



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

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEN**

# MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER

Filière: **Chimie**

Option: Chimie Théorique et computationnelle

Par :

**M<sup>elle</sup> BENYAHIA Nesrine**

Sur le thème

---

**Etude théorique de l'effet d'un catalyseur métallique (Complexe du Ruthénium) sur la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide avec un alcyne**

---

Soutenu publiquement le 25 Juin 2019 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme BELLIFA Khadidja	Maitre de conférences B	Université de Tlemcen	Président
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme CHEMOURI Hafida	Maitre de conférences A	ESSA - Tlemcen	Examineur
Mme BENCHOUK Wafaa	Maitre 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 mes très chers parents*

*A mes frères : Sidahmed, Abdeslame, Belahcene et Moussa*

*A ma sœur : Amina*

*A mes petits neveux : Abdelhadi et karim*

*A mes collègues*

*A 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 Madame Latifa NEGADI Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen. Veuillez accepter toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Je tiens à exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères à mon encadreur Madame Wafaa BENCHOUK, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir orienté et m'encadré avec une efficacité et avec une disponibilité permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances. Je la remercie également pour sa gentillesse, sa patience, sa confiance, ses encouragements et ses précieux conseils.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Madame Khadidja BELLIFA, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, 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 Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, responsable de la formation master CTC, qui m'a fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique et pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner notre travail. Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Madame CEMOURI Hafida, Maitre de conférences à l'École Supérieure en Sciences Appliquées de Tlemcen, pour sa patience, sa disponibilité et pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements également à Monsieur Abderrahim CHOUKCHOU-BRAHAM et à Monsieur Hocine ZIANI CHERIF Professeurs à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour m'avoir accordé des entretiens et avoir répondu à mes questions sur la chimie organométallique, la catalyse homogène, ainsi que leur expérience personnelle.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Abdelkrim GUENDOUDI, Maitre de conférences à l'Université de Saida et à Monsieur Youcef Yousfi, Doctorant au LATA2M l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les collègues du laboratoire de la Post-graduation de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# SOMMAIRE

<b>Introduction Générale</b> .....	1
Références.....	4
<b>CHAPITRE I : Notions fondamentales</b>	
Introduction.....	5
I. Généralités sur les complexes organométalliques .....	7
I.1 Classification des ligands.....	7
I.2 Caractéristiques du métal de transition dans les complexes .....	8
I.2.1 Nombre d'électrons de valence.....	8
I.2.2 Nombre d'électrons Non-Liants .....	9
I.2.3 Degré d'oxydation.....	9
I.2.4 Coordinance.....	9
I.3 Règle des 18 électrons .....	10
II. Interaction métal-ligand.....	11
II.1 Orbitales atomiques des métaux de transition.....	11
II.2 Métal de transition dans un complexe.....	11
II.3 Formation des liaisons Métal-Ligand dans les complexes : aspects électroniques.....	12
II.4 Liaison $\sigma$ métal-ligand.....	13
II.5 Liaison du type $\pi$ métal-ligand.....	13
III. Principaux types de réactions de la chimie des métaux de transition.....	14
III.1 Substitution de ligands.....	15
III.2 Addition oxydante .....	15
III.3 Élimination réductrice .....	16
III.4 Couplage oxydant.....	16
III.5 Découplage réducteur.....	17
IV. Application à la catalyse .....	17
IV. 1 Concept de « chimie click ».....	18
IV.2 Cycloaddition dipolaire Azide-Alcyne catalysée par Cu(I) et Ru(II).....	19
Références du chapitre I.....	21

<b>CHAPITRE II : Synthèse bibliographique</b> .....	22
Références du chapitre II.....	31
 <b>CHAPITRE III : Application, Résultats et discussions</b>	
I. Introduction.....	32
II. Méthodologie des calculs.....	36
III. Résultats et discussions.....	40
III.1 Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en absence du catalyseur.....	40
III.1.1 Etude de la régiosélectivité de la réaction AAC avec les indices de réactivité chimique.....	40
III.1.2 Analyse de la SEP et prédiction du mécanisme réactionnel et de régiosélectivité...	43
III.2 Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1.3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en présence du catalyseur complexe CpRuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	46
III.2.1 Formation du régioisomère triazole 1,5-disubstitué via le complexe CC-A.....	51
III.2.2 Formation du régioisomère triazole 1,4-disubstitué via le complexe CC-B.....	56
Référence du chapitre III.....	59
<b>Conclusion Générale</b> .....	61

# **Introduction Générale**

La synthèse des hétérocycles est d'une grande importance en chimie organique, puisque les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses qu'on trouve dans la structure des molécules naturelles d'intérêt biologique [1]. Les triazoles sont des molécules à cinq chaînons, comportant deux doubles liaisons et trois atomes d'azote. Elles sont aromatiques et font partie des cycles excédentaires en électrons [1]. Selon la position des atomes d'azote, on distingue les régioisomères, le 1,2,4-triazole et le 1,2,3-triazole (Schéma 1).

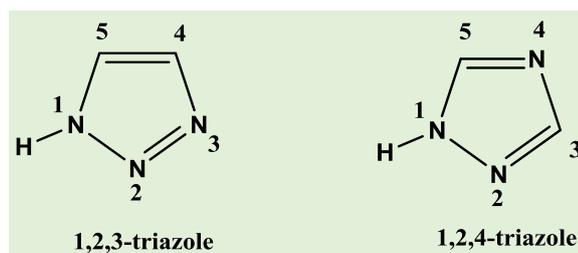


Schéma 1.

Du point de vue biologique, les composés comprenant un groupement triazolique dans leurs structures sont largement appliqués dans l'industrie pharmaceutique [2]. La cycloaddition dipolaire-1,3 entre les azides et les alcynes conduit à la formation d'un cycle 1,2,3-triazole [3].

