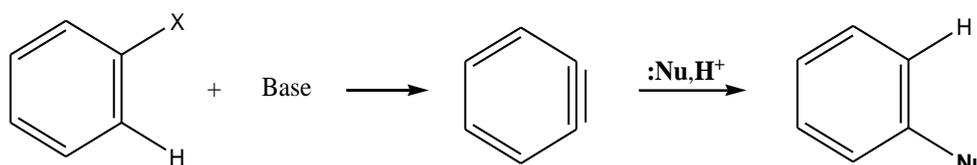
Le mécanisme d'ionisation [1a] pour la  $S_{N1}$  comporte une dissociation hétérolytique du produit initial – cinétiquement déterminante – donnant un carbocation tricoordiné (2) (appelé également ion carbonium ou ion carbénium) et le groupe sortant. Cette dissociation est suivie de la combinaison rapide d'un carbocation fortement électrophile avec une base de Lewis (nucléophile) présentée dans le milieu.

Le mécanisme de déplacement direct  $S_{N2}$  [1a] est un mécanisme concerté, sans intermédiaire, qui fait intervenir un seul état de transition cinétiquement déterminant. Selon ce mécanisme, le réactif est attaqué par un nucléophile à partir du côté opposé du groupe sortant, et l'établissement d'une liaison s'effectue en même temps que la rupture de la liaison entre l'atome de carbone et le groupe sortant. Le nucléophile et le groupe sortant sont tous les deux coordonnés au carbone central dans l'état de transition.

Aucun des principaux mécanismes de  $S_N$  sur les composés saturés n'est applicable aux cycles aromatiques [1]. Une réaction par approche dorsale de type  $S_{N2}$  est exclue en raison de la géométrie du cycle benzénique. Le lobe arrière de l'orbitale  $sp^2$  est orienté vers le centre de cycle. Un mécanisme  $S_{N1}$  serait très coûteux en énergie parce qu'un cation situé directement sur un cycle benzénique est très instable. C'est encore une conséquence de la géométrie et de l'hybridation des atomes de carbone aromatiques. Un carbocation doit être localisé dans une orbitale  $sp^2$ ; cette orbitale étant perpendiculaire au système  $\pi$ , il n'y a pas de stabilisation possible venant des électrons  $\pi$  [1].

Le mécanisme des réactions de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs [1,4] et théoriciens [5]. Il existe plusieurs mécanismes possibles pour la  $S_NAr$  [1,4]. On peut citer entre autre le mécanisme d'élimination-addition ainsi que le mécanisme d'addition-élimination.

Le mécanisme d'élimination-addition met en jeu un intermédiaire fortement instable, appelé déhydrobenzène ou benzyne [6]. Une caractéristique de ce mécanisme est le schéma de substitution du produit final. Le nucléophile entrant ne se fixe pas toujours au niveau du carbone porteur du groupe sortant [1a].



Le mécanisme d'addition-élimination [7], utilise l'une des orbitales  $\pi^*$  vacants comme point initial d'attaque du nucléophile. Ce qui permet la liaison du nucléophile au cycle aromatique sans déplacement des substituants existants. Si l'attaque a lieu à la position occupée par un groupe partant potentiel, la substitution nette peut se produire par une seconde étape dans laquelle le groupe partant est expulsé.

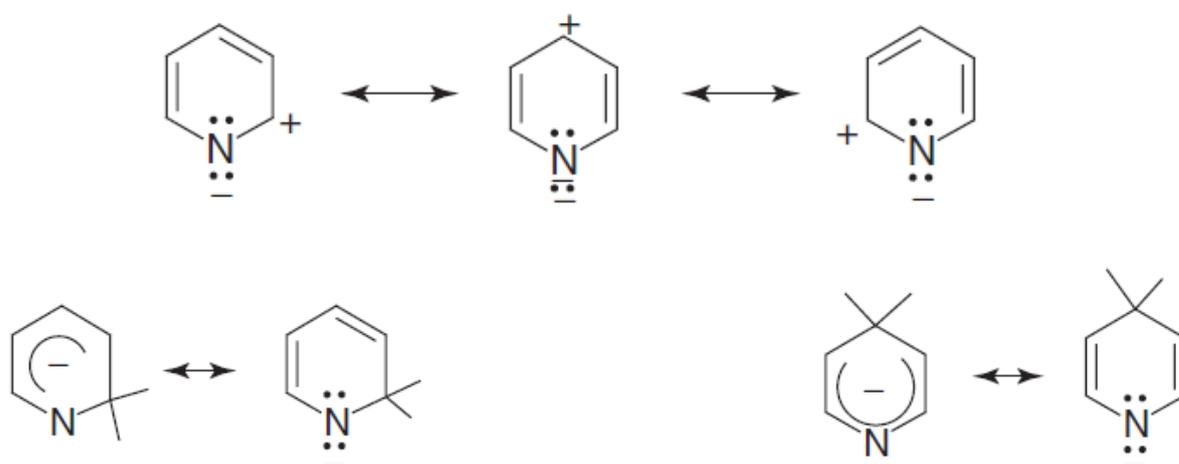


Les produits intermédiaires d'addition sont fréquemment détectables par spectroscopie et peuvent parfois être isolés [8]. Ils sont appelés complexes de *Meisenheimer*.

L'influence exercée par les substituants déjà placés sur le cycle sur les réactions de  $S_NAr$  est un domaine des relations entre structure et réactivité. La classification des substituants en *activateurs* et en *désactivateurs* apparut clairement dès les premières études [9].

On a commencé à comprendre l'origine de ces effets des substituants avec le développement des connaissances sur les interactions électroniques et les théories quantiques de la réactivité chimique. En effet, plusieurs travaux relatifs à la prédiction théorique de la régiosélectivité dans les réactions de  $S_NAr$  peuvent être trouvés dans la littérature [10].

La famille des pyridines, composés azotés hétéroaromatiques, est réactive vis-à-vis de la substitution nucléophile sur les positions C-2 et C-4 [1a,4]. L'atome d'azote sert à activer le cycle pour l'attaque nucléophile. Ce type de réaction de substitution est particulièrement important en chimie des pyrimidines.



Les trois chapitres de ce manuscrit sont présentés comme suit :

- Les méthodes de la chimie quantique à savoir la méthode de Hartree/Fock/Roothaan et méthodes DFT sont présentés dans le premier chapitre.
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité, à savoir, les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle, indices basés sur les fonctions de Parr et la théorie de l'état de transition TST.
- Le troisième chapitre est consacré à la présentation des résultats obtenus pour les deux applications concernant l'étude théorique des réactions de  $S_NAr$  :

Application 1. Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la substitution nucléophile aromatique du perfluoropyridine et perchloropyridine avec l'ammoniac

Application 2. Etude théorique basée sur les indices de réactivité de la  $S_NAr$  des di/tri/tetra, Fluoro- et Chloro- pyridines

- Les principales conclusions et les perspectives plausibles de ce travail sont données à la fin du manuscrit.

**Références :**

- [1] (a) C. Sundberg, chimie organique avancée, De boeck, **1996**. (b) J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., de boeck, New York, **1984**.
- [2] S.Yoshida, K. Igawa, and K. Tomooka, J. Am. Chem. Soc. **134**, **2012**, 19358–19361
- [3] C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, second Edition, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1969**.
- [4] F. Terrier, Modern Nucleophilic Aromatic Substitution 2013 Wiley Germany
- [5] (a) Glukhovtsev, M. N.; Bach, R. D.; Laiter, S. *J. Org. Chem.* **62**, **1997**, 4036–4046, (b) Fernandez, I.; Frenking, G.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* **75**, **2010**, 2971–2980. (c) Renfrew, A. H. M.; Taylor, J. A.; Whitmore, J. M. J.; Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, No. 10, 1703–1704.
- [6] R. W. Hoffmann, Dehydrobenzene and Cycloalkynes, Academic Press, New York, **1967**.
- [7] C. F. Bernasconi, H. Zollinger, Organic Series One, Vol. 3, ed., Butterworths, London **1973**; I. A. Zoltewicz, Top. Curr. Chem. ,**1975**, 59-33; I. Miller. Aromatic Nucleophilic Substitution, Elsevier, Amsterdam, **1968**.
- [8] E. Buncl, R. L. Sobczak, R. G. Suhr, J. A. Vahner, J. Org. Chem. **39**, **1974** , 1839.
- [9] J.F. Bunnett and R.E. Zahler Aromatic Nucleophilic Substitution Reaction University of Washington, Seattle, Washington. **1951**.
- [10] (a) F. A. Bulat, E. Chamorro, P. Fuentealba, A. Toro-Labbe, J. Phys. Chem. **108**, **2004** , 342–349. (b) R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, J. Phys. Chem. **102**, **1998** , 3746–3755. (c) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbe, J. Phys. Chem. **109**, **2005**, 205–212. (d) M. Liljenberg, T. Brinck, B. Herschend, T. Rein, S. Tomasi, and M. Svensson, J. Org. Chem. **77**, **2012** , 3262–3269. (e) M. Liljenberg, T. Brinck, B. Herschend, T. Rein , G. Rockwell , M. Svensson, Tetrahedron Letters **52** , **2011** , 3150–3153. (f) J.H. Stenlid, and T. Brinck, J. Org. Chem. **2017**.

# Chapitre I

**METHODES DE CALCULS  
QUANTO-CHIMIQUE**

## Introduction

En mécanique quantique, l'état d'une molécule qui comporte  $N$  noyaux et  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde  $\psi$  satisfaisant l'équation de Schrödinger (équation 1) [1]. Les fonctions  $\psi$  sont les fonctions propres et  $E$  sont les valeurs propres de l'hamiltonien  $H$ .

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

Pour cette molécule, l'hamiltonien  $H$  total, est défini par les 5 termes suivants :

1. Terme cinétique des électrons :  $H_1 = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i$
2. Terme cinétique des noyaux :  $H_2 = -\frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K$
3. Terme de répulsions électrons-électrons :  $H_3 = +\sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}}$
4. Terme de répulsions noyaux-noyaux :  $H_4 = +\sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}}$
5. Terme d'attractions électrons-noyaux :  $H_5 = -\sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}}$

$$H = H_1 + H_2 + H_3 + H_4 + H_5 \quad (2)$$

L'hamiltonien  $H$  peut se réduire à la forme suivante :

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

C'est la conséquence de l'approximation des noyaux fixes proposé par Born et Oppenheimer [2]. L'hamiltonien  $H$  est séparé en hamiltonien électronique et hamiltonien nucléaire.

## 1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

### a) Approximation de Hartree (*champ moyen*)

En 1927, Hartree [3] a proposé l'approximation du champ moyen. Celle-ci consiste à : « L'interaction de chaque électron  $e^-(i)$  avec les autres électrons  $e^-(j)$  avec  $(j) \neq (i)$  est remplacée par l'interaction de l'électron  $e^-(i)$  avec un champ moyen créé par le reste des électrons ». Pour cela, on écrit l'équation suivante :

$$\sum_{j=1}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \cong \bar{U}(i) \quad (4)$$

L'approximation de Hartree permet d'écrire l'hamiltonien total (équation 3) comme la somme d'hamiltonien monoélectronique.

$$\begin{aligned} H &= -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i=1}^n \bar{U}(i) \\ H &= \sum_{i=1}^n h^c(i) + \sum_{i=1}^n \bar{U}(i) \\ H &= \sum_{i=1}^n \bar{h}^c(i) \end{aligned} \quad (5)$$

Donc d'après le théorème des électrons indépendants on aura

$$\begin{aligned} E_{tot}(1,2,\dots,n) &= \sum_{i=1}^n e(i) \\ \Psi_{tot}(1,2,\dots,n) &= \prod_{i=1}^n \psi(i) \end{aligned} \quad (6)$$

### b) Méthode de Hartree et de Fock (*déterminant de Slater*)

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (équation 4)

- Ne vérifie pas le principe d'indiscernabilité des électrons
- Ne vérifie pas le principe d'exclusion de Pauli.

Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale  $\Psi$  sous forme d'un déterminant de Slater [5] afin de tenir compte de ces deux principes.



## 2. Théorie DFT (*Density Fonctionnel Theory*)

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) est de remplacer la fonction d'onde polyélectronique qui dépend de  $4N$  variables par la densité électronique  $\rho$  qui dépend que de trois variables seulement [7].

Hohenberg et Kohn (H-K) ont établi une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental à sa densité électronique.

- **Premier théorème (H-K)**

Enoncé : « Pour une molécule à l'état fondamental, l'énergie, la fonction d'onde et les autres propriétés sont déterminé uniquement par la densité électronique  $\rho_0(x,y,z)$  » [8]

On note que l'hamiltonien électronique est comme:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i,j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (11)$$

$v(r_i)$  est une énergie potentielle d'attraction entre l'électron (i) et tout le noyaux.

$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \quad (12)$$

Les noyaux sont des charges externes par rapport au système réel. Par conséquent  $v(r_i)$  représente le potentiel externe exercé par les noyaux sur les électrons (i).

La somme des densités électroniques ponctuelle  $\rho_0(r)$  est égal au nombre d'électron n.

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (13)$$

L'expression de l'hamiltonien peut s'écrire comme

$$H = T + V_{ne} + V_{ee}$$

Par conséquent on aura l'énergie comme,

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (14)$$

$$\text{Avec } V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr \quad (15)$$

Cependant on obtient :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r) v(r) dr + F[\rho_0] \quad (16)$$

Le premier théorème de (H-K) permettra de calculer l'énergie  $E_0$  et les autres propriétés si on peut construire la fonctionnelle  $F[\rho_0]$

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (\text{fonctionnelle inconnue}) \quad (17)$$

- **Deuxième théorème de (H-K)**

Enoncé : « Pour n'importe quelle densité électronique d'essai  $\tilde{\rho}(r)$  qui satisfait les relations  $\tilde{\rho}(r) \geq 0$  et  $\int \tilde{\rho}(r) dr = n$ , on aura la relation suivante

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (18)$$

La question qu'on peut se poser est : quelle est la meilleure densité ? la meilleure densité est celle qui donne l'énergie minimum. Une densité d'essai  $\tilde{\rho}(r) \neq \rho_0(r)$  ne peut donner une énergie inférieure.

### b) Équation de *Kohn et Sham* (K-S)

La méthode de (K-S) représente une méthode pratique pour déterminer l'énergie comme fonctionnelle de la densité [9]. Dans cette méthode, on considère deux systèmes : système réelle (molécule réelle) et système fictif (système de référence noté s) En 1965, Kohn et Sham ont élaboré une méthode pratique pour trouver l'énergie  $E_0$  à partir de la densité  $\rho_0$ . 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 :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (19)$$

l'hamiltonien de système de référence peut s'écrire comme

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (20)$$

$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (21)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (22)$$

$\theta_i^{KS}$  représente les orbitales de Kohn et Sham de l'électron  $i$ .

### c) Terme d'échange-corrélation

- Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre des électrons du système réel  $T[\rho]$  et des électrons du système de référence  $T_s[\rho]$

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (23)$$

- Soit  $\Delta V_{ee}$  la différence entre la vraie répulsion électron-électron  $V_{ee}[\rho]$  et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle

$$1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad \text{tel que}$$

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (24)$$

L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (25)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (26)$$

Le terme  $v_{xc}$  représente la différence principale entre les différentes fonctionnelles en DFT. Il est défini comme

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (27)$$

Plusieurs approximations ont été proposées calculer le potentiel d'échange-corrélation

$v_{xc}$ . On cite par exemple :

- LDA: approximation de la densité locale.
- Méthode  $X\alpha$ .
- LSDA: approximation de la densité de spin locale.
- GGA : approximation du Gradient Généralisé.

#### d) Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (B pour Becke ; 3 pour trois paramètres d'ajustement «  $a_0$  ;  $a_x$  et  $a_c$  » ; L pour Lee ; Y pour Yang et P pour Parr) consiste à une hybridation de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (28)$$

Les valeurs des trois paramètres d'ajustement sont [10]:

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

### e) Fonctionnelle M06-2x

En 2005, Y. Zhao [11] ont proposé des nouvelles fonctionnelle d'échange et corrélation avec une précision élevée pour les composés métalliques et non métalliques, la cinétique et les interactions non covalentes, par exemple la fonctionnelle M05 (noté M pour le *Minnesota*, un état du Midwest des États-Unis et 05 pour l'année 2005). En 2007, Y. Zhao et D. G. Truhlar [12] ont proposés deux nouvelles fonctionnelles M06 et M06-2X. La fonctionnelle M06 est paramétrisée pour les métaux de transition et les non-métaux. La fonctionnelle M06-2X utilise un double échange non local (2X), et elle n'est paramétrisée que pour les non-métaux.

Les fonctionnelles M06 et M06-2X dépendent de trois variables :

- La densité de spin ( $\rho_\sigma$ ),
- Le gradient de densité de spin réduit ( $x_\sigma$ ) :

$$x_\sigma = \frac{|\nabla \rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}} \quad \sigma = \alpha, \beta \quad (29)$$

- La densité d'énergie cinétique de spin ( $\tau_\sigma$ ) :

$$\tau = \frac{1}{2} \sum_i^{\text{occup}} |\nabla \psi_{i\sigma}|^2 \quad (30)$$

Les méthodes M06 et M06-2X traitent la corrélation de spin opposé et de spin parallèle différemment. L'énergie de corrélation totale pour la méthode M06 est donnée par

$$E_C = E_C^{\alpha\beta} + E_C^{\alpha\alpha} + E_C^{\beta\beta} \quad (31)$$

Les fonctionnelles M06-2x et M05-2x sont des méthodes recommandées pour les calculs thermochimie, l'étude de la cinétique et les interactions non covalent [12].

**Références du chapitre I :**

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, 76 ,**1926**, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 84 ,**1927**, 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine, 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] (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 et O. V. Gritsenko. *J. Phys. Chem.*, 101 ,**1997**, 5383.
- [8] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136 ,**1964**, B846.
- [9] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 140 ,**1965**, A1133.
- [10] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 ,**1993**, 5648.
- [11] Y. Zhao, N.E. Schultz, and D. G. Truhlara, *J. Chem. Phys.*, 123, **2005**, 161103
- [12] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.*, 110, **2006**, 5121-29.
- [13] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 36 ,**1930**, 57.
- [14] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, A200 ,**1950**, 542.
- [15] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B.*, 113 ,**2009**, 6378.