La cycloaddition dipolaire-1,3 permet d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. Bien que cette réaction ait subi récemment une renaissance phénoménale, la cycloaddition dipolaire-1,3 est en réalité connue depuis plus d'un siècle. Elle a été découverte initialement par Michael en 1893 [4] puis étudiée plus en détail par Huisgen à partir de 1963 [5].

La synthèse de la cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alkyne (AAC) de l'époque nécessitait des températures élevées et conduisait, après plusieurs jours de réaction, à un mélange de deux régioisomères: le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (regio-1,4) et le 1,5-disubstitué (regio-1,5) (Schéma 2) [3,5].

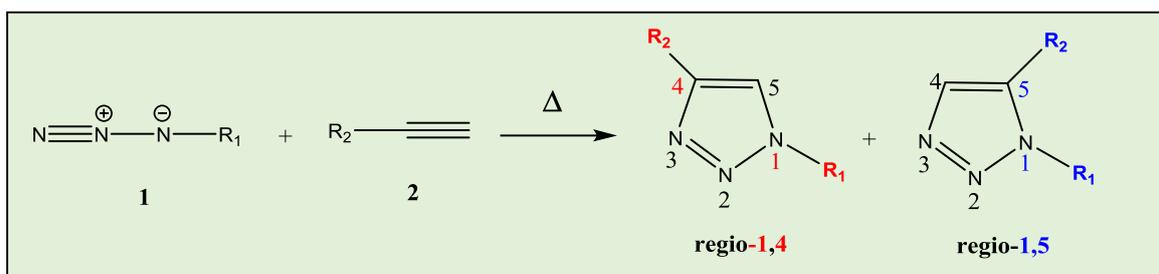


Schéma 2.

La communauté scientifique n'a toutefois pas montré beaucoup d'intérêt pour la réaction AAC jusque dans les années 2000, où son véritable potentiel a commencé d'être exploité. Les groupes de Sharpless [6] et Meldal [7] ont développé en 2002 une nouvelle version de la réaction de Huisgen qui a révolutionné le monde de la *chimie click*. Leurs travaux, effectués de manière indépendante, ont démontré que l'utilisation de cuivre(I) en tant que catalyseur permet une synthèse à température réduite, rapide et régiosélective, où seul le régioisomère-1,4 du 1,2,3-triazole est formé (Schéma 3).

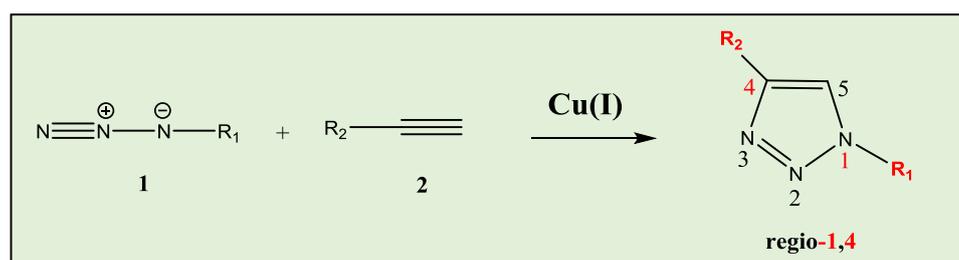


Schéma 3.

Par la suite, il a été montré que des complexes d'autres métaux de transition présentent également une activité catalytique pour la réaction AAC. Lin, Jia et Fokin [8] ont mis au point la cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne assisté par un catalyseur de ruthénium (RuAAC) de type  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ . Il est intéressant de noter que l'utilisation de certains catalyseurs à base de Ru(II) favorise la formation de l'isomère 1,5-disubstitué du 1,2,3-triazole (Schéma 4).

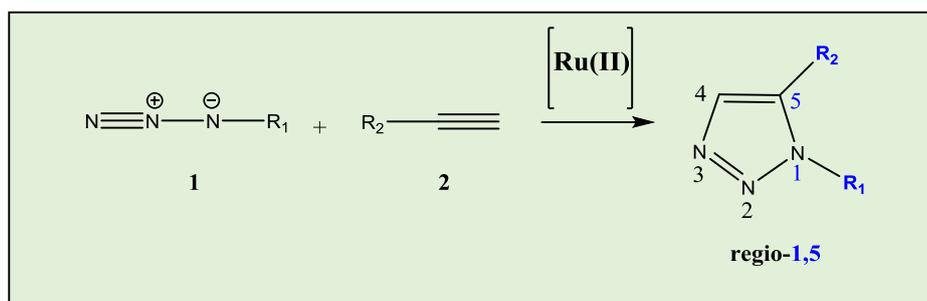


Schéma 4.

Ainsi, le catalyseur  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  à base de ligand cyclopentadiényle (Cp) permet d'obtenir des rendements en isomère-1,5 jusqu'à 85%. L'utilisation de son analogue pentaméthylecyclopentadiényle ( $\text{Cp}^*$ ) le complexe  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  entraîne la formation de l'isomère-1,5 de façon exclusive 100% [8]. Cette régiosélectivité est également observée en présence d'autres complexes de  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ .

Fokin et ses collaborateurs [8] ont également proposé un mécanisme étayé pour un modèle d'une réaction RuAAC par des calculs DFT qui peut être décrit en quatre étapes. Cette étude a fait l'objet de notre travail. On se propose d'élaborer le mécanisme réactionnel et de rationaliser la régiosélectivité des deux réactions AAC et RuAAC par l'analyse de la surface d'énergie potentielle et par les indices statiques de réactivité dérivant des concepts de la DFT. Le manuscrit de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des concepts fondamentaux de la chimie des éléments de transition, les principaux types de liaisons que forment ces éléments ainsi que leurs réactions les plus caractéristiques. L'application en catalyse homogène « chimie click » est illustrée à la fin de ce chapitre.
- Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté une synthèse bibliographique sur l'étude théorique de l'effet d'un catalyseur complexe du Ruthénium sur le mécanisme et sur la régiosélectivité de la réaction AAC.
- Dans le troisième chapitre, nous avons appliqué des méthodes de chimie quantique pour étudier théoriquement les réactions AAC et RuAAC.
- Les principales conclusions et les perspectives plausibles de ce travail sont données à la fin du manuscrit.

**Références**

- [1] A. C. Tome, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, « *In Science of Synthesis* », Thieme: Stuttgart, New York 2000.
- [2] (a) S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore Chem. - Asian J., 6 (2011) 2696.  
(b) R. S. Keri, S. A. Patil, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja. Agent. Chem. Biol. Drug Des. 86 (2015) 410.
- [3] A. Padwa, «1,3-Dipolar cycloaddition chemistry » Ed.; Wiley: New York, 1984.
- [4] A. Michael, J. Prakt. Chem. 48 (1893) 94.
- [5] R. Huisgen, «Proceedings of the Chemical Society of London », 1961, 357.
- [6] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, Angew.Chem. 41 (2002) 2596.
- [7] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem. 67 (2002) 3057.
- [8] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, J. Am. Chem. Soc. 130 (2008) 8923.

# Chapitre I

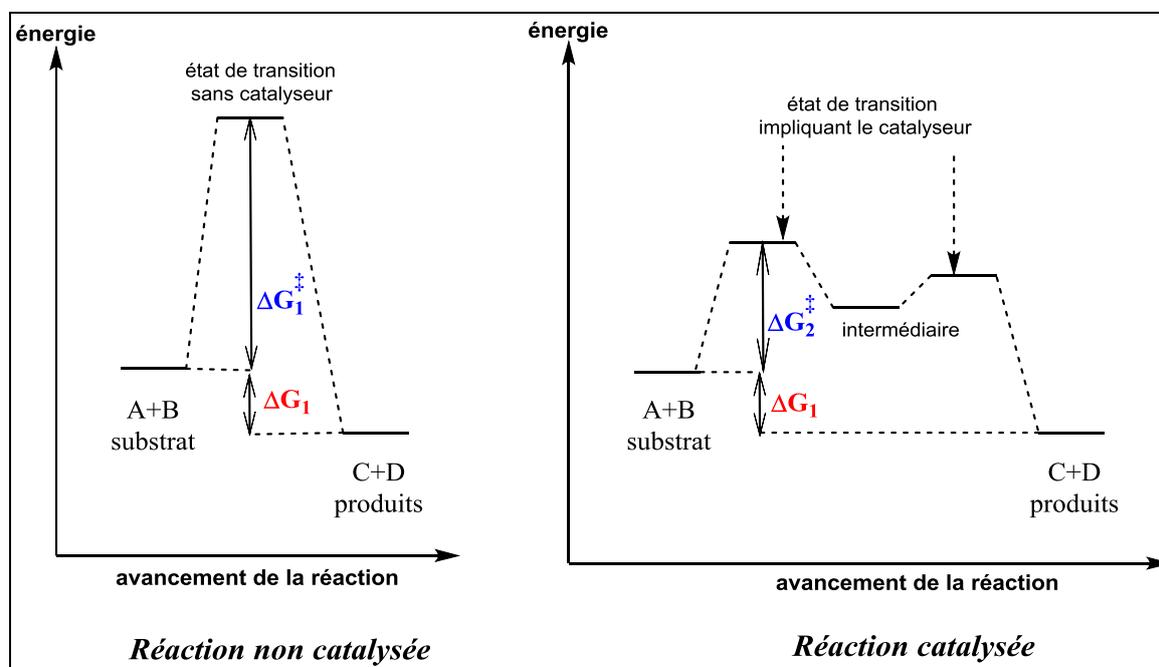
**Notions fondamentales**

## Introduction

Parmi les divers modes d'activation d'une réaction chimique *homogène*, l'utilisation d'un *catalyseur*. Ce mode d'activation est certainement l'un des plus puissants et des plus intéressants de ceux qui s'offrent au chimiste voulant mettre en œuvre une réaction homogène ou hétérogène, thermodynamiquement possible mais s'effectuant, sans cette activation à une vitesse trop faible ou même nulle. Il convient d'insister sur le fait que cette activation ne saurait rendre possible une réaction dont la thermodynamique prévoit qu'elle peut se faire [1].

Un catalyseur est une espèce qui augmente notablement la vitesse d'une réaction chimique transformation sans être elle-même transformée de façon définitive. Elle est néanmoins, transformée de façon transitoire dans le processus réactionnel puis, totalement régénérée. La qualité d'un catalyseur est définie par son activité, sa sélectivité et sa stabilité. La sélectivité est en fait le caractère primordial du choix du catalyseur. En effet, il est rare qu'une transformation ne mène qu'à un seul produit, les réactions secondaires imposent la mise en œuvre de procédés de séparation très coûteux économiquement et écologiquement.

L'intervention du catalyseur a pour effet de remplacer une ou plusieurs étapes difficiles dans la réaction non catalysée par une succession d'étapes plus faciles [2]. La figure 1 présente une comparaison des profils réactionnels de réactions  $A + B \rightarrow C + D$  non catalysée et catalysée.



**Figure 1.** Comparaison des profils réactionnels des réactions  $A + B \rightarrow C + D$  non catalysée et catalysée.

La figure 1 montre que :

- ✓ Les niveaux d'énergie des substrats et des produits sont les mêmes avec et sans catalyseur,  $\Delta G_1^\circ$  est constant.
- ✓ L'énergie d'activation  $\Delta G^\ddagger$  est beaucoup plus basse quand la réaction est catalysée, ( $\Delta G_1^\ddagger \gg \Delta G_2^\ddagger$ ).
- ✓ On note qu'une réaction catalysée peut éventuellement faire intervenir un ou plusieurs intermédiaires réactionnels.