# Chapitre II

Approches Théoriques  
de la Réactivité Chimique

## Introduction

Pour étudier les processus d'intérêt chimique, la chimie théorique, computationnelle, combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique. Le comportement d'une molécule ou d'un atome est souvent caractérisé par quelques paramètres, indices, pour prédire la réactivité chimique. Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories :

1- Les méthodes statiques: la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isolé. On peut citer par exemple :

- ✓ Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO (*Frontier Molecular Orbital*) [1].
- ✓ Principe HSAB global (*Hard and Soft Acids and Bases*) [2].
- ✓ Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [3].

2- Les méthodes dynamiques: la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules. On peut citer par exemple :

- ✓ La théorie de l'état de transition (TST) [4,5].

## II.1. Concepts chimiques et indices de réactivité

### II.1.1 Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

La DFT, théorie de la fonctionnelle de densité, constitue une vraie source de concepts chimiques comme  $\mu$  (potentiel chimique électronique),  $\eta$  (dureté),  $\omega$  (électrophilie),  $N$  (nucléophilie), ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho] \tag{1}$$

En tenant compte de la contrainte suivante (voir équation 2), on minimise l'énergie  $E$  pour obtenir la densité optimale:

$$\int \rho(r) dr = n \tag{2}$$

Ensuite, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange. En se basant sur la méthode de variations on obtient la condition variationnelle suivante :

$$\delta \left\{ E[\rho(r)] - \mu \left[ \int \rho(r) dr - N \right] \right\} = 0 \quad (3)$$

Avec  $\mu$  représente le multiplicateur de Lagrange, on a

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F_{Hk}}{\delta \rho} \quad (4)$$

Le terme  $v(r)$  exprime le potentiel externe. La quantité  $F_{Hk}$  représente la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [6].

#### a) Potentiel chimique électronique ( $\mu$ )

Selon Parr [7] et Pearson [8], le multiplicateur de Lagrange  $\mu$  (voir équation 4) peut être défini comme le *potentiel chimique électronique*. Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (5)$$

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. Cette quantité peut être calculée [7,9] à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\varepsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\varepsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit :

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (6)$$

#### b) Dureté globale et mollesse globale ( $\eta$ )

La première dérivée partielle du potentiel chimique électronique  $\mu$  par rapport aux nombre d'électrons total  $N$  est définie comme la *dureté* globale  $\eta$  du système [9]. La dureté exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (7)$$

La dureté globale  $\eta$  peut être calculée à partir des énergies  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit:

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (8)$$

### c) Indice d'électrophilie globale ( $\omega$ )

L'électrophilie globale  $\omega$  [10] est défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (9)$$

## II.1.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le principe des acides et bases durs et mous, HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*), appliqué dans un sens *global* nous permet de calculer pour une molécule  $\mu$  (potentiel chimique électronique),  $\eta$  (dureté globale),  $\omega$  (électrophilie), ...etc. Ces indices caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Par ailleurs, les chimistes s'intéressent à la réactivité chimique c'est à dire aux interactions entre molécules. Cependant, pour étudier les interactions entre molécules, des chercheurs [11-13] ont appliqué le principe HSAB pour des atomes (sens local).

### a) Indices de Fukui ( $f_k$ )

La première dérivée de  $\rho(r)$  (densité électronique) d'un système par rapport à  $N$  (nombre d'électrons) à un potentiel externe  $v(r)$  constant est définie comme la *fonction de Fukui* ( $f_k$ ) correspondant au site  $k$  d'une molécule. Cette fonction [14] est définie comme :

$$f_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} \quad (10)$$

Yang et Mortier [15] ont proposé une forme condensée de ces fonctions. Par exemple, pour une attaque nucléophile, l'indice de Fukui électrophilique  $f_k^+$  est définie comme:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (11)$$

Avec  $q_k(N)$  représente la population électronique de l'atome k dans la molécule neutre et  $q_k(N+1)$  représente la population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

Pour les réactions contrôlées par les frontières, Il a été montré [16] qu'une grande valeur de l'indice de Fukui  $f_k$  signifie une grande réactivité du site.

### b) Electrophilie locale ( $\omega_k^f$ )

Le site le plus électrophile est caractérisé par une grande valeur de l'indice  $\omega_k^f$  [17]. Cet indice est défini comme le produit de  $\omega$  (indice d'électrophilie globale) et  $f_k^+$  (indice de Fukui électrophilique).

$$\omega_k^f = \omega f_k^+ \quad (12)$$

### II.1.3 Fonction de Parr électrophilique $P_k^+$

Sur la base de plusieurs études consacrées aux changements de densité d'électrons le long de la formation de liaison C-C dans les réactions polaires, Domingo et al. [18] ont proposé la fonction de Parr électrophilique  $P^+(r)$ , qui est donnée par l'équation suivante,

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (13)$$

Où  $\rho_s^{ra}(r)$  est la densité de spin atomique ASD (*atomic spin density*) de l'anion radical. Chaque ASD condensé aux différents atomes de l'anion radical fournit des fonctions locales électrophiles de Parr  $P_k^+$  de la molécule neutre. L'indice d'électrophilie local  $\omega_k^p$  a été défini comme suit:

$$\omega_k^p = \omega P_k^+ \quad (14)$$

## II.2. Surface d'énergie potentielle (SEP)

### II.2.1 Définition

La cinétique chimique est l'étude de la réaction chimique envisagée sous son aspect dynamique. L'intérêt de la cinétique chimique est double. En premier lieu, la cinétique présente un intérêt pratique immédiat. La connaissance des équations d'évolution temporelle d'un système chimique permet de prévoir la durée nécessaire à sa transformation dans des conditions données. En second lieu, la cinétique constitue pour le chimiste l'une des méthodes les plus générales pour obtenir des informations sur les *mécanismes* de la transformation d'un système chimique dans le cadre du modèle de la réaction chimique [19].

En général, pour une réaction chimique où on a des réactifs, des produits ou éventuels intermédiaires, il est préférable d'introduire une surface (diagramme multidimensionnel) qui représente la variation d'énergie de ce système en fonction des coordonnées des atomes impliqués dans la réaction.

Le chemin d'une réaction chimique est déterminé par la fonction d'énergie potentielle des mouvements des noyaux  $E(q)$  tel que  $q$  sont les coordonnées des  $N$  noyaux des réactifs. Pour obtenir la SEP, il faut résoudre l'équation de Schrödinger d'un très grand nombre de configurations nucléaires pour les  $(3N-6)$  variables de vibration. Chose qui est pratiquement impossible pour les molécules à plusieurs atomes [20].

La courbe présentée dans la figure 1 [21] ci-dessous représente la variation de la surface d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction :

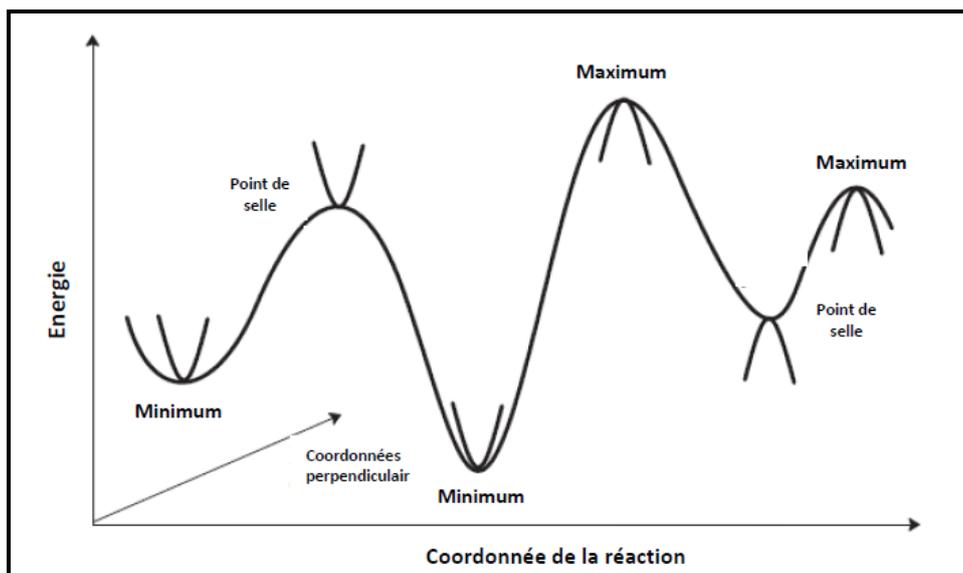


Figure 1.

La figure 1 présente plusieurs et différents types de points critiques au sens topologique du terme. Pour caractériser et déterminer la nature de ces points sur la courbe, il faut calculer les  $(3N-6)^2$  dérivées secondes de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées de la molécule. En d'autre terme, il faut déterminer la matrice hessienne.

### II.2.2. Matrice hessienne

Un hessien d'une fonction  $f$  est une matrice symétrique des dérivées secondes de  $f$  par rapport aux variables  $X$  notée  $H$  tel que

$$H = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{bmatrix} \quad (15)$$

On note que chaque élément  $i,j$  de  $H$  est  $H_{ij}$

$$H_{ij} = \partial^2 f(x) / \partial x_i \partial x_j \quad (16)$$

### II.2.3. Points caractéristiques d'une SEP

La matrice hessienne est utilisée pour la caractérisation des points sur la SEP. La figure 2 [22] illustre différentes nature des points stationnaires. Les minimums, globaux ou locaux, correspondent à des géométries stables du système moléculaire. Les points représentatifs des réactifs, des produits et des intermédiaires réactionnels correspondent à des minimums de la SEP.

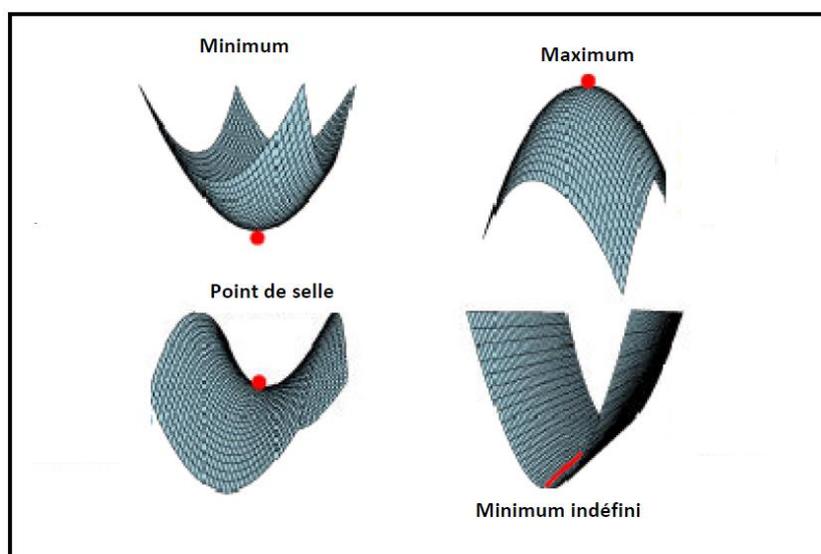


Figure 2.

### II.2.4. Chemin d'énergie minimum et coordonnée de réaction

Il existe une infinité de chemins sur la SEP permettant de relier les points représentatifs des réactifs et les points représentatifs des produits. Tous ces chemins sont appelés *chemins de réaction*. La *coordonnée de réaction* représente les géométries des molécules le long du chemin de réaction.

### II.2.5. Etat de transition TS (*transition state*)

Le maximum d'énergie potentielle selon les chemins d'énergie minimum correspond à un point de selle d'ordre 1 de la SEP. Il correspond à un maximum d'énergie potentielle selon la coordonnée de réaction, et à un minimum d'énergie selon les  $3N-7$  autres coordonnées. Ce point représente un *état de transition*. Un état de transition possède une et une seule

fréquence imaginaire de vibration. Un point de selle d'ordre  $n$  ( $n \geq 2$ ) possède  $n$  fréquences imaginaires et n'est pas un état de transition.

### II.3. Théorie de l'état de transition TST (*Transition State Theory*)

La théorie de l'état de transition TST a été proposée par H. Eyring et par M. G. Evans et M. Polanyi [4,5,23,24]. La TST est la plus importante théorie à partir de laquelle on peut comprendre la dynamique et le mécanisme d'une réaction chimique [4,5,23]. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (*transition state theory*), *théorie du complexe activé*, *TST classique* [4,5,24]. La courbe présentée dans la figure ci-dessous [21] représente la variation de la SEP en fonction de la coordonnée de réaction.

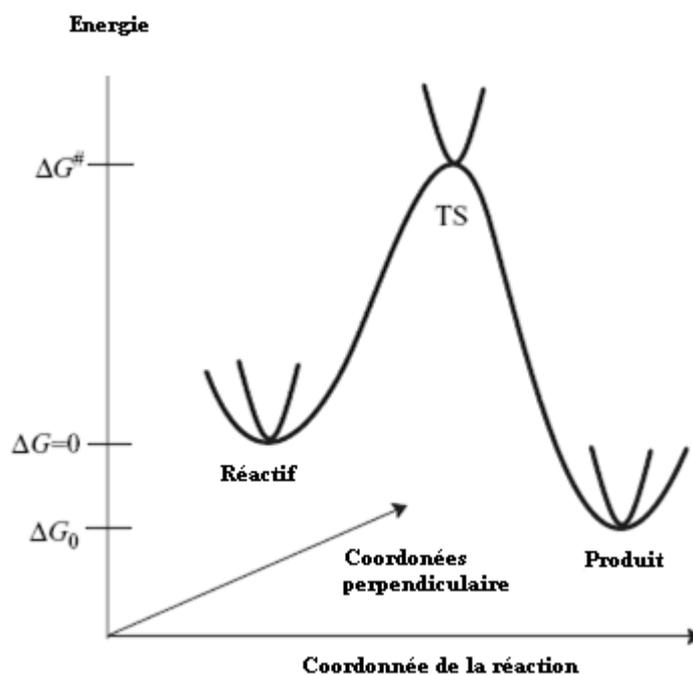


Figure 2. Illustration schématique du chemin de la réaction

#### II.3.1. Énergie d'activation et équation d'Arrhenius

Différentes relations ont été proposées pour expliquer la dépendance en température de la constante de vitesse d'une réaction. L'expression généralement retenue est la relation établie par Arrhénius [25]. En utilisant les travaux de Boltzmann, Arrhénius exprime la constante de vitesse d'une réaction chimique sous forme différentielle :

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2} \quad (17)$$

Dans le quelle :

$E_a$  est appelée l'énergie molaire d'activation.

R est la constante des gaz parfaits.

T la température absolue en K.

Si l'énergie molaire d'activation  $E_a$  est indépendante de la température, alors la relation (16) s'intègre en :

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (18)$$

### II.3.2. Prédiction de la vitesse de réaction par la TST

L'objectif de la TST [26-28] est de donner une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur les hypothèses suivantes:

- Il existe une surface située au niveau de TS 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 région des réactifs vers la région des produits ne peuvent conduire qu'à la formation des produits.
- Même lorsque les réactifs et les produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactifs sont en équilibre avec le TS.
- Les molécules de réactifs sont à l'équilibre thermique dans leurs régions.
- 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 :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G}{RT}\right) \quad (19)$$

Avec

$k_B$  : 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 TS.

### II.3.3 Coordonnées vibrationnelles normales et la fréquence imaginaire :

En utilisant le développement de Taylor de deuxième ordre, l'énergie potentielle  $U$  peut s'écrire comme :

$$U(x) \approx U(x_0) + \left(\frac{dU}{dx}\right)'(x - x_0) + \frac{1}{2}(x - x_0)' \left(\frac{d^2U}{dx^2}\right)''(x - x_0) \quad (20)$$

Avec  $x_0$  représente un point stationnaire. Donc la première dérivée s'annule et l'équation (20) deviendra

$$U(\Delta x) = \frac{1}{2} \Delta x' F \Delta x \quad (21)$$

On note que  $F$  représente une matrice de  $3N_{\text{atomes}} \times 3N_{\text{atomes}}$  contenant les deuxièmes dérivées de l'énergie. Elle est donnée dans l'équation (15).

Par ailleurs, l'équation nucléaire de Schrödinger pour un système de  $N_{\text{atome}}$  est donnée par l'équation (22)

$$\left[ - \sum_{i=1}^{3N_{\text{atom}}} \left( \frac{1}{2m_i} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} \right) + \frac{1}{2} \Delta x' F \Delta x \right] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (22)$$

La diagonalisation de la matrice  $F$  se fait par plusieurs étapes dans les programmes de modélisation moléculaire. En effet, la diagonalisation produit ainsi les valeurs propres (*eigenvalues*)  $\varepsilon_i$  et les vecteurs propres (*eigenvectors*)  $q_i$ .

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial y_1} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial z_2} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial y_1 \partial x_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial y_1^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial z_2 \partial x_1} & \dots & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial z_2^2} \end{bmatrix} \longrightarrow \mathbf{f} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial q_1^2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 E}{\partial q_2^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_6^2} \end{bmatrix} \quad (23)$$

Dans ce système de coordonnées  $x, y, z$  on aura un autre système de coordonnées  $q$  qui représentent les *coordonnées vibrationnelles normales*. L'équation Schrödinger (22) deviendra alors dans ce nouveau système de coordonnées

$$- \sum_{i=1}^{3N} [h_i(q_i)] \Psi_{\text{nuc}} = E_{\text{nuc}} \Psi_{\text{nuc}} \quad (24)$$

L'équation (22) de dimension  $3N$  peut être séparée pour avoir  $3N$  équations de Schrödinger. On remarque l'équation (24) représente une fonction d'un *oscillateur harmonique standard*, en coordonnées  $q$ .

Les solutions des équations (24) donneront les fréquences vibrationnelles comme indiqué dans l'équation (25)

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\varepsilon_i} \quad (25)$$

On remarque la fréquence pour la vibration le long du vecteur propre pour la valeur propre *négative* sera *imaginaire*, comme c'est la racine carrée d'un nombre négatif (équation (25)). Ce vecteur propre suit la direction de la descente principale de l'état de transition TS vers les réactifs et les produits.

Le calcul des fréquences vibrationnelles a permis de classier un point stationnaire sur la SEP trouvée par une méthode d'optimisation de géométrie comme un minimum local (toutes les fréquences vibrationnelles sont réelles) et comme un point de selle d'ordre  $n$  ( $n$  fréquences imaginaires).

**Références du chapitre II :**

- [1] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1975**.
- [2] (a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, **1963**, 3533.;  
(b) R. G. Pearson, "*Chemical Hardness*", Wiley-VCH, Weinheim **1997**
- [3] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **103**, **2003**, 1793.;
- [4] H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem*, **12**, **1931**, 279.
- [5] Eyring H., *J. Chem. Phys.*, **3**, **1935**, 107.
- [6] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. *J. Chem. Phys.*, **68**, **1978**, 3801.
- [7] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [8] R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, **1967**, 1827.
- [9] R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, **1967**, 1827.
- [10] R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, **1999**, 1922.
- [11] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **103**, **2003**, 1793.
- [12] P. Geerlings, F. De Proft, *Int. J. Mol. Sci.*, **3**, **2002**, 276.
- [13] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **3**, **2002**, 310.
- [14] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, **1984**, 4049.
- [15] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, **1986**, 5708.
- [16] P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, **98**, **1994**, 9143.
- [17] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **58**, **2002**, 4417  
(b) P. Perez, L.R. Domingo, A.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **59**, **2003**, 3117 ;  
(c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*», Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, Vol. **19**, **2007**, pp 139.
- [18] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez. *RSC Adv.* **3**, **2013**, 1486–1494.
- [19] B. Fosset, J.-B. Baudin, F. Lahitète, *Chimie tout-en-un*, Dunod, Paris, **2013**.
- [20] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, Fifth Edition, Prentice-Hall, **2000**.

- [21] (a) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, first Edition, Wiley, **1999**;  
(b) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, Second Edition, Wiley,  
**2007**.
- [22] J.B. Foresman, E. Frisch, *Exploring chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian 03* (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**).
- [23] H. Eyring, S.H. Lin, S.M. Lin, Basic chemical kinetics, John Wiley & Sons, **1980**.
- [24] 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.
- [25] S. Arrhenius, Z. *Phys. Chem.*, **1889**, 4, 226, "Selected Readings in Chemical Kinetics", M. H. Back, K. J. Laidler, Eds. Pergamon: Oxford, **1967**.
- [26] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, "Current status of Transition-State Theory", J. Phys. Chem. 100, **1996**, 12771.
- [27] E. Wigner, "The transition state method", Trans. Faraday Soc., 34, **1938**, 29-41.
- [28] K. J. Laidler, "Theories of chemical reaction rates", McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc., **1969**.

# Chapitre III

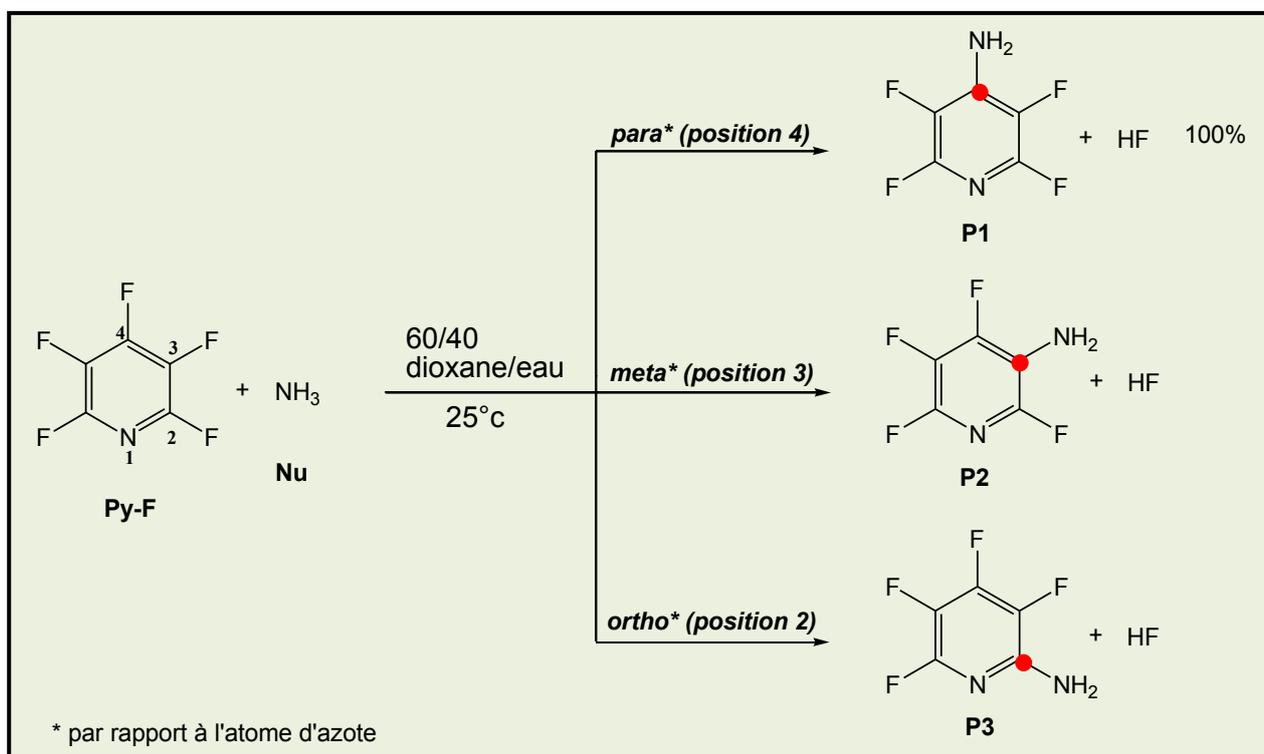
Applications,  
Résultats et discussions

## APPLICATION I

### Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la substitution nucléophile aromatique du perfluoropyridine et perchloropyridine avec l'ammoniac

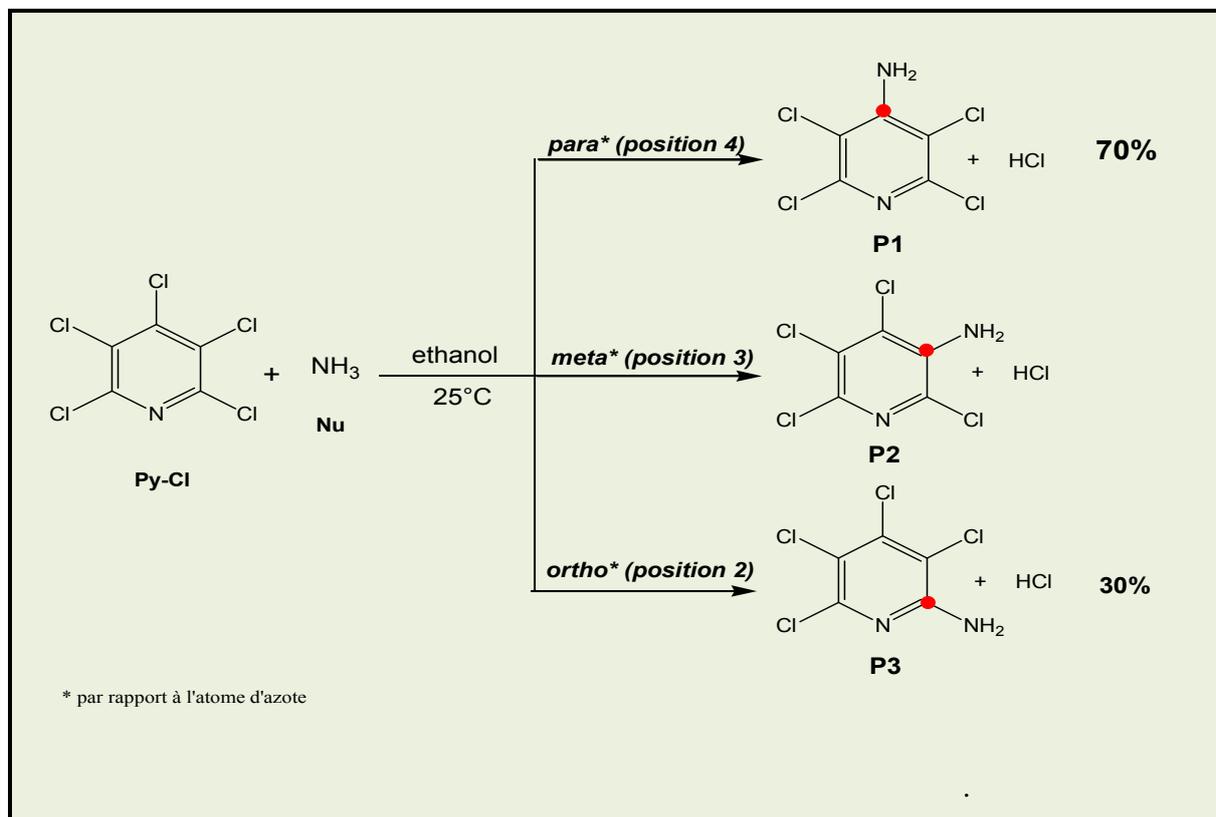
#### 1. Introduction

Expérimentalement, Chambers et al . [1] ont étudiée l'influence de l'azote sur le cycle aromatique. Ils ont constaté que la substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) de perfluoropyridine (**Py-F**) avec le nucléophile ammoniac (**Nu**) (réaction #1) donne exclusivement (100%) le 2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-amine (**P1**), le régioisomère para (position 4) (voir schéma 1).



**Schéma 1.**  $S_NAr$  de perfluoropyridine **Py-F** avec l'ammoniac **Nu** (réaction #1).

Expérimentalement, Flowers et al. [2] ont synthétisé différentes réactions de perchloropyridine (**Py-Cl**). Ils ont trouvé que la  $S_NAr$  de (**Py-Cl**) avec l'ammoniac (**Nu**) (réaction # 2) donne le 2,3,5,6-tetrachloropyridin-4-amine (**P1**), le régioisomère para (position 4) comme produit majoritaire de la réaction (voir schéma 2).



**Schéma 2.**  $S_NAr$  de perchloropyridine **Py-Cl** avec l'ammoniac **Nu** (réaction #2).

## 2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant le programme Gaussian 09W [3] et visualisées avec GaussView [4].
- Les états de transition (TSs), ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d,p). Leur existence a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- Le calcul IRC [5] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima réactifs, ou éventuel intermédiaire, et produits.
- L'effet du solvant a été pris en compte par une optimisation des géométries en utilisant le modèle SMD (Density-based Solvation Model) de Truhlar [6]. Étant donné que la réaction #1 a été effectuée dans l'eau et la réaction #2 dans l'éthanol, nous avons pris la valeur de  $\epsilon$  (78.3553 et 24.8520 respectivement) comme constante diélectrique du milieu.
- Le groupe du Truhlar a proposé certaines fonctionnelles, telles que la M06-2X [7], pour les calculs thermodynamiques. Par conséquent, les géométries d'équilibre ont été ré-optimisées au niveau de calcul M06-2X/6-31G(d,p) pour les calculs thermochimie. Les enthalpies, entropies et énergies libres ont été calculées avec les formules dérivant de la thermodynamique statistique standard [8] et les fréquences de vibration calculées au même niveau ont été pondérées par un facteur de 0,96.
- Les populations électroniques atomiques ont été calculées en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA) [9] et naturelle (NPA) [10]. Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle ont été calculés en utilisant les formules (11) et (12) (voir chapitre1).
- Les indices de Parr correspondant à l'attaque nucléophile pour les deux réactions (réaction#1 et réaction#2) ont été calculé en utilisant les formules (13) et (14) avec la méthode B3Lyp/6-31G(d,p).

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Prédiction de la régiosélectivité en utilisant les indices de réactivité

Dans le [tableau 1](#), nous avons reporté les énergies HOMO, LUMO, potentiels chimiques électroniques,  $\mu$ , duretés chimiques,  $\eta$ , et électrophilie globale,  $\omega$ , exprimés en eV pour l'ammoniac Nu et la pyridine Py-F et Py-Cl. La différence d'électrophilie  $\Delta\omega$  qui définit la polarité d'une réaction est donné dans ce tableau.

**Tableau 1.**

Réactifs	HOMO (u.a)	LUMO (u.a)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\omega$ (eV)	$\Delta\omega$ (eV)
Nu	-0.25317	0.07985	-2.36	9.06	0.31	—
Py-F	-0.27316	-0.05359	-4.44	5.97	1.65	1.34
Py-Cl	-0.27168	-0.07498	-4.71	5.35	2.08	1.77

Les indices de réactivité globaux (voir [tableau 1](#)) montre que :

- La pyridine Py-F et Py-Cl se comportent comme des électrophiles vis-à-vis le nucléophile ammoniac  $\text{NH}_3$ . En effet, l'indice d'électrophilie globale (Py-F,  $\omega=1.65$  eV et Py-Cl,  $\omega=2.08$  eV) est plus élevé que celui de l'ammoniac ( $\omega=0.31$  eV).
- La pyridine Py-Cl est plus électrophile que Py-F ( $\omega=2.08 > 1.65$  eV) donc la réaction # 2 est plus polaire que la réaction #1 ( $\Delta\omega=1.77 > 1.34$  eV). Par conséquent la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  de la Py-Cl avec l'ammoniac Nu sera plus rapide que la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  de la Py-F avec ce nucléophile. En effet, les calculs des barrières d'activation (voir paragraphe 3.2) vérifient bien ces conclusions.

Les indices d'électrophilie local  $\omega_k^f$  calculés avec les fonctions de Fukui électrophiliques  $f_k^+$  sont définis par les équations (11 et 12) respectivement dans le chapitre 2 de ce manuscrit. Ces quantités ont été calculées avec les analyses de population de Mulliken (MPA) et naturelle (NPA). Les valeurs sont données dans le [tableau 2](#).

**Tableau 2.** Indices de Fukui  $f_k^+$  et électrophilie local  $\omega_k^f$  pour les atomes C2, C3 et C4 des réactifs Py-F et Py-Cl.

	Atome	MPA		NPA	
Réactifs		$f_k^+$	$\omega_k^f$	$f_k^+$	$\omega_k^f$
Py-F	C2	0.09537	0.19	0.09537	0.16
	C3	0.06145	0.12	0.06145	0.10
	C4	0.20846	<b>0.27</b>	0.20846	<b>0.34</b>
Py-Cl	C2	0.04611	0.05	0.04611	0.10
	C3	0.02911	0.02	0.02911	0.06
	C4	0.16479	<b>0.16</b>	0.16479	<b>0.34</b>

L'analyse du tableau 2 montre qu'avec les deux populations MPA et NPA et pour les deux réactifs (Py-F et Py-Cl), l'atome C4 est le site le plus électrophile de la pyridine. En effet, l'atome C4 possède la valeur la plus élevée de  $\omega_k^f$ . Par conséquent la  $S_NAr$  du nucléophile  $NH_3$  est orientée vers la position *para* de la Py-F et Py-Cl. Ceci est en accord avec les résultats obtenus expérimentalement pour la réaction # 1 [1] et la réaction # 2 [2].

Les indices d'électrophilie locale  $\omega_k^p$  calculés avec les fonctions de Parr électrophiliques  $P_k^+$  sont définis par les équations (13 et 14) respectivement dans le chapitre 2 de ce manuscrit. Les valeurs sont données dans le [tableau 3](#).

Les densités de spin des atomes (C2, C3, C4 et C6) des anions radical et les valeurs d'électrophilie local  $P_k^+$  des réactifs Py-F et Py-Cl sont représentés dans la [figure 1](#).

**Tableau 3.** Fonction de Parr  $P_k^+$  et électrophilie local  $\omega_k^p$  pour les atomes C2, C3 et C4 des réactifs Py-F et Py-Cl.

Réactifs	Atome	$P_k^+$	$\omega_k^p$
Py-F	C2	0.121	0.200
	C3	-0.022	-0.036
	C4	0.466	<b>0.770</b>
Py-Cl	C2	0.083	0.172
	C3	0.008	0.017
	C4	0.488	<b>1.016</b>

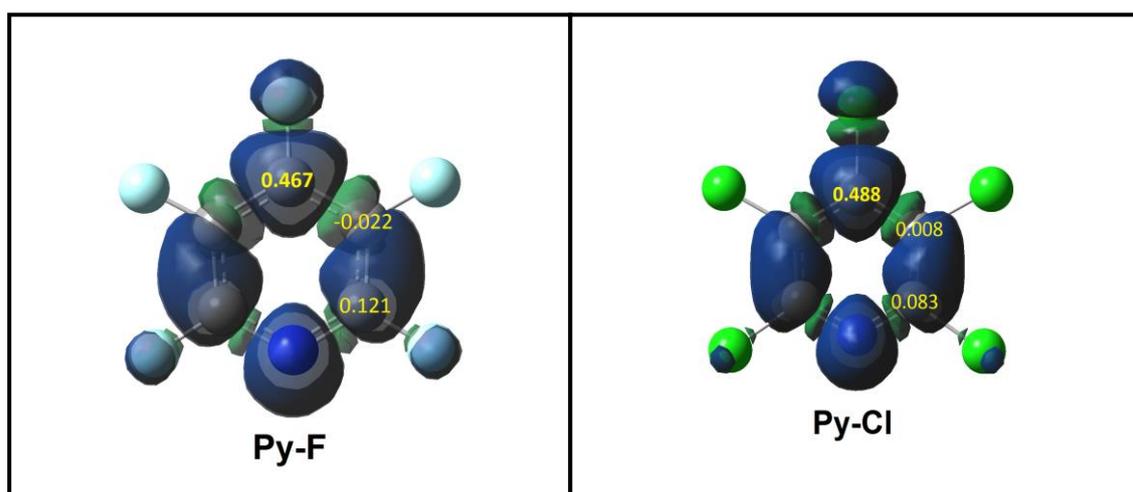


Figure 1.