En catalyse homogène, le catalyseur, les réactifs et les produits forment une seule phase (liquide ou gazeuse). Le cycle catalytique, séquence fermée, fait intervenir des intermédiaires réactionnels, formés à partir du catalyseur et d'un réactif (au moins) et qui sont de nature différente selon le type de catalyse homogène envisagé [1]. Les diverses catégories de catalyse homogène sont entre autre :

- La catalyse acido-basique.
- La catalyse d'oxydo-réduction.
- La catalyse enzymatique.
- La catalyse de coordination de complexe de métaux de transition.
- ...etc.

Dans la catalyse de coordination, l'activation des réactifs est réalisée par complexation avec un métal de transition, le complexe de coordination mis en œuvre étant soluble [1]. Un complexe de coordination est constitué d'un cœur, un ou plusieurs atomes métalliques entouré de ligands. La chimie organométallique se définit comme la chimie des composés à liaisons métal-carbone [2]. Plus généralement, elle concerne les transformations des composés organiques à l'aide des métaux, que ceux-ci appartiennent aux groupes principaux, de transition [2].

En premier lieu, il est indispensable de comprendre la structure électronique des complexes, les principaux modes de liaisons entre les métaux et les ligands courants, les principaux types de réactions de la chimie des métaux de transition et enfin, l'application des métaux de transition en synthèse organique par exemple la catalyse de coordination.

## I. Généralités sur les complexes organométalliques

Les métaux de transition sont, par définition, des éléments à couche incomplète et leur dernière couche  $p$  (de valence) est vide. Pour donner lieu à l'existence de composés stables, ces éléments devront plus ou moins compléter ces sous-couches de valence par des électrons donnés ou partagés par les coordinats (ligands). Ces électrons apportés par les ligands leur permettent ainsi d'atteindre, ou au moins d'avoisiner, la structure électronique du gaz rare qui suit l'élément de transition sur la même ligne du tableau périodique [2].

### I.1 Classification des ligands

Il existe essentiellement deux types de ligands:

- Ceux qui apportent une ou plusieurs paires d'électrons au métal, c'est à dire les ligands "pairs" notés L ou  $L_n$ ,  $n$  étant le nombre de paires d'électrons donnés au métal. Un ligand L ou  $L_n$  ne prend formellement aucun électron au métal pour former la liaison métal-ligands puisqu'il s'agit d'une liaison donneur-accepteur.
- Ceux apportant un électron ou un nombre impair d'électrons au métal, c'est-à-dire les ligands radicalaires notes X (un électron) ou  $L_n X$  (nombre impair d'électrons). Les ligands X ou  $L_n X$  partagent la liaison avec le métal en lui demandant un électron comme dans une liaison covalente en chimie organique.

Ligands	type	Nombre d'électrons apportés au métal
H, CH <sub>3</sub> , Ph	X	1
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , CO, PPh <sub>3</sub> , O <sub>2</sub> , N <sub>2</sub>	L	2
$\pi$ -allyle, $\pi$ -ényle,	LX	3
dioléfine, diphosphine, diamine	L <sub>2</sub>	4
Cp, diényle	L <sub>2</sub> X	5
porphyrinato	L <sub>2</sub> X <sub>2</sub>	6
Aréne, trioléfine	L <sub>3</sub>	6
Cycloheptatriène	L <sub>3</sub> X	7
Cyclooctatétraène	L <sub>4</sub>	8

### Résumé des ligands

Ligands	Type	Nombre d'électrons	Condition
F, Cl, Br, I, OR, NR <sub>2</sub> , PR <sub>3</sub> , NO, allyle	X LX	1 3	suivant besoin du métal
Carbéne $\leftarrow$ CR <sub>2</sub> =CR <sub>2</sub>	L X <sub>2</sub>	2 2	carbéne électrophile carbéne nucléophile
nitréne, phosphinidène O, NR, PR	X <sub>2</sub> LX <sub>2</sub>	2 4	suivant besoin du métal
Carbyne $\leftarrow$ CH $\equiv$ CH	LX X <sub>3</sub>	4 3	carbyne électrophile carbyne nucléophile
Nitruire $\equiv$ N	X <sub>3</sub> LX <sub>3</sub>	3 5	suivant besoin du métal
Alcyne RC $\equiv$ CR	L L <sub>2</sub>	2 4	suivant besoin du métal

## I.2 Caractéristiques du métal de transition dans les complexes

Les quatre principales caractéristiques du métal de transition dans un complexe [2] permettant de bien définir formellement ce complexe sont :

- Le Nombre d'Electrons de Valence (NEV),
- Le Nombre d'Electrons Non-Liants (NENL),
- Le Degré d'Oxydation (DO),
- La coordinance (C).

### I.2.1 Nombre d'électrons de valence (NEV)

C'est le nombre total d'électrons dans ce que l'on définit comme la couche de valence du métal de transition, à savoir l'ensemble des sous-couche ns, (n-1)d, np. Il comprend les électrons initialement présents dans la couche de valence du métal et les électrons apportés par les ligands [2]

$$NEV = n_M + 2n_L + n_X - q \quad (1)$$

avec  $n_M$  est le nombre d'électrons initialement présents dans la couche de valence du métal,

$n_L$  est le nombre de ligands L,

$n_X$  est le nombre de ligands X,

q est la charge du complexe.

### I.2.2 Nombre d'Electrons Non-Liants (NENL)

C'est le nombre d'électrons restant dans la couche de valence du métal après formation des liaisons avec les ligands [2]. Les chimistes inorganiciens ont pour habitude d'appeler  $d^n$  un métal ou ion ayant  $n$  électrons non liants dans un complexe ( $n=NENL$ ).

$$NENL = n_M - n_X - q = n_M - DO \quad (2)$$

Le NENL est important pour définir la réactivité d'un complexe. Ainsi, par exemple, un complexe dont le NENL est égale à 0 ne peut être oxydé et les réactions sur le métal seront limitées aux réactifs apportant des électrons.