La figure 1 et l'analyse du tableau 3 montrent que l'atome C4 est le site le plus électrophile de la pyridine possédant ainsi la valeur la plus élevée de  $\omega_k^p$  pour les deux réactifs (Py-F et Py-Cl). Par conséquent la  $S_NAr$  de l'ammoniac est orientée vers la position *para* de la Py-F (réaction # 1) et Py-Cl (réaction # 2). Cela est en parfait accord avec les contestations expérimentales [1,2].

### 3.2. Analyse de la surface d'énergie potentielle

Pour comprendre le mécanisme et mettre en évidence la régiosélectivité (position *para*) de la  $S_NAr$  de Py-F (réaction # 1) et Py-Cl (réaction # 2) avec le nucléophile Nu ammoniac nous avons appliqués la théorie de l'état de transition.

#### 3.2.1. Etude de $S_NAr$ de la pyridine Py-F avec $NH_3$ (réaction # 1) en phase gazeuse et en présence du solvant :

Afin d'expliquer la substitution du fluor porté par le carbone C4 par le nucléophile  $NH_3$  c'est-à-dire l'orientation *para* observées expérimentalement, trois chemin régiosélective (*ortho/meta/para*) ont été élaboré pour la réaction #1 (voir schéma 3).

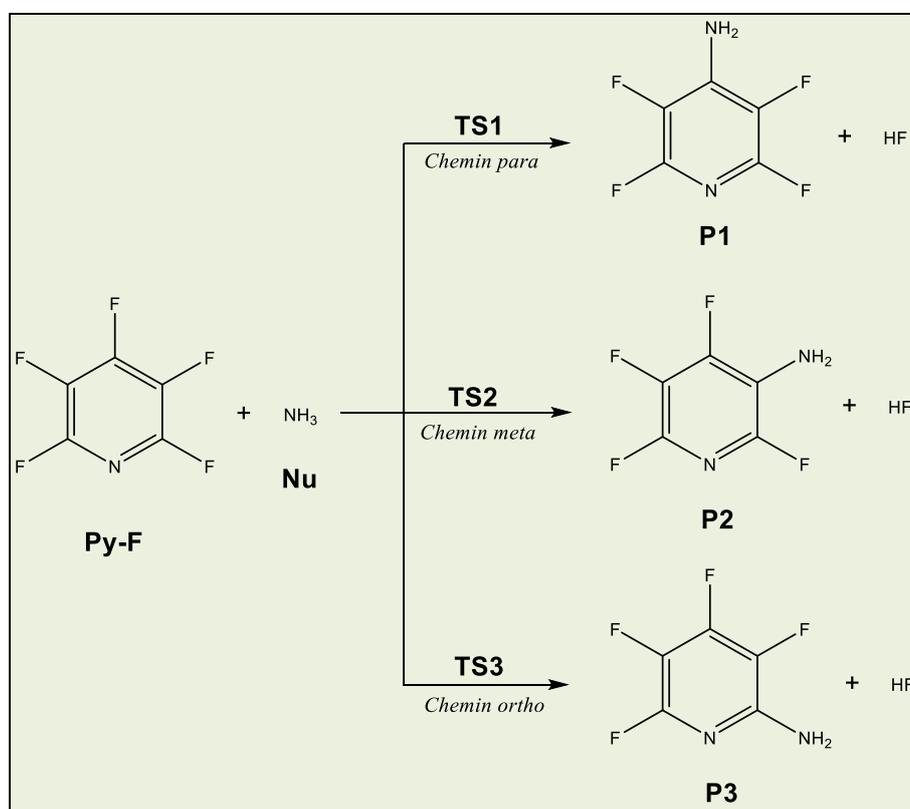


Schéma 3.  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$  en phase gazeuse.

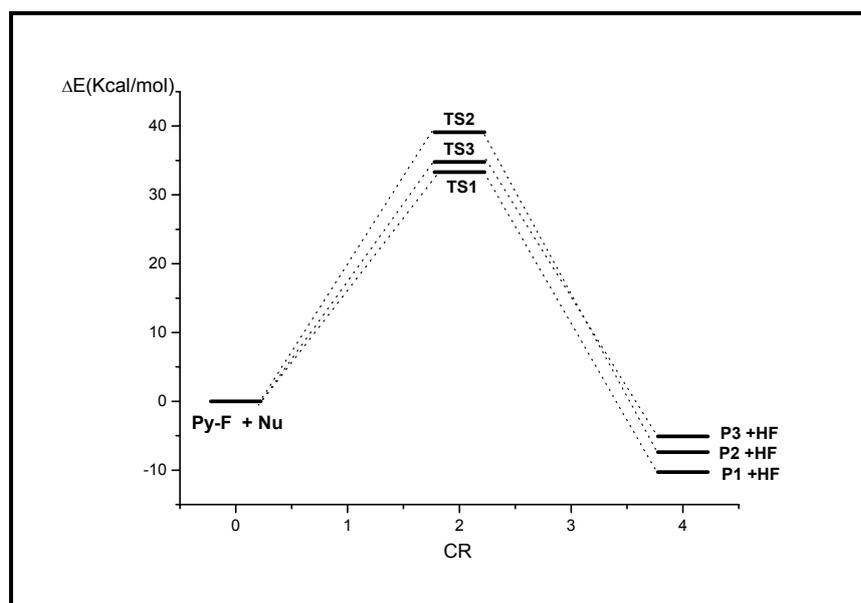
Dans le [tableau 4](#), nous avons reporté les énergies des réactifs Py-F et NH<sub>3</sub>, des états de transition TS1, TS2 et TS3 et des produits P1, P2, P3 et HF en phase gazeuse.

**Tableau 4.** Energies totales B3LYP/6-31G(d,p) ( $E$ , u.a.) et relative ( $\Delta E$ , Kcal/mol) en phase gazeuse des points stationnaires des trois chemins régioisomériques de la  $S_NAr$  de PY-F avec NH<sub>3</sub>.

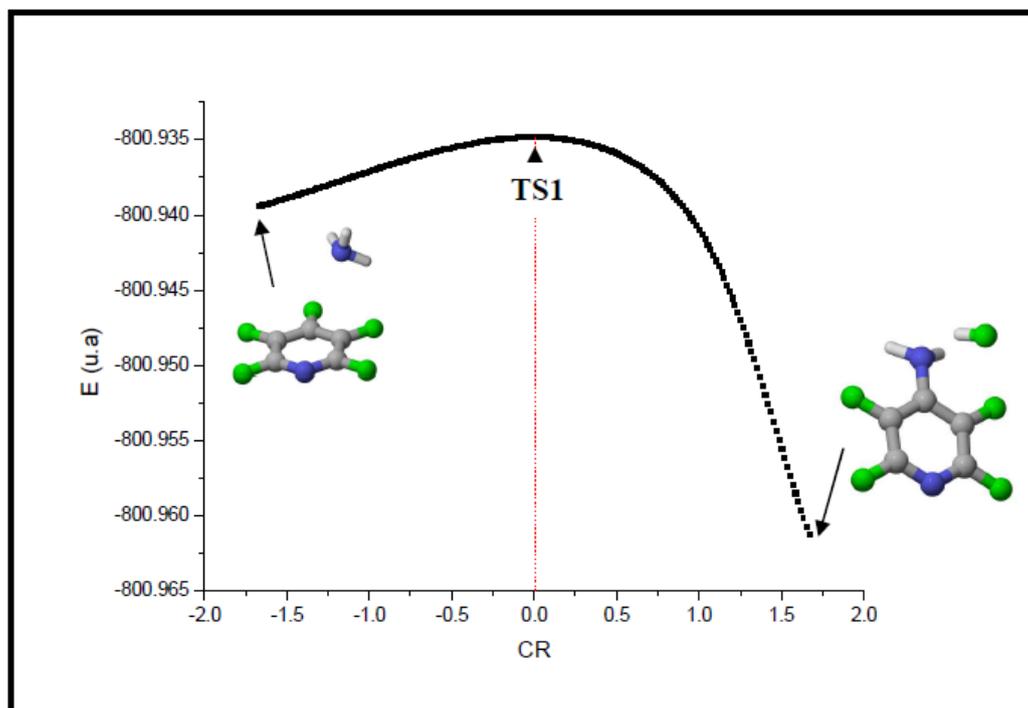
	E (u.a.)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
Py-F	-744.430048	—
NH <sub>3</sub>	-56.5577686	—
TS1	-800.9348282	33.3
TS2	-800.9255674	39.1
TS3	-800.9323153	34.8
P1	-700.5767675	-10.3*
P2	-700.5721186	-7.4*
P3	-700.5684683	-5.1*
HF	-100.4274616	—

\*différences d'énergies des produits (P+HF) et réactifs

- Le schéma représentant la surface d'énergie potentielle (SEP), correspondant aux trois orientations *ortho/meta/para* est schématisé dans la figure 2.
- Le calcul IRC a été effectué et la courbe correspondant  $E=f(CR)$  est donnée dans la figure 3.



**Figure 2.** Les profils d'énergie en phase gazeuse pour la  $S_NAr$  de Py-F et NH<sub>3</sub>.

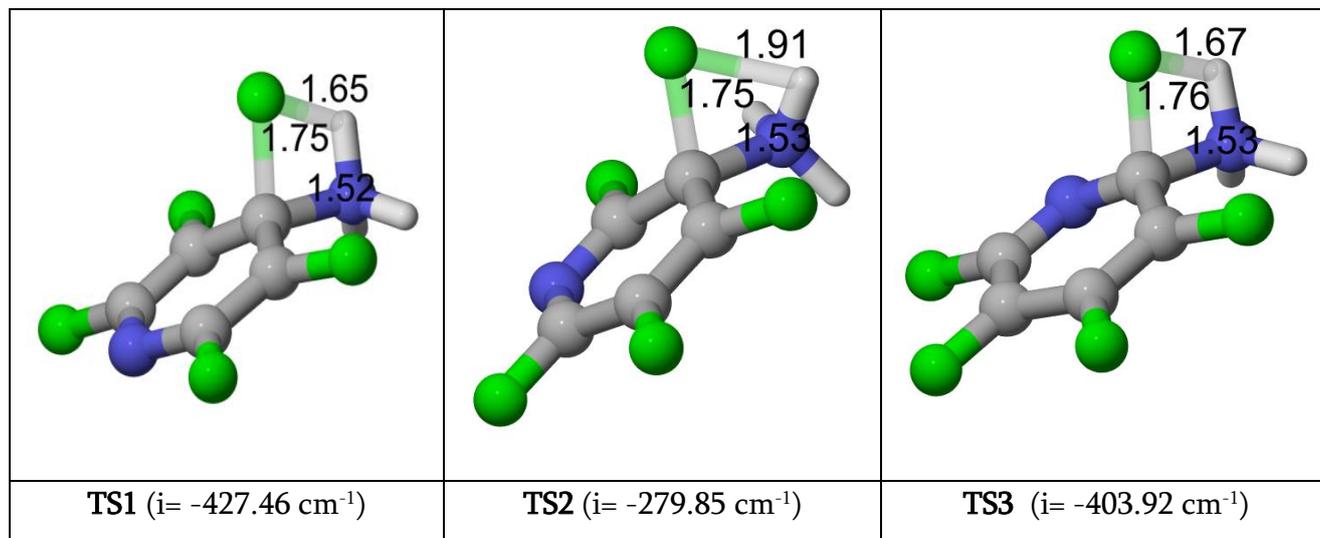


**Figure 3.** IRC pour le chemin régiosélective *para* de la réaction de  $S_NAr$  en phase gazeuse de Py-F avec  $NH_3$ .

L'analyse de la SEP et la courbe IRC montrent que :

- ✓ Les énergies d'activation correspondant aux trois chemins régiosélective sont : 33.3 kcal/mol pour le *para*, 39.1 kcal/mol pour le *meta* et 34.8 kcal/mol pour l'*ortho*. Le TS1 (chemin *para*) est situé à 5.8 kcal/mol au-dessous de TS2 (chemin *meta*) et à 1.5 kcal/mol au-dessous de TS3 (chemin *ortho*).
- ✓ La formation des produits (P1+HF), (P2+HF) et (P3+HF) est exothermique par 10.3, 7.4 et 5.1 kcal/mol respectivement.
- ✓ L'optimisation de la dernière structure obtenue en direction des réactifs nous a donné une structure de mené énergie que la somme des énergies des deux réactifs ( $E(Py-F) + E(NH_3)$ ).
- ✓ L'optimisation de la dernière structure obtenue en direction des produits nous a donné une structure de mené énergie que la somme des énergies des deux produits ( $E(P) + E(HF)$ ).

Les structures de TS1 (para), TS2 (meta) et TS3 (ortho) sont présentées dans la figure 4.



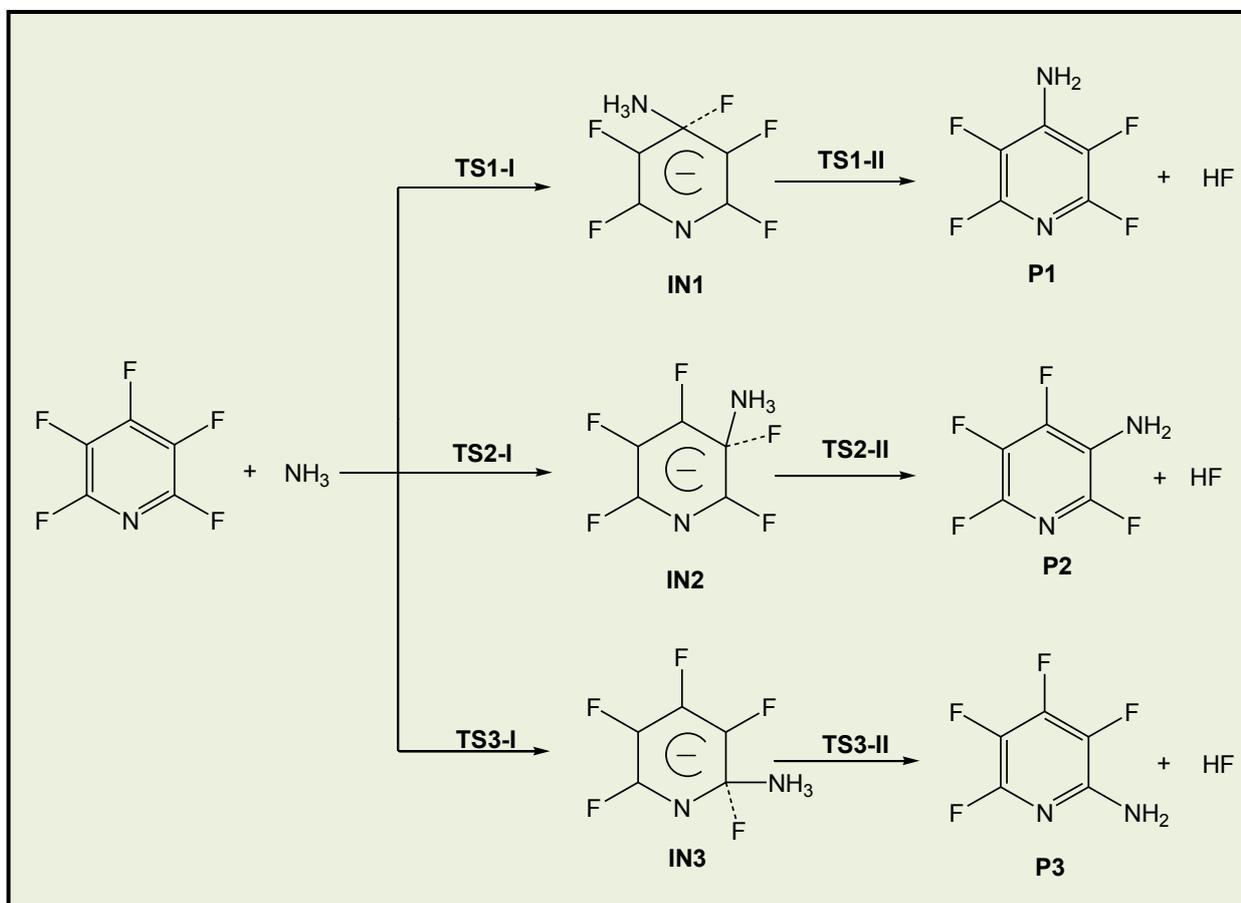
**Figure 4.** Structures B3LYP/6-31G(d,p) des TSs impliquées dans la  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$ . Les distances sont données en Å.

## Conclusion

*Le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction #1 ( $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$ ) en phase gazeuse ont été étudiés en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p). Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP et le calcul IRC montrent que cette substitution aromatique suit un mécanisme addition-élimination en une seule étape sans le passage par un intermédiaire stable, complexe de Meisenheimer, via le processus para (position 4) observée expérimentalement.*

Etant donné que cette réaction  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$  est effectuée dans un mélange de deux solvant, nous avons effectués des calculs en présence de l'eau ( $\epsilon=78.3553$ ) et le dioxane ( $\epsilon=24.8520$ ). Les résultats obtenus ont les mêmes tendances. La polarité du solvant n'a pas d'influence sur la régiosélectivité ni sur le mécanisme de cette  $S_NAr$ . Dans ce qui suit, nous avons reportés les résultats pour un seul type de solvant qui est l'eau.

Afin d'expliquer l'effet de solvant, eau, de cette réaction de  $S_NAr$ , les trois chemin régiosélective (*ortho/meta/para*) ont été illustré dans le schéma 3.



*Schéma 4.  $S_NAr$  de  $Py-F$  avec  $NH_3$  en présence du solvant.*

Le tableau 5 présente les énergies B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2x/6-31G(d,p) des six états de transition  $TS1-I$ ,  $TS2-I$ ,  $TS3-I$ ,  $TS1-II$ ,  $TS2-II$  et  $TS3-II$ , des intermédiaires  $IN1$ ,  $IN2$  et  $IN3$  ainsi que pour les produits  $P1$ ,  $P2$  et  $P3$  et  $HF$  en présence du solvant.

**Tableau 5.** Energies totales B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2x 6-31G(d,p) (E, u.a.) et relative ( $\Delta E$ , Kcal/mol) en présence du solvant des points stationnaires des trois chemins régioisomériques de la  $S_NAr$  de PY-F avec  $NH_3$ .

	B3LYP/6-31G(d,p)		M06-2X/6-31G(d,p)	
	E (u.a)	$\Delta E$ (kcal/mol)	E (u.a)	$\Delta E$ (kcal/mol)
Py-F	-744.4295331	—	-744.1793982	—
$NH_3$	-56.5634317	—	-56.52775713	—
<b>TS1-I</b>				
TS1-I	-800.9729591	12.6	-800.6940019	8.3
<b>TS2-I</b>				
TS2-I	-800.9568730	22.6	-800.6778812	18.4
<b>TS3-I</b>				
TS3-I	-800.9677297	15.8	-800.6892916	11.2
<b>IN1</b>				
IN1	-800.9766823	10.2	-800.7021352	3.2
<b>IN2</b>				
IN2	-800.9581498	21.8	-800.6791878	17.5
<b>IN3</b>				
IN3	-800.9692800	14.9	-800.6928956	8.9
<b>TS1-II</b>				
TS1-II	-800.9661539	16.8	-800.6815045	16.1
<b>TS2-II</b>				
TS2-II	-800.957894	—	-800.6746911	20.4
<b>TS3-II</b>				
TS3-II	-800.9609512	20.1	-800.6762415	19.4
<b>P1</b>				
P1	-700.58425290	-15.6	-700.3404601	-19.8
<b>P2</b>				
P2	-700.57854835	-12.0	-700.3348608	-16.3
<b>P3</b>				
P3	-700.57376370	-9.0	-700.3293665	-12.9
<b>HF</b>				
HF	-100.43356690	—	-100.3982794	—

- Le schéma représentant la SEP correspondant aux trois chemins régiosélective *ortho/meta/para* en présence du solvant est schématisé dans la [figure 5](#).
- Le calcul IRC en présence de l'eau et pour les deux étapes du processus élémentaires a été effectué et les courbes correspondants  $E=f(CR)$  sont données dans la [figure 6](#).

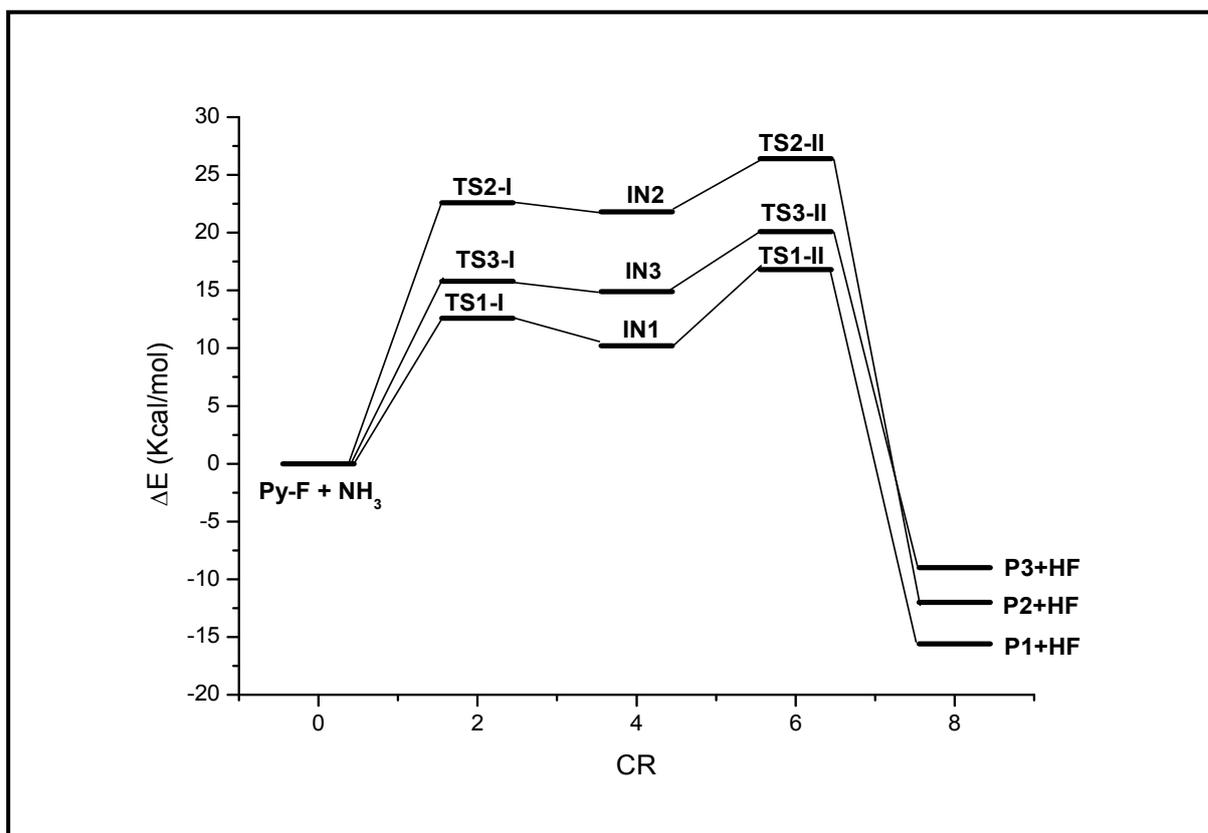


Figure 5. Les profils d'énergie dans l'eau pour la  $S_NAr$  de Py-F et  $NH_3$ .

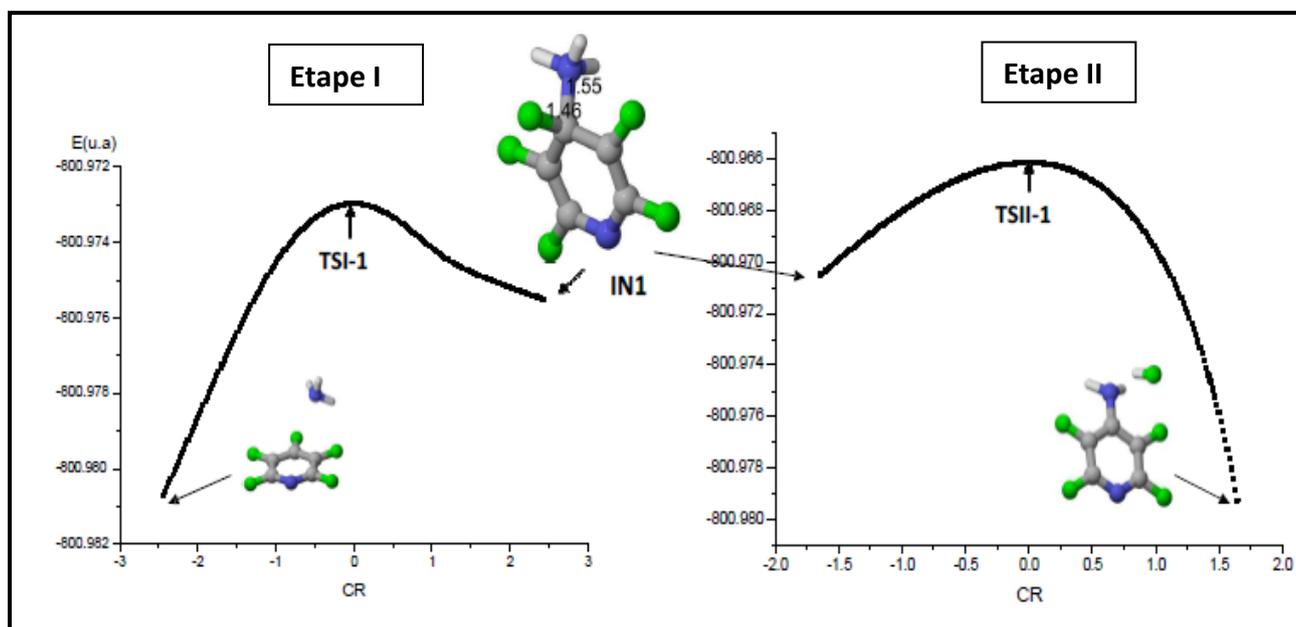
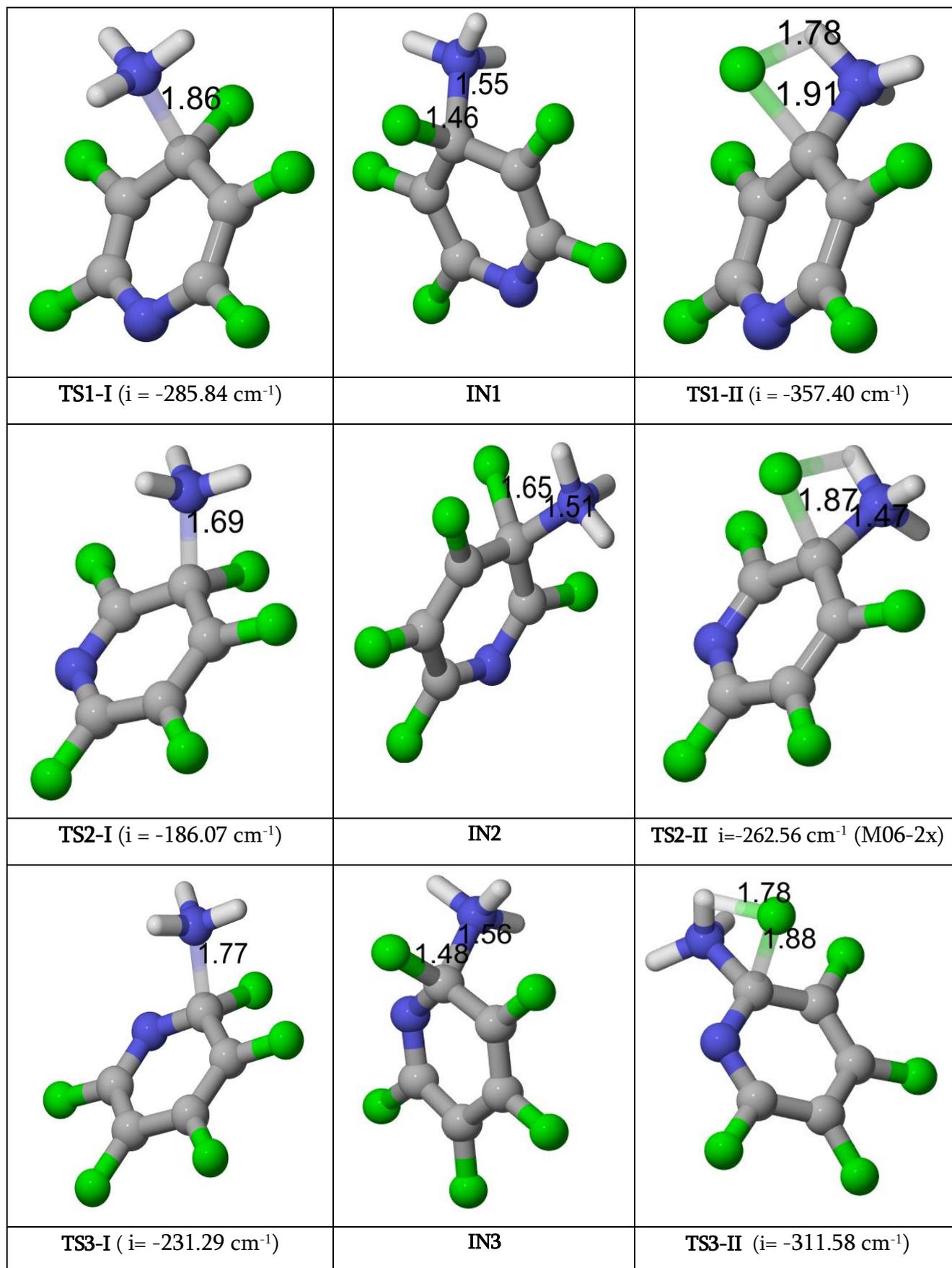


Figure 6. IRC pour le chemin régiosélective para de la réaction de  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$  dans l'eau.

L'analyse de la SEP (voir figure 5) et les courbes IRC (voir figures 6) montrent que :

- La première remarque qu'on peut la faire pour ces résultats est que l'inclusion du solvant à changer le mécanisme de la  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$ . On passe du mécanisme en une seule étape dans la phase gazeuse à un mécanisme en deux étapes en présence du solvant.
- La première étape (étape I) est caractérisé par une "addition du nucléophile " sur la pyridine suivi par la deuxième étape. Cette dernière (étape II) est caractérisé par une "élimination de HF " de la pyridine. Le passage de l'addition vers l'élimination nécessite la localisation d'un intermédiaire stable IN, complexe de *Meisenheimer*. (voir figures 6).
- L'étape II est l'étape déterminante de la cinétique de cette réaction #1.
- Les énergies d'activation correspondant aux trois chemins régiosélective pour l'étape II sont : 16.8 kcal/mol pour le *para*, 22.0 kcal/mol pour le *meta* et 21.1 kcal/mol pour l'*ortho*. Le TS1.II (chemin *para*) est situé à 5.2 kcal/mol au-dessous de TS2-II (chemin *meta*) et à 3.3 kcal/mol au-dessous de TS3-II (chemin *ortho*).
- ✓ La formation des produits (P1+HF), (P2+HF) et (P3+HF) est exothermique par 15.6, 12.0 et 9.0 kcal/mol respectivement.
- ✓ Les mêmes tendances obtenus avec la méthodes M06-2x/6-31G(d,p).

Les géométries B3LYP/6-31G(d,p) des six états de transition TS1-I, TS2-I, TS3-T, TS1-II, TS2-II et TS3-II, des intermédiaires IN1, IN2 et IN3 en présence du solvant.



**Figure 6.** Structures B3LYP/6-31G(d,p) des TSs impliquées dans la  $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$  dans l'eau. Les distances sont données en Å.

Les énergies libres dans l'eau pour les trois chemins réactionnels ont été calculées au niveau M06-2x/6-31G(d,p). Les résultats sont résumés dans le [tableau 6](#).

**Tableau 6.** Données thermodynamiques, dans l'eau et à 25 °C, pour la réaction  $S_NAr$  de Py-F et  $NH_3$ .

	H (u.a)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	S(u.a)	$\Delta S$ (Kcal/mol)	G(u.a)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
Py-F	-744.12222	—	0.090055	—	-744.16501	—
$NH_3$	-56.49081	—	0.045982	—	-56.51265	—
<hr/>						
TS1-I	-800.59840	9.2	0.102207	-0.03383	-800.64696	19.3
TS2-I	-800.58261	19.1	0.10147	-0.034567	-800.63082	29.4
TS3-I	-800.59395	12.0	0.1024	-0.033637	-800.64260	22.0
<hr/>						
IN1	-800.60420	5.5	0.100947	-0.03509	-800.65216	16.0
IN2	-800.58228	19.3	0.102034	-0.034003	-800.63076	29.4
IN3	-800.59519	11.2	0.102036	-0.034001	-800.64367	21.3
<hr/>						
TS1-II	-800.58518	17.5	0.103266	-0.032771	-800.63425	27.2
TS2-II	-800.57449	24.2	0.100551	-0.035486	-800.62226	34.8
TS3-II	-800.57970	20.9	0.100946	-0.035091	-800.62766	31.4
<hr/>						
P1	-700.25911	-20.1	0.09427	-0.00026	-700.30390	-20.1*
P2	-700.25348	-16.6	0.094048	-0.000482	-700.29816	-16.5*
P3	-700.24792	-13.1	0.093717	-0.000813	-700.29245	-12.9*
HF	-100.38601	—	0.041507	—	-100.40574	—

L'analyse de [tableau 6](#) montre bien que les calculs thermochimique favorisent eux le chemin régiosélective *para* après l'inclusion de l'effet de solvant. La deuxième étape d'addition est l'étape déterminante de cette réaction. L'énergie libre d'activation de TS1-II (*para*) est situé à 7.6 kcal/mol au dessous de TS2-II (*meta*) et à 4.2 kcal/mol au dessous de TS3-II (*ortho*).

## Conclusion

Le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction #1 ( $S_NAr$  de Py-F avec  $NH_3$ ) en solution ont été étudiés en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2x/6-31G(d,p). Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP et le calcul IRC montrent que cette substitution aromatique suit un mécanisme en deux étapes. L'addition du nucléophile, passage par un intermédiaire stable ensuite l'élimination de la molécule HF via le processus *para* (position 4) observé expérimentalement.

### 3.2.2. Etude de $S_NAr$ de la pyridine Py-Cl avec $NH_3$ (réaction # 2) en phase gazeuse et en présence du solvant :

Le schéma 5 présente les trois chemins régiosélective (*ortho/meta/para*) pour la réaction # 2, la  $S_NAr$  de la perchloropyridine (Py-Cl) avec l'ammoniac  $NH_3$  (Nu) en phase gazeuse et en présence du solvant.