### I.2.3 Degré d'Oxydation (DO)

Les métaux de transition ont tous de nombreux degrés d'oxydation (DO), ce qui fait la richesse de leur chimie.

- Le DO est évident quand le complexe contient seulement des ligands L ou  $L_n$ . le DO est alors égal à la charge du complexe.
- Le DO n'apparaît plus aussi quand le complexe contient des ligands X. Il convient alors d'additionner la charge au nombre de ligands X.

$$DO = n_X + q \quad (3)$$

### I.2.4 Coordinance (C)

C'est le nombre de sites de coordination occupés. Ainsi, un ligand L ou X occupe un site, un ligand  $L_2$  ou  $LX$  occupe deux sites, un ligand  $L_3$  ou  $L_2X$  occupe trois sites. Quand on a mis le complexe sous la forme  $ML_nX_p^q$ , la coordinance C est définie comme

$$C = n_L + p_X \text{ (sauf quand il y a un ou plusieurs ligands } X_2 \text{ ou } X_3) \quad (4)$$

### I.3 Règle des 18 électrons

Le NEV est très souvent égale à 18, pour les complexes organométalliques des métaux de transition. Cette règle des 18 électrons constitue plutôt une tendance très forte, respectée pour une grande majorité de complexes organométalliques. La structure électronique à 18 électrons pour le NEV confère, la plupart du temps, une grande stabilité aux complexes organométalliques [2,3].

Les 18 électrons correspondent au remplissage de 9 orbitales moléculaires. Ces orbitales contiennent les doublets liants des liaisons  $\sigma$  métal-ligand et les doublets non-liants du métal. Elles proviennent de l'interaction entre les 9 orbitales atomiques de valence du métal de transition (5 orbitales (n-1) d, 1 orbitale ns et 3 orbitales np) et les orbitales des ligands.

Si la règle des 18 électrons est respectée, cette interaction conduit à la formation d'orbitales moléculaires antiliantes qui sont toutes vacantes et d'un total de neuf orbitales moléculaires liantes et non-liantes qui sont toutes occupées. Notons en outre que le nombre d'orbitales liantes est égal au nombre d'orbitales antiliantes et égal au nombre de liaisons métal-ligand (mode de liaison métal-ligand (mode de liaison localisées) [4].

Cependant, le NEV s'écart parfois du nombre 18. Il peut y avoir pour cela plusieurs raisons. Les métaux "noble" (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne des métaux de transition; Ru et Os, Rh et Ir, Pd et Pt) et dont les complexes sont d'excellent catalyseurs, ont souvent une structure plane-carrée et un NEV de 16. Ceci est dû au fait que l'orbitale  $p_z$  ne peut être occupée dans la géométrie plane-carrée. Elle est d'énergie très élevée (Schéma 1). Les complexes deviennent alors également stables avec ce doublet d'électrons en moins par rapport à la structure du gaz rare à 18 électrons [2].

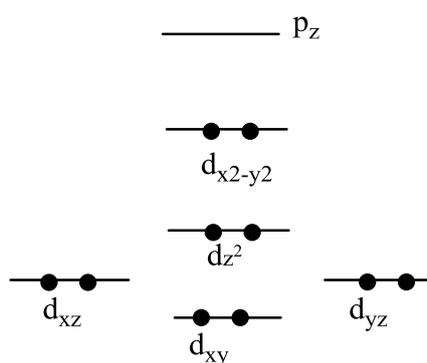


Schéma 1.

C'est la possibilité de réagir afin d'atteindre transitoirement 18 électrons de valence qui leur confère des propriétés catalytiques remarquables.

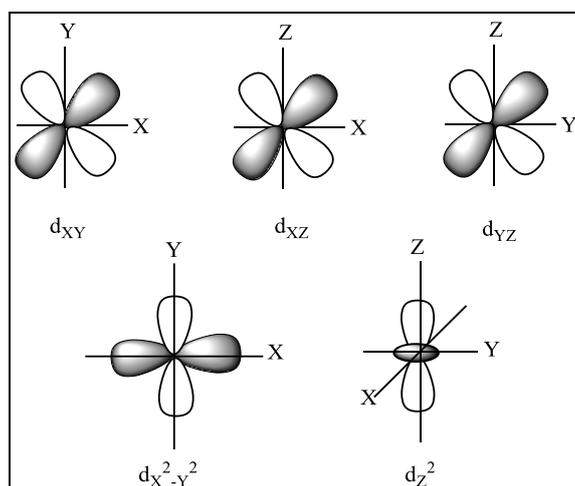
## II. Interaction métal-ligand

### II.1 Orbitales atomiques (OA) des métaux de transition

Les orbitales atomiques (OA) de valence des métaux de transition ont une apparence plus complexe que celles des éléments usuels de la chimie organique [5]. Pour en discuter, il est pratique d'utiliser la forme analytique approchée appelée orbitale de Slater.

$$\psi = N r^{n-1} e^{-\rho r} Y(\theta, \phi) \quad (5)$$

où  $N$  est le facteur de normalisation,  $n$  est le nombre quantique principal,  $\rho$  est un exposant typique de la couche et de l'atome considéré, et où les fonctions  $Y(\theta, \phi)$  précisent la forme spatiale. La forme des OA de type s et p est familière à tous mais, pour les couches d, les fonctions  $Y(\theta, \phi)$  ont des formes nouvelles (Figure 2).