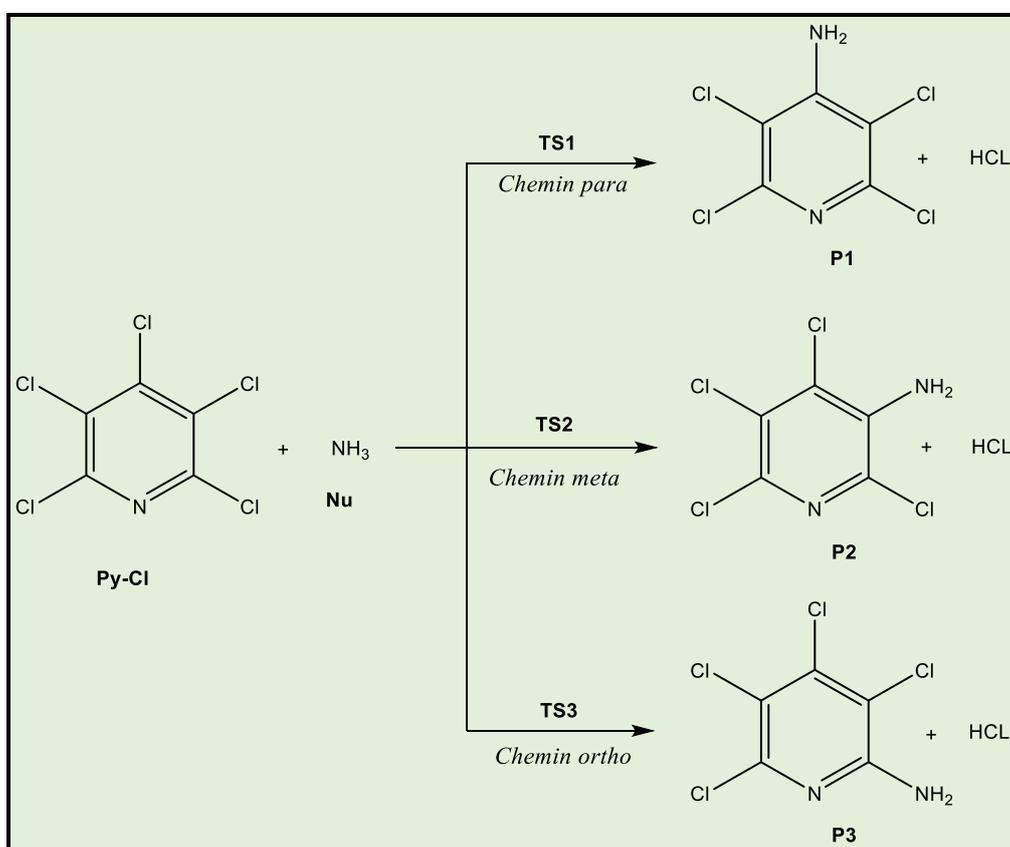


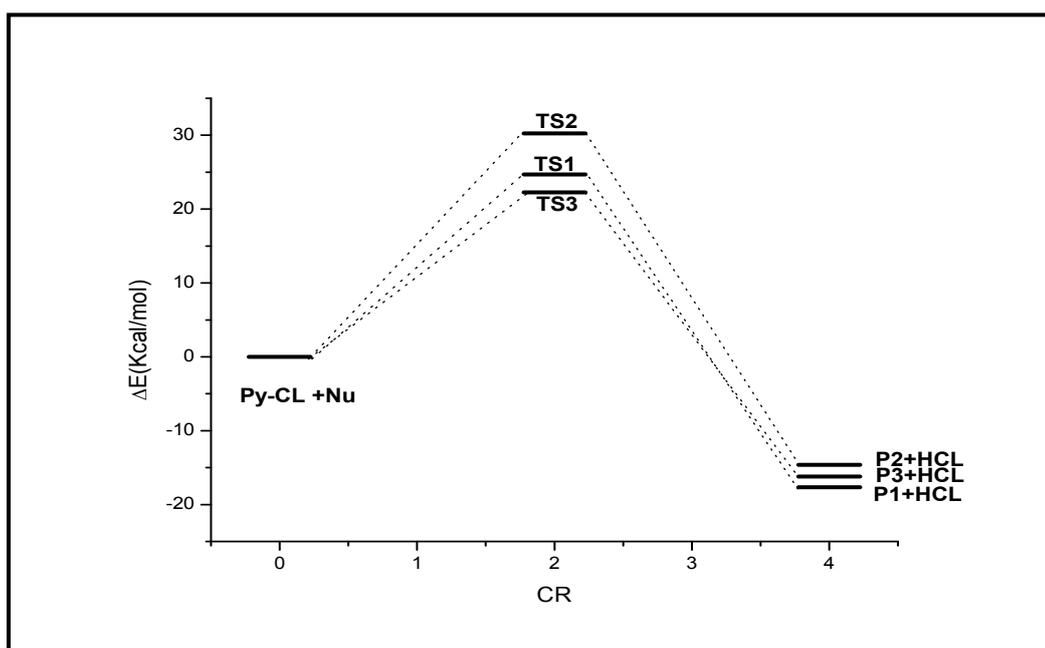
Schéma 5.  $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$  en phase gazeuse et en présence du solvant.

Dans le [tableau 7](#), nous avons reporté les énergies des réactifs Py-Cl et NH<sub>3</sub>, des états de transition TS1, TS2 et TS3 et des produits P1, P2, P3 et HF en phase gazeuse.

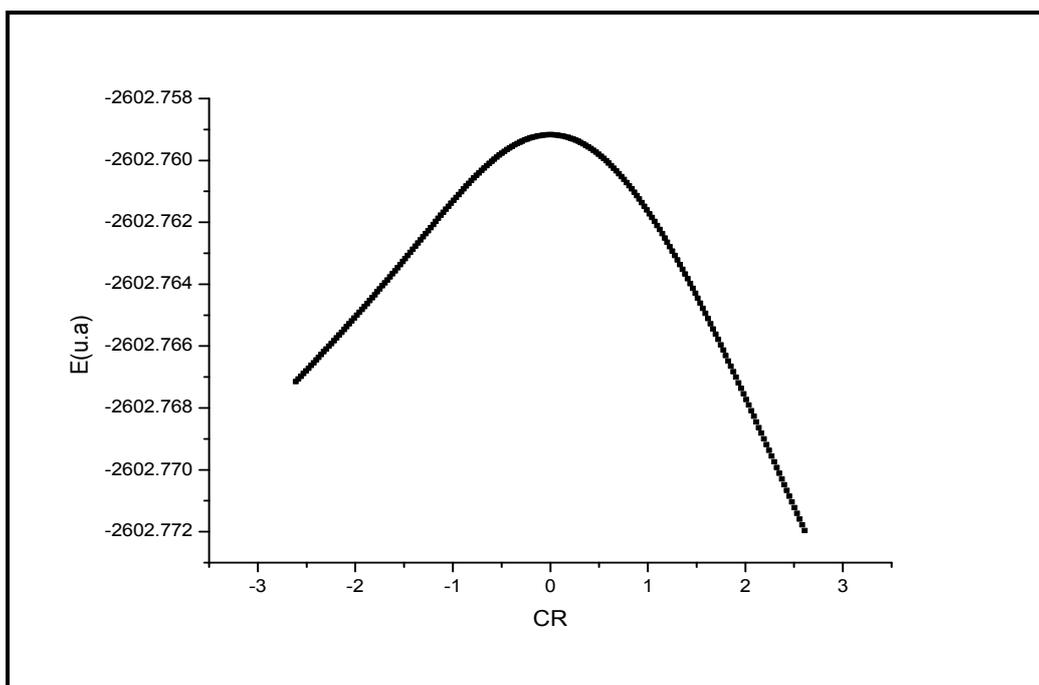
**Tableau 7.** Energies totales B3LYP/6-31G(d,p) (*E*, u.a.) et relative ( $\Delta E$ , Kcal/mol) en phase gazeuse des points stationnaires des trois chemins régioisomériques de la S<sub>N</sub>Ar de PY-Cl avec NH<sub>3</sub>.

	E (u.a)	$\Delta E$ (kcal/mol)
Py-Cl	-2546.240062	—
NH <sub>3</sub>	-56.55776863	—
TS1	-2602.758494	24.7
TS2	-2602.749632	30.3
TS3	-2602.759172	24.3
P1	-2142.02518	-17.7
P2	-2142.020363	-14.6
P3	-2142.022871	-16.2
HCL	-460.8007767	—

La figure 7 présente la SEP correspondant aux trois orientations *ortho/meta/para*. Le calcul IRC pour le chemin favorisé (TS3) a été effectué et la courbe correspondant E=f(CR) est donnée dans la figure 8.



**Figure 7.** Les profils d'énergie en phase gazeuse pour la S<sub>N</sub>Ar de Py-F et NH<sub>3</sub>.

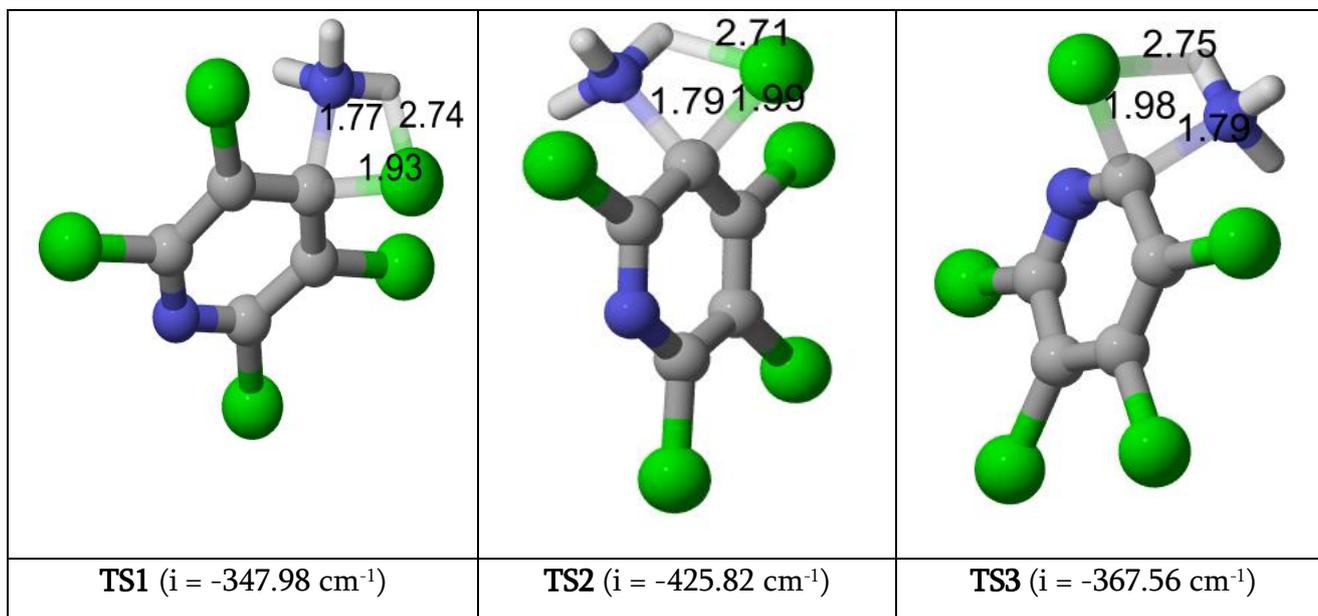


**Figure 8.** IRC pour le chemin régiosélective ortho de la réaction de  $S_NAr$  en phase gazeuse de Py-Cl avec  $NH_3$ .

L'analyse de la SEP et la courbe IRC montrent que :

- ✓ Les énergies d'activation correspondant aux trois chemins régiosélective sont : 24.7 kcal/mol pour le *para*, 30.3 kcal/mol pour le *meta* et 24.3 kcal/mol pour l'*ortho*. Le TS3 (chemin *ortho*) est situé à 0.4 kcal/mol au-dessous de TS1 (chemin *para*) et à 6.0 kcal/mol au-dessous de TS2 (chemin *meta*).
- ✓ La formation des produits (P1+HCl), (P2+HCl) et (P3+HCl) est exothermique par 17.7, 14.6 et 16.2 kcal/mol respectivement.
- ✓ L'optimisation de la dernière structure obtenue en direction des réactifs nous a donné une structure de mené énergie que la somme des énergies des deux réactifs ( $E(Py-Cl) + E(NH_3)$ ).
- ✓ L'optimisation de la dernière structure obtenue en direction des produits nous a donné une structure de mené énergie que la somme des énergies des deux produits ( $E(P) + E(HCl)$ ).

Les géométries B3LYP/6-31 G(d,p) de TS1 (para), TS2 (meta) et TS3 (ortho) sont présentés dans la figure 9.



**Figure 9.** Structures B3LYP/6-31G(d,p) des TSs impliquées dans la  $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$  en phase gazeuse. Les distances sont données en Å.

## Conclusion

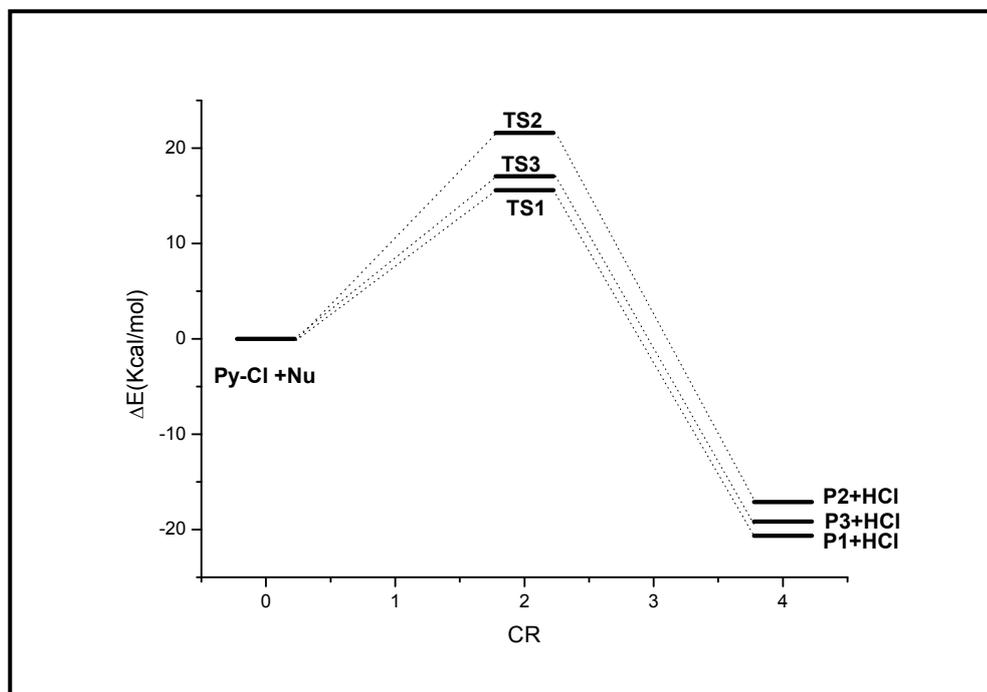
*Le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction #2 ( $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$ ) en phase gazeuse ont été étudiés en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d,p). Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP montrent que le chemin régiosélective ortho est favorisé théoriquement. Ceci est en contradiction avec les résultats expérimentaux. Le calcul IRC montre que cette  $S_NAr$  un mécanisme en une seule étape sans le passage par le complexe de Meisenheimer.*

Par la suite, nous avons étudiés cette réaction en présence du solvant éthanol. Le [tableau 8](#) présente les énergies B3LYP/6-31G(d,p) des trois TSs (TS1, TS2, et TS3) ainsi pour les produits P1, P2 et P3 et HCl en présence du solvant.

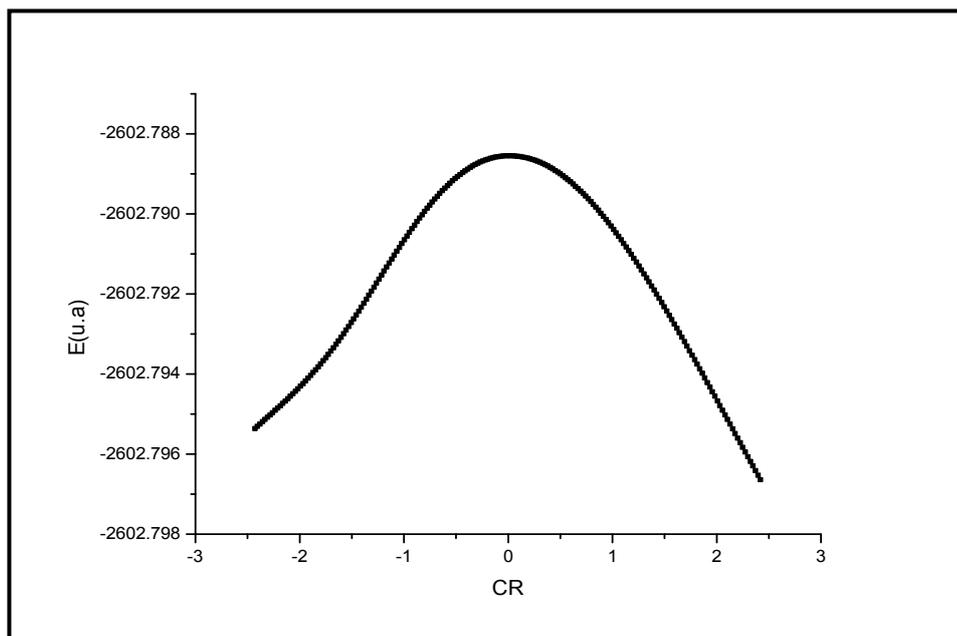
**Tableau 8.** Energies totales B3LYP/6-31 g(d,p) (E, u.a.) et relative ( $\Delta E$ , Kcal/mol) en présence du solvant des points stationnaires des trois chemins régioisomériques de la  $S_NAr$  de PY-Cl avec  $NH_3$ .

	E (u.a)	$\Delta E$ (kcal/mol)
Py-Cl	-2546.249261	—
$NH_3$	-56.5640988	—
TS1	-2602.788507	15.6
TS2	-2602.778916	21.6
TS3	-2602.787789	16.1
P1	-2142.039483	-20.7
P2	-2142.033826	-17.1
P3	-2142.037121	-19.2
HCL	-460.8067955	—

- La figure 10 représente la SEP correspondant aux trois orientations. Le calcul IRC en présence de l'éthanol a été donnée dans la figure 11.

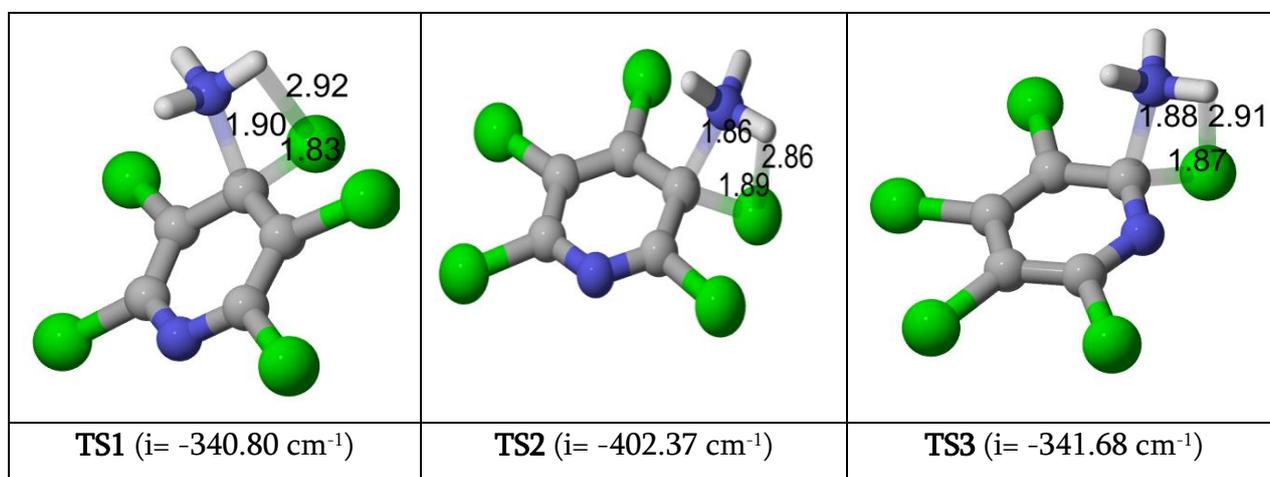


**Figure 10.** Les profils d'énergie dans l'éthanol pour la  $S_NAr$  de Py-Cl et  $NH_3$ .



**Figure 11.** IRC pour le chemin régiosélective *para* de la réaction de  $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$  dans l'éthanol.

Les géométries B3LYP/6-31 G(d,p) de TS1 (chemin *para*), TS2 (chemin *meta*) et TS3 (chemin *ortho*) sont présentés dans la figure 12.



**Figure 12.** Structures B3LYP/6-31G(d,p) des TSs impliquées dans la  $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$  en présence du solvant. Les distances sont données en Å.

L'analyse de la SEP (voir figure 10) et la courbe IRC (voir figure 11) montrent que :

- ✓ Les énergies d'activation dans l'éthanol correspondant aux trois chemins régiosélective sont : 15.6 kcal/mol pour le *para*, 21.6 kcal/mol pour le *meta* et 16.1 kcal/mol pour l'*ortho*. Le TS1 (chemin *para*) est situé à 6.0 kcal/mol au-dessous de TS2 (chemin *meta*) et à 0.5 kcal/mol au-dessous de TS3 (chemin *ortho*).
- ✓ En présence du solvant, la formation des produits (P1+HCl), (P2+HCl) et (P3+HCl) est exothermique par 20.7, 17.1 et 19.2 kcal/mol respectivement.
- ✓ Dans le solvant, l'optimisation de la dernière structure obtenue par la courbe IRC en direction des réactifs nous a donné une structure de même énergie que la somme des énergies des deux réactifs (E(Py-Cl) + E(NH<sub>3</sub>)).
- ✓ L'optimisation de la dernière structure obtenue en direction des produits en présence du solvant, nous a donné une structure de même énergie que la somme des énergies des deux produits (E(P) + E(HCl)).

Les énergies libres calculées avec la méthode M06-2x/6-31G(d) dans l'éthanol pour les trois chemins réactionnels ont été calculées. Les résultats sont résumés dans le [tableau 9](#).

**Tableau 9.** Données thermodynamiques M06-2x/6-31G(d), dans l'éthanol et à 25 °C, pour la réaction S<sub>N</sub>Ar de Py-Cl et NH<sub>3</sub>.

	H (u.a)	ΔH (Kcal/mol)	S(u.a)	ΔS (Kcal/mol)	G(u.a)	ΔG (Kcal/mol)
Pyridine	-2545.9598	—	0.103549	—	-2546.0090	—
NH <sub>3</sub>	-56.4914	—	0.045982	—	-56.5133	—
TS1	-2602.4322	11.9	0.113226	-22.8	-2602.4860	22.8
TS2	-2602.4215	18.7	0.113415	-22.7	-2602.4753	29.5
TS3	-2602.4306	12.9	0.11472	-21.8	-2602.4851	23.3
P1	-2141.7279	-20.9	0.105531	0.4	-2141.7781	-21.1
P2	-2141.7220	-17.3	0.102747	-1.4	-2141.7709	-16.6
P3	-2141.7261	-19.8	0.103505	-0.9	-2141.7753	-19.4
HCL	-460.7567	—	0.044606	—	-460.7779	—

L'analyse du tableau 2 montre qu'après l'inclusion de l'effet de solvant, le chemin régiosélective *para* est le plus favorisé. En effet, l'énergie libre d'activation de TS1 (*para*) est situé à 6.7 kcal/mol au dessous de TS2 (*meta*) et à 0.5 kcal/mol au dessous de TS3 (*ortho*).

## Conclusion

---

*Le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction #2 ( $S_NAr$  de Py-Cl avec  $NH_3$ ) en présence du solvant, éthanol, ont été étudiés avec la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d,p). L'inclusion de l'effet de solvant échange la régiosélectivité de cette  $S_NAr$ . En effet, le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP dans l'éthanol montrent que le chemin régiosélective *para* est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement. Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux. Le calcul IRC montre que cette  $S_NAr$  suit un mécanisme en une seule étape sans le passage par un intermédiaire stable.*

---

### Références de l'application I

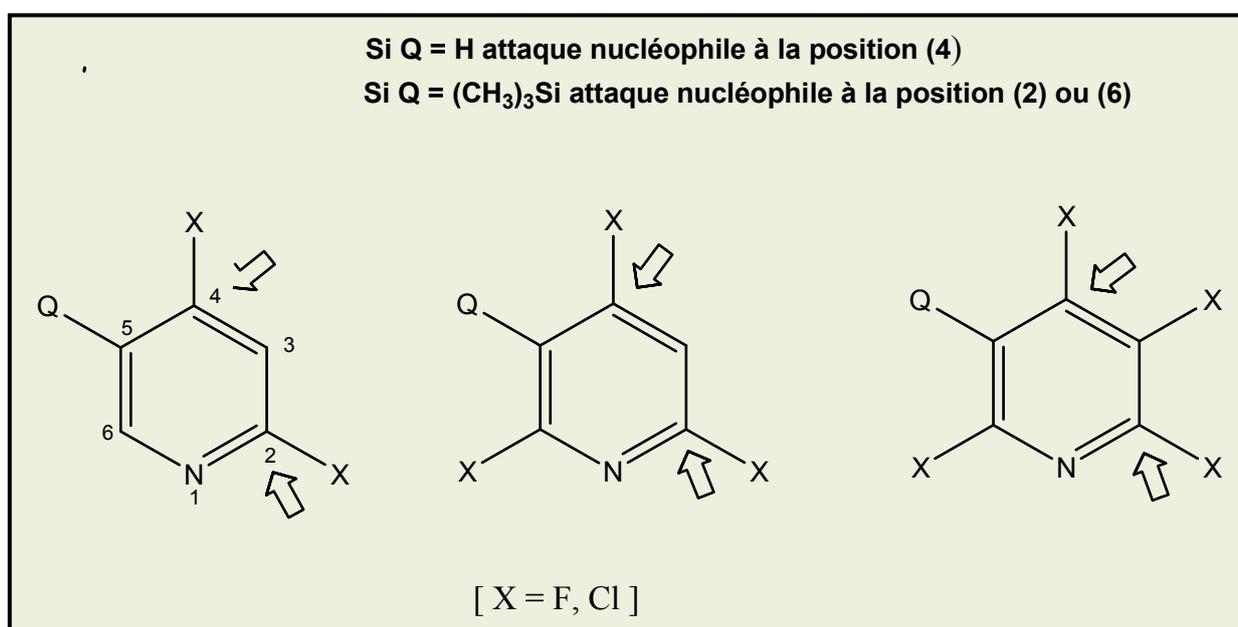
- [1] R. D. Chambers, P. A. Martin, J. S Waterhouse, D. L. H. Williams, *J. Fluorine Chem.*, **20**, **1982**, 507–514.
- [2] W.T. Flowers, R.N. Hazeldine, S.A. Majid, *Tetrahedron Lett.*, **26**, **1967**, 2503–2505.
- [3] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. 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**.
- [4] M. J. Frisch, A. B. Nielsm, A. J. Holder, *Gaussview user manual*, gaussian Inc., Pittsburgh, **2008**.
- [5] (a) M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **89**, **1988**, 5777;  
(b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, **94**, **1990**, 5523;  
(c) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, **95**, **1991**, 5853
- [6] (a) A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113**, **2009**, 6378;  
(b) R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **115**, **2011**, 14556.
- [7] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.*, **110**, **2006**, 5121-29.
- [8] W.J. Hehre, L. Radom, P.v. R. Schleyer, J. Pople A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*.ed.; Wiley: New York, 1986.
- [9] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **23**, **1955**, 1833.
- [10] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **78**, **1983**, 4066 .

## APPLICATION II

### Etude théorique de la régiosélectivité de la $S_NAr$ des di/tri/tetra, Fluoro- et Chloro- pyridines basée sur les indices.

#### 1. Introduction

Experimentalement Schlosser et al. [1] ont étudiée la substitution nucléophile aromatique d'une di/tri/tetra fluoropyridine (1-3) et di/tri/tetra chloropyridine (4-6). L'attaque du nucléophile hydrazine ( $N_2H_4$ ) aura lieu sur le carbone C4 (position 4). Ils ont étudiée également l'effet de substituant trialkylsilyle  $(CH_3)_3Si$  porté sur le carbone C5 sur cette réaction  $S_NAr$ . Les expérimentateurs ont remarqués que la substitution aura lieu sur le carbone C2 (position 2) (voir schéma 1).



*schéma 1*

## 2. Méthodologie des calculs

Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP [2] en utilisant la base standard 6-31G(d) [3] en utilisant le programme G09 [4]. Les populations électroniques atomiques ont été calculés en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA) [5] et naturelle (NPA) [6]. Les indices de réactivité basé sur les concepts de la DFT ainsi que les indices de Parr [7] ont été calculé en utilisant les formules données dans le chapitre 2.

## 3. Résultats et discussion

Les 12 molécules (1-12) utilisés dans cette application sont données dans le schéma 2. La numérotation des atomes est donnée rien pour la première molécule 1.

Dans le [tableau 1](#), nous avons reporté les énergies HOMO, LUMO et les valeurs des potentiels chimiques électroniques,  $\mu$ , des duretés chimiques,  $\eta$ , et des indice d'électrophilie globale,  $\omega$  exprimés en eV.

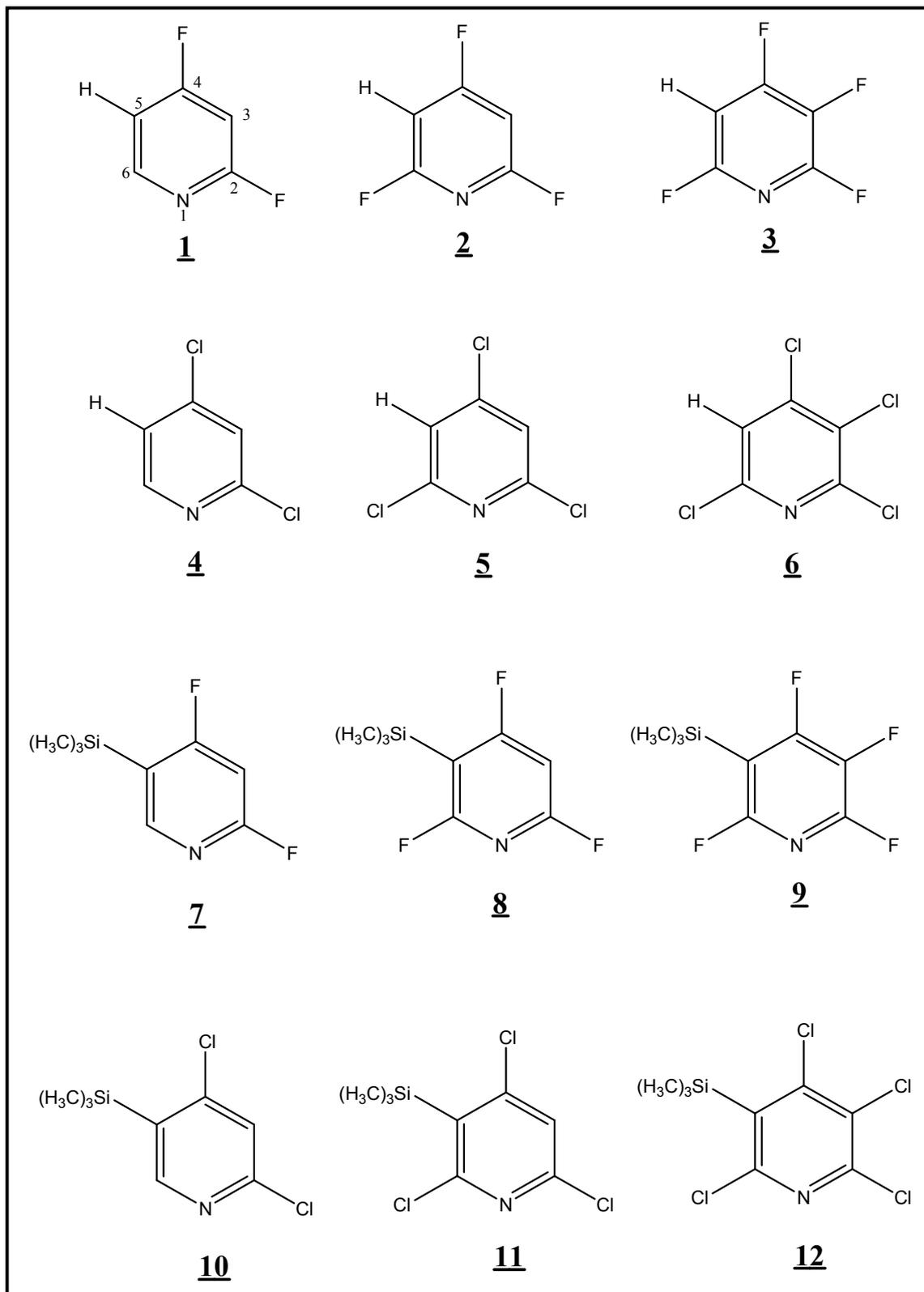


Schéma 2

Tableau 1.

	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\omega$ (eV)
1	-0.27241	-0.03413	-0.15327	0.23828	1.34
2	-0.27401	-0.03571	-0.15486	0.2383	1.37
3	-0.27128	-0.04586	-0.15857	0.22542	1.52
4	-0.26295	-0.02943	-0.14619	0.23352	1.59
5	-0.26402	-0.03252	-0.14827	0.2315	1.78
6	-0.2622	-0.04208	-0.15214	0.22012	1.93
7	-0.26295	-0.02943	-0.14619	0.23352	1.24
8	-0.26402	-0.03252	-0.14827	0.2315	1.29
9	-0.2622	-0.04208	-0.15214	0.22012	1.43
10	-0.26533	-0.04671	-0.15602	0.21862	1.51
11	-0.2672	-0.05594	-0.16157	0.21126	1.68
12	-0.2645	-0.06326	-0.16388	0.20124	1.81

L'analyse du tableau 1 montre que

- Les indices de réactivité globaux montrent que la dérivé pyridine **6** est la molécule la plus électrophile ( $\omega=1.93$  eV ). Tandis que la pyridine **7** est la moins électrophile ( $\omega=1.24$  eV).
- L'inclusion du groupement trialkylsilyle en position 5 (**7-9**) pour les molécules fluoré (**1-3**) diminuent l'électrophilie.
- Même constatations pour les molécules chloré (**4-6**), l'inclusion du groupement trialkylsilyle (**10-12**) diminuent l'électrophilie.

Les fonctions de *Fukui* pour une attaque nucléophile  $f_k^+$  et les indices d'électrophilie locale  $\omega_k^f$  calculés avec ces fonctions, en utilisant MPA et NPA pour les différentes positions (C2, C3, C4 et C6) sont donnés le tableau 2 pour les molécules (**1-6**) et dans le tableau 3 des molécules (**7-12**).

Tableau 2.

	Atome	NPA		MPA	
		$f_k^+$	$\omega_k^f$	$f_k^+$	$\omega_k^f$
1	C2	0.011	0.015	0.063	0.085
	C4	0.133	<b>0.178</b>	0.100	<b>0.134</b>
2	C2	0.086	0.117	0.100	0.137
	C4	0.216	<b>0.297</b>	0.139	<b>0.191</b>
	C6	0.086	0.117	0.100	0.137
3	C2	0.154	0.235	0.150	<b>0.228 ??</b>
	C3	0.021	0.032	0.052	0.080
	C4	0.200	<b>0.303</b>	0.145	0.221
	C6	0.033	0.050	0.072	0.109
4	C2	0.029	0.046	0.018	0.028
	C4	0.164	<b>0.260</b>	0.072	<b>0.115</b>
5	C2	0.056	0.099	0.030	0.053
	C4	0.164	<b>0.292</b>	0.070	<b>0.125</b>
	C6	0.056	0.099	0.030	0.053
6	C2	0.057	0.110	0.031	0.060
	C3	0.021	0.041	0.009	0.017
	C4	0.164	<b>0.317</b>	0.074	<b>0.142</b>
	C6	0.045	0.087	0.024	0.047

**Conclusion:** L'analyse du tableau 2 montre que pour la population NPA les indices d'électrophilie locale  $\omega_k^f$  sont élevés pour l'atome 4 pour les molécules (1-6). Ceci montre que la  $S_NAr$  aura lieu à la position 4. Ce qui confirme les résultats expérimentaux. L'analyse MPA révèle les mêmes constatations en accord avec l'expérience, sauf pour la molécule 3 qui favorise une  $S_NAr$  à la position 2.

Tableau 3.

	Atome	NPA		MPA	
		$f_k^+$	$\omega_k^f$	$f_k^+$	$\omega_k^f$
7	C2	0.055	<b>0.068</b>	0.080	<b>0.100</b>
	C4	0.022	0.027	0.042	0.052
8	C2	0.185	<b>0.239</b>	0.145	<b>0.187</b>
	C4	0.113	0.145	0.079	0.102
	C6	0.012	0.015	0.052	0.067
9	C2	0.178	<b>0.255</b>	0.153	<b>0.219</b>
	C3	-0.393	-0.562	0.038	0.054
	C4	0.141	0.202	0.105	0.151
	C6	0.002	0.003	0.048	0.068
10	C2	0.109	0.164	0.056	0.085
	C4	0.137	<b>0.207 ??</b>	0.062	<b>0.094 ??</b>
11	C2	0.139	<b>0.234</b>	0.071	<b>0.120</b>
	C4	0.105	0.176	0.046	0.077
	C6	-0.019	-0.031	-0.003	-0.005
12	C2	0.131	<b>0.237</b>	0.068	<b>0.123</b>
	C3	-0.022	-0.039	-0.017	-0.030
	C4	0.109	0.197	0.050	0.091
	C6	-0.023	-0.041	-0.005	-0.009

**Conclusion** : L'inclusion du groupement  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$  a orienter la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  vers la position **2**. En effet, les indices  $\omega_k^f$  calculés par les deux populations NPA et MPA sont élevés pour l'atome **2** des molécules (7-9 et 11-12). Ceci confirme les résultats expérimentaux. On remarque que ces indices favorisent la position **4** pour la molécule **10** pour les deux analyses.