**Figure 2.** Représentation des orbitales atomiques de type d.

### II.2 Métal de transition dans un complexe

En présence de ligands, le métal de transition forme des espèces plus ou moins stables que l'on appelle complexes plutôt que molécules, avant tout pour des raisons énergétiques. En effet, du fait de l'éloignement des niveaux de valence des métaux et des différentes OM des ligands susceptibles de former des liaisons (généralement HOMO des ligands de symétrie appropriée), les interactions résultantes sont faibles [5]. Elles sont toutefois suffisantes pour redistribuer les électrons du métal dans de nouvelles OM sans que les propriétés de spin de l'élément isolé persistent, comme dans le cas des composés de la chimie organique classique. Au cours de la formation de liaisons avec des ligands le métal va donc perdre une noble partie des propriétés qu'il a à l'état isolé [5].

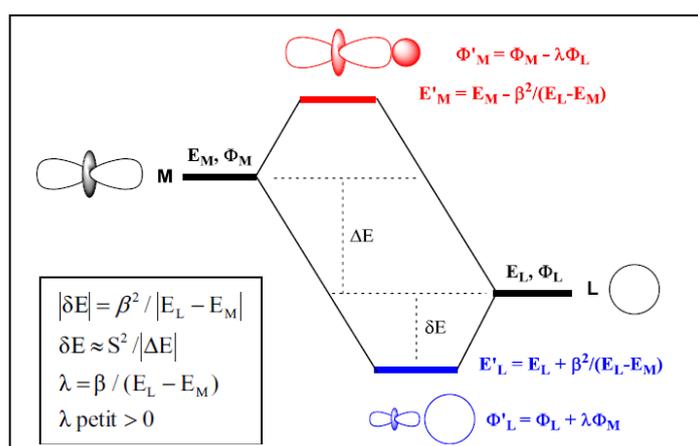
### II.3 Formation des liaisons Métal-Ligand dans les complexes : aspects électroniques

Les liaisons métal-ligand peuvent être décrites aisément à l'aide des résultats élémentaires de la théorie des perturbations [5]. L'emploi de constructions graphiques qualitatives repose sur le fait que dans la grande majorité des cas, le métal et le ligand possèdent des niveaux frontières impliqués dans la formation de liaison d'énergies nettement différentes, ce qui autorise de les traiter par la théorie de perturbation au deuxième ordre. Rappelons d'abord une convention fondamentale :

si  $\beta$  est l'intégrale de résonance entre les niveaux d'énergie  $E_i (\phi_i)$  et  $E_j \phi_j$ ,

$$\beta = k S_{ij} (E_i + E_j) \text{ avec } k > 0 \text{ et } \beta \text{ est } < 0 \text{ (liant) quand } S_{ij} > 0$$

Rappelons que si l'on fait interagir deux niveaux que nous allons appeler M pour le métal, (énergie  $E_M$ , orbitale  $\phi_M$ ), et L pour le ligand (énergie  $E_L$ , orbitale  $\phi_L$ ) nous avons la figure 3 de construction résultant :



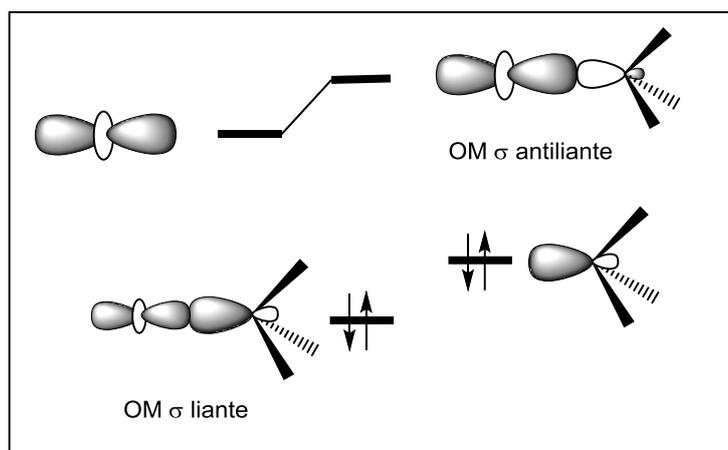
**Figure 3.** Interaction entre deux niveaux énergétiques  $E_M$  pour le métal et  $E_L$  pour le ligand.

Cette figure de base se retrouve toujours avec les métaux de transition, et l'OA  $d_z^2$  n'a été évidemment prise qu'à titre d'illustration. Il est important de retenir la conclusion qualitative fondamentale: après interaction de deux niveaux d'énergie différente, on forme deux nouveaux niveaux moléculaires (OM):

- Le plus bas est *stabilisé* :  $E'_L = E_L + \beta^2 / (E_L - E_M)$  car  $E_L - E_M$  est  $< 0$
- Le plus haute *déstabilisé*:  $E'_M = E_M + \beta^2 / (E_L - E_M)$  car  $E_L - E_M$
- L'intégrale de résonance,  $\beta$ , est négative et proportionnelle au recouvrement S. De ce fait,  $E'_L$  est plus négatif que  $E_L$  et  $E'_M$  est moins négatif que  $E_M$ .