Les fonctions de Parr électrophilique  $P_k^+$  et les indices d'électrophilie locale  $\omega_k^p$  calculés avec ces fonctions pour les différentes positions (C2, C3, C4 et C6) sont donnés le tableau 4 pour les molécules (1-6) et dans le tableau 5 des molécules (7-12).

**Tableau 4.**

	Atome	$P_k^+$	$\omega_k^p$
1	C2	-0.064	-0.086
	C4	0.276	<b>0.369</b>
2	C2	0.124	0.170
	C4	0.531	<b>0.727</b>
	C6	0.124	0.170
3	C2	0.284	0.431
	C3	-0.124	-0.188
	C4	0.464	<b>0.705</b>
	C6	-0.012	-0.019
4	C2	0.015	0.025
	C4	0.471	<b>0.749</b>
5	C2	0.097	0.173
	C4	0.483	<b>0.860</b>
	C6	0.097	0.173
6	C2	0.104	0.200
	C3	-0.017	-0.033
	C4	0.485	<b>0.935</b>
	C6	0.077	0.149

**Conclusion:** L'analyse du tableau 4 montre que les indices d'électrophilie locale  $\omega_k^p$  sont élevés pour l'atome 4 pour les molécules (1-6). Ceci montre que la  $S_NAr$  aura lieu à la position 4. Ce qui confirme les résultats expérimentaux.

Tableau 5.

	Atome	$P_k^+$	$\omega_k^p$
7	C2	0.095	<b>0.118</b>
	C4	-0.003	-0.003
8	C2	0.436	<b>0.563</b>
	C4	0.298	0.384
	C6	-0.007	-0.009
9	C2	0.394	<b>0.564</b>
	C3	-0.145	-0.207
	C4	0.357	0.511
	C6	-0.042	-0.059
10	C2	0.279	0.422
	C4	0.429	<b>0.648 ??</b>
11	C2	0.380	<b>0.638</b>
	C4	0.340	0.570
	C6	-0.069	-0.115
12	C2	0.357	<b>0.647</b>
	C3	-0.139	-0.252
	C4	0.357	0.647
	C6	-0.075	-0.135

**Conclusion** : Les indices  $\omega_k^p$  calculés sont élevés pour l'atome 2 des molécules (7-9 et 11-12).

Donc, l'inclusion du groupement  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$  a orienter la  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  vers la position 2. Ceci confirme les résultats expérimentaux. On remarque que ces indices favorisent aussi la position 4 pour la molécule 10 avec l'analyse des deux population NPA et MPA.

La figure 1 donne les densités de spin des atomes (C2, C3, C4 et C6) des anions radicaux et les valeurs d'électrophile local  $P_k^+$  des 12 molécule (1-6).

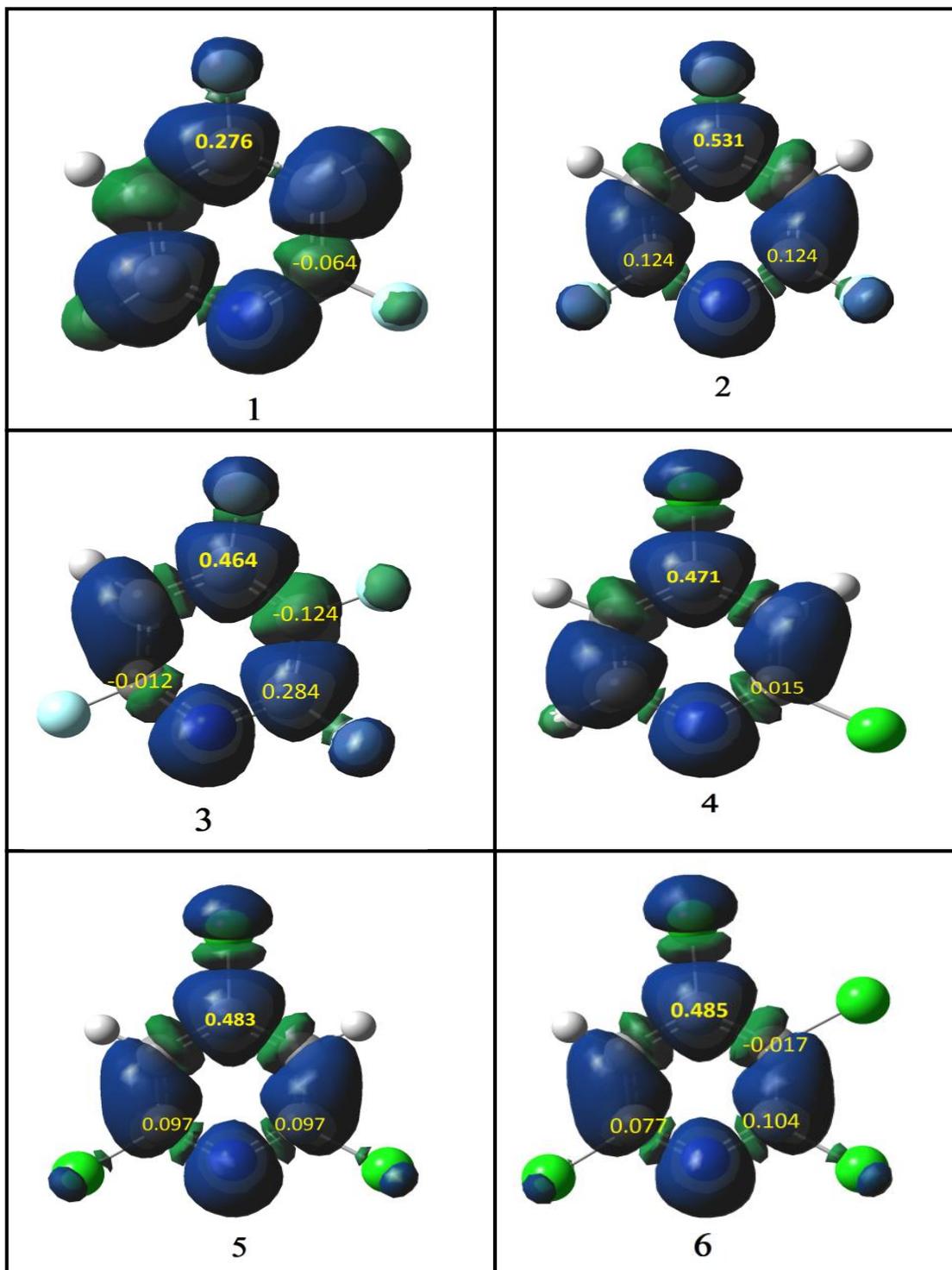


Figure 1.

La figure 2 donne les densités de spin des atomes (C2, C3, C4 et C6) des anions radicaux et les valeurs d'électrophile local  $P_k^+$  des 12 molécule (7-12).

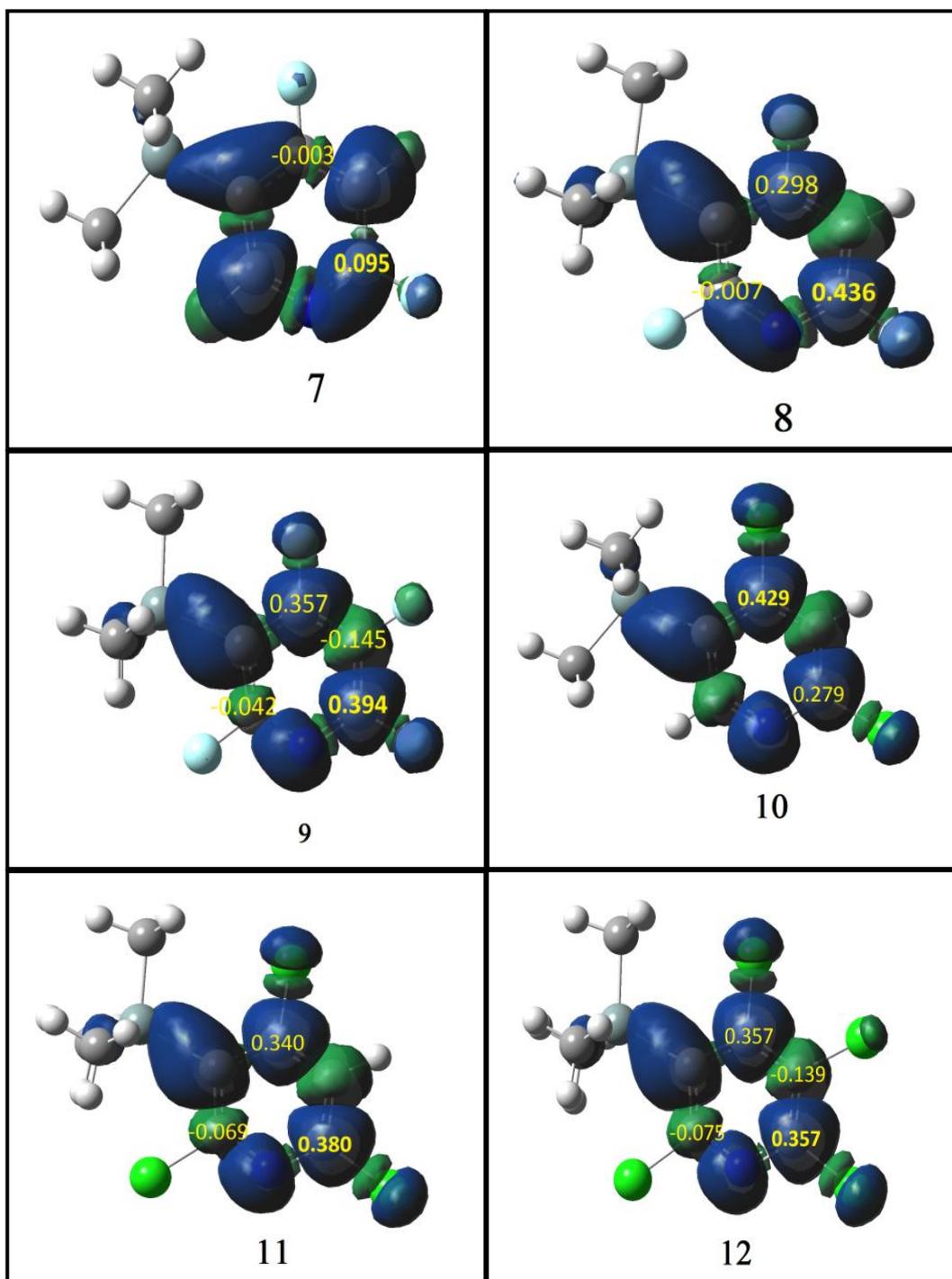


Figure 2.

### Références de l'application II

- [1] M. Schlosser, T. Rausis, C. Bobbio, *Org. Lett.*, **7**, **2005**.
- [2] (a) A. D. J. Becke, *Chem. Phys.* **98**, **1993**, 5648;  
(b) C. Lee,; W. Yang,; R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, **1988**, 785.
- [3] W. J.; Hehre, L.; Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople,; *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, NY, **1986**.
- [4] 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**.
- [5] R. S. Mulliken, *J. Chem Phys* **23**, **1955**, 1833.
- [6] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **78**, **1983**, 4066.
- [7] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez. *RSC Adv.* **3**, **2013**, 1486–1494.

# Conclusion Générale

Pour ce mémoire, nous avons étudié théoriquement quelques réactions de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) des pyridines :

- Application 1: Substitution nucléophile aromatique du perfluoropyridine et perchloropyridine avec l'ammoniac.
- Application 2: Substitution nucléophile aromatique du di/tri/tetrafluoropyridine et di/tri/tetra chloropyridine avec l'hydrazine.

Dans l'application 1, nous avons étudié le mécanisme et la régiosélectivité de la  $S_NAr$  du perfluoropyridine avec l'ammoniac (réaction #1) en phase gazeuse et en présence du solvant avec la méthode B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2x/6-31G(d,p) en utilisant:

- les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.
- les indices basés sur la fonction de Parr.
- le calcul des barrières d'activation,
- l'analyse de la surface d'énergie potentielle PES
- le calcul IRC

Les résultats obtenus confirment la régiosélectivité *para* observées expérimentalement. Les résultats montrent aussi que cette  $S_NAr$  suit un mécanisme en

- une seule étape "*addition-élimination*" sans le passage par le complexe de Meisenheimer, un intermédiaire stable, en phase gazeuse.
- deux étapes "addition" du nucléophile suivie d'une "élimination" (départ du nucléofuge avec la localisation d'un intermédiaire stable), en présence de l'eau.

Dans cette application, nous avons étudiés également le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction #2,  $S_NAr$  de perchloropyridine avec  $NH_3$  en phase gazeuse et dans l'éthanol en utilisant les mêmes méthodes. Les indices de réactivité, le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP montrent que le chemin régiosélective *ortho* est favorisé, ceci est en contradiction avec les résultats expérimentaux. L'inclusion du solvant favorise cinétiquement et thermodynamiquement le chemin régiosélective *para* observé expérimentalement. En phase gazeuse et en solution, la courbe IRC montre que cette  $S_NAr$  suit un mécanisme en une seule étape sans le passage par un intermédiaire stable.

Dans l'application 2, nous avons mené une étude théorique pour comprendre la régiosélectivité de la  $S_NAr$  du di/tri/tetra fluopyridine et di/tri/tetra chloropyridine avec l'hydrazine en phase gazeuse avec la méthode B3LYP/6-31G(d) en utilisant:

- les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.
- les indices basés sur la fonction de Parr

Par la suite nous avons étudié l'effet de substituant trialkylsilyle  $(CH_3)_3Si$  portés sur le carbone C5 de cette pyridine. Les résultats qui sont en bon accord avec les résultats expérimentaux montrent que:

- La régiosélectivité *para* observé en absence du groupement  $(CH_3)_3Si$ .
- La régiosélectivité *ortho* observé en présence du groupement  $(CH_3)_3Si$ .

Comme perspectives plausibles à ce travail, nous envisageons

- d'étudier et comprendre le mécanisme de la réaction  $S_NAr$  du di/tri/tetra fluopyridine et di/tri/tetra chloropyridine avec l'hydrazine en phase gazeuse et en solution.
- d'étudier la régiosélectivité d'autres réactions de substitution nucléophile faisant intervenir d'autres électrophiles ou cycles aromatiques.
- d'approfondir l'étude de l'effet de solvant et l'effet de substituant sur le mécanisme d'une  $S_NAr$ .
- d'utiliser autres indices de réactivité pour étudier la régiosélectivité.
- de prédire et rationaliser les sélectivités trouvées *théoriquement* avant d'étudier expérimentalement les réactions de substitution nucléophile aromatique.

## ملخص

العمل المقدم في هذه المذكرة يهدف الدراسة النظرية لتفاعلات الاستبدال أليفة النواة :  
1- دراسة نظرية لألية وانتقائية موضع تفاعلات لاستبدال أليف النواة العطرية  $S_NAr$  ل: perfluoropyridine (Py-F) مع الأمونياك perchloropyridine (Py-F) ول: دراسة نظرية لانفعالية الموضع لتفاعلات  $S_NAr$  ل: أحادي/ثنائي/ثلاثي/رباعي الفلورو و الكلورو بيريدين قمنا بهذه الدراسة النظرية باستعمال مقاربات نظرية مختلفة و هي نظرية الحالة الانتقالية و DFT المبدئية. قمنا بالحسابات باستعمال برنامج ( Gaussian 09 ) و بالطريقة DFT/M06-2x/6-31G\*\*et DFT/B3LYP/(6-31G\*et 6-31G\*\*)et DFT/M06-2x/6-31G\*\*  
**الكلمات المفتاحية:** الاستبدال النكليوفيلي العطري  $S_NAr$  ; ألية التفاعل ; الانتقائية الموضعية ; فعل مذيب ; DFT المفاهيمية ; الإلكتروليتية العامة و الموضعية.

## Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire a pour objectif l'étude théorique des réactions de substitutions nucléophiles.  
1- Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité des réactions du substitution nucléophile aromatique  $S_NAr$  perfluoropyridine (Py-F) et perchloropyridine (Py-Cl) avec l'ammoniac.  
2- Etude théorique de la régiosélectivité des réactions du  $S_NAr$  des di/tri/tetra Fluoro- et Chloro- pyridine.  
L'étude théorique à été menée à l'aide des méthodes quantiques DFT (B3LYP/6-31G(d,p), M06-2x/6-31G(d,p) et B3LYP/6-31G(d)) en utilisant le programme *Gaussian 09W*.  
**Mots-clés :** Substitution Nucléophile aromatique  $S_NAr$  ; Mécanisme réactionnel ; Régiosélectivité ; Effet de solvant DFT conceptuelle ; Nucléophilie globale et locale.

## Abstract

The work presented in this thesis aims at the theoretical study of the reactions of nucleophilic substitutions.  
1- Theoretical study of the mechanism and regioselectivity of the reactions of the aromatic nucleophilic substitution  $S_NAr$  perfluoropyridine (Py-F) and perchloropyridine (Py-Cl) with ammonia.  
2- Theoretical study of the regioselectivity of the  $S_NAr$  reactions of di / tri / tetra Fluoro- and Chloro-pyridine.  
The theoretical study was carried out using quantum DFT methods (B3LYP / 6-31G (d, p), M06-2x / 6-31G (d, p) and B3LYP / 6-31G (d) Using the Gaussian 09W program.  
**Keywords:** Substitution Aromatic nucleophile  $S_NAr$ ; Reaction mechanism; Regioselectivity; *Solvent effect*; Conceptual DFT; Nucleophilia global and local.