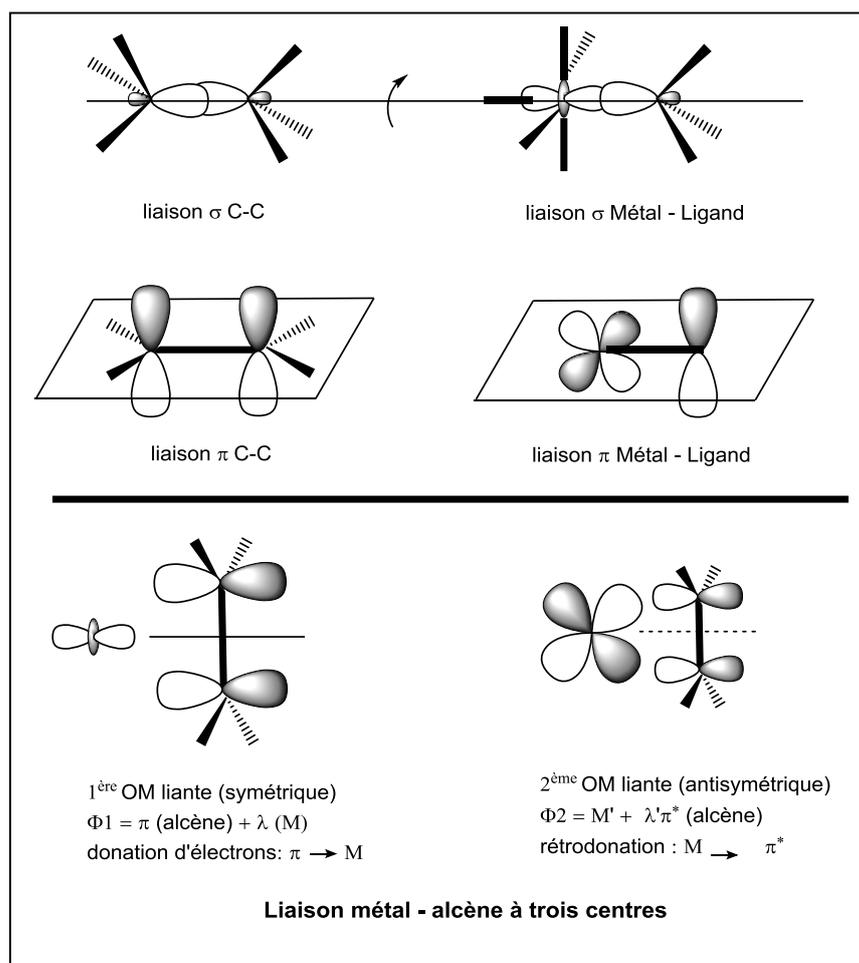
## II.4 Liaison $\sigma$ métal-ligand

Par symétrie  $\sigma$  on sous-entend une symétrie de type axial, correspondant à une rotation aisée comme dans les liaisons de type C-H ou de type C-C des carbones saturés. La propriété essentielle qui régit ce type de liaison est qu'elle met en jeu un recouvrement local axial entre les partenaires, ce qui correspond à un recouvrement maximum, donc à une stabilisation maximum du niveau liant résultant. De ce fait, chaque fois que l'on a une liaison de ce type, on a un transfert partiel d'électrons du ligand vers le métal, par l'intermédiaire de l'OM liante [5].



## II.5 Liaison du type $\pi$ métal-ligand

Les ligands ayant des OM de type  $\pi$  peuvent aussi interagir avec les OM d du métal, selon deux grands cas généraux. En effet, on peut avoir une liaison de type  $\pi$  à deux centres ou une liaison de type  $\pi$  à trois, voire plusieurs centres. En notant au préalable que les interactions de type  $\pi$  sont faibles devant les interactions de type  $\sigma$ . La figure ci-dessous illustre le cas d'un groupe lié au métal par une liaison  $\sigma$  mais possédant également une OM de symétrie  $\pi$ , susceptible d'interagir avec un niveau du métal de même symétrie locale [5].



### III. Principaux types de réactions de la chimie des métaux de transition

Nous allons maintenant étudier comment un complexe de métal de transition réagit avec l'extérieur (réactions intermoléculaires) ou comment il se réorganise (réactions intramoléculaires). Pour un traitement plus détaillé de ce sujet pourrez-vous consulter la référence [6].

La très grande majorité des réactions observées, y compris les plus complexes en apparence, peut se ramener à un nombre limité d'actes élémentaires. Ce sont la substitution de ligands, l'addition oxydante ou son contraire l'élimination réductrice, l'insertion ou son contraire la désinsertion (souvent appelée aussi élimination) et, enfin les attaques nucléophiles ou électrophiles sur les ligands dans la sphère de coordination du métal. On définit ainsi quelques mécanismes :

### III.1 Substitution de ligands

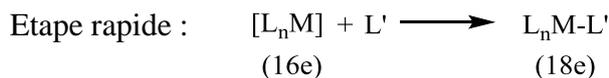
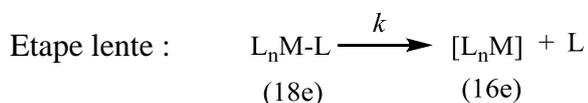
Elle correspond au schéma suivant [2,3]



Ce type de réaction a

les métaux carbonyles,  $Ni(CO)_4 + PR_3 \longrightarrow R_3P \rightarrow Ni(CO)_3 + CO$  par exemple :

Dans un tel processus, les degrés d'oxydation et de coordination du métal ainsi que son nombre d'électrons de valence restent inchangés. On peut distinguer deux mécanismes limites, le mécanisme dissociatif et le mécanisme associatif [2]. Le mécanisme correspond au schéma de principe suivant :



### III.2 Addition oxydante

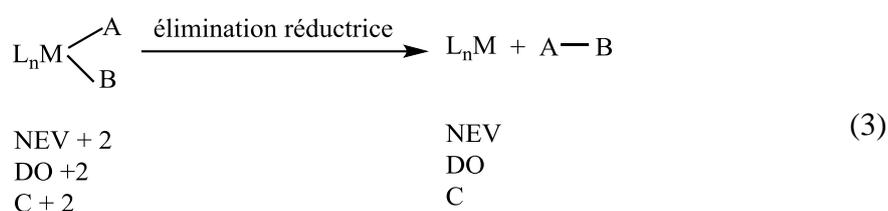
Elle correspond au schéma suivant [2]:



dans lequel A et B désignent des ligands à 1 électron et  $L_nM$  un complexe possédant au plus 16 électrons. L'addition oxydante d'un substrat A-B par un complexe  $L_nM$  consiste pour le métal à couper la liaison entre A et B pour former deux liaisons M-A et M-B, A et B devenant ligands X pour le métal. Dans un tel processus, le nombre d'électrons de valence (NEV) du métal et ses degrés d'oxydation (DO) et de coordination (C) croissent tous trois de deux unités.

### III.3 Élimination réductrice

Elle correspond au schéma général suivant :

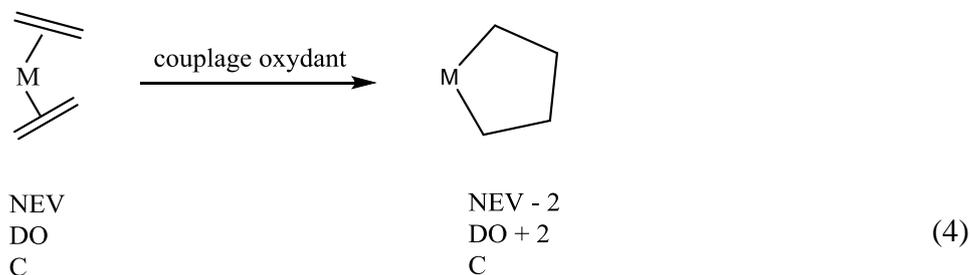


C'est donc le contraire de la réaction d'addition oxydante [2]. La réaction inverse, l'élimination réductrice, consiste à produire une molécule A-B à partir de deux ligands X du métal que sont A et B dans le complexe M(A)(B). Dans un tel processus, le nombre d'électrons du métal et ses degrés d'oxydation et de coordination décroissent tous trois de deux unités. Ce type de réactions clôt en général les cycles catalytiques car il permet d'extraire le produit final de la sphère de coordination du métal.

### III.4 Couplage oxydant

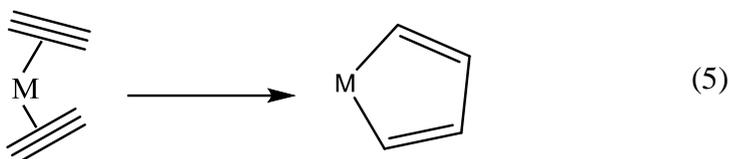
Le schéma de  
oxydant est le

principe du couplage  
suivant :



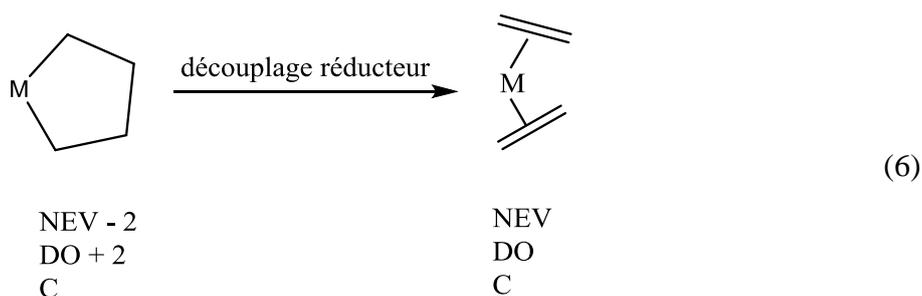
Le couplage oxydant [2, 3] consiste à coupler entre eux deux ligands par une liaison covalente. Cette réaction s'accompagne de l'augmentation de deux unités du degré d'oxydation (d'où le nom de la

réaction) et de la diminution de deux unités de NEV, la coordinence restant inchangée. Le cas classique de couplage oxydant est celui d'un complexe avec deux ligands oléfiniques donnant un métallacyclopentane [7,8]. D'une manière générale, les alcynes se couplent plus facilement que les alcènes. On obtient ainsi des métalloles [5]:



### III.5 Découplage réducteur

La réaction inverse de l'addition oxydante, le découplage réducteur, est rarement rencontrée [2]. Le schéma de principe du découplage réducteur est le suivant :



## IV. Application à la catalyse

Les systèmes catalytiques sont progressivement rentrés dans le domaine de la chimie organométallique. En particulier, de plus en plus d'applications sont recherchées en synthèse asymétrique à l'aide de ligands chiraux, la synthèse de produits optiquement actifs étant un défi permanent pour l'industrie pharmaceutique [2].

La chimie actuelle se doit de développer ses recherches dans et vers le respect de l'environnement. C'est pourquoi de nouveaux procédés impliquent maintenant de minimiser ou supprimer la pollution, la toxicité et autres dangers, et d'économiser l'énergie mise en œuvre (chauffage, nombres d'étapes, nombre d'atomes, réaction sans déchets notables) [1-3]. Cette approche est appelée « chimie verte » [2]. La catalyse a naturellement une place prépondérante dans cette approche.

#### IV. 1 Concept de « chimie click »

Le concept de « chimie click », émis par Sharpless en 2001 consiste à privilégier les réactions faciles, peu énergétiques et pouvant être conduites dans les solvants aqueux afin d'assembler deux fragments moléculaires. Sharpless [9] a émis une liste de conditions à satisfaire pour que la réaction soit qualifiée de « chimie click »

- Etre modulables
- Présenter des rendements élevés
- Etre stéréosélectives
- Etre tolérantes à l'eau, à l'oxygène et aux autres groupes fonctionnels
- Ne pas nécessiter de groupements protecteurs
- Etre thermodynamiquement favorables

De plus il est recommandé que les réactions de chimie click :

- N'utilisent pas de solvant ou
- Utilisent des solvants non toxiques et facilement éliminables
- Se déroulent dans des conditions réactionnelles simples
- Soient mise au point à partir de réactifs commerciaux ou simples à préparer

Selon Sharpless [9] la notion de la « chimie click » englobe plusieurs familles de transformations chimiques :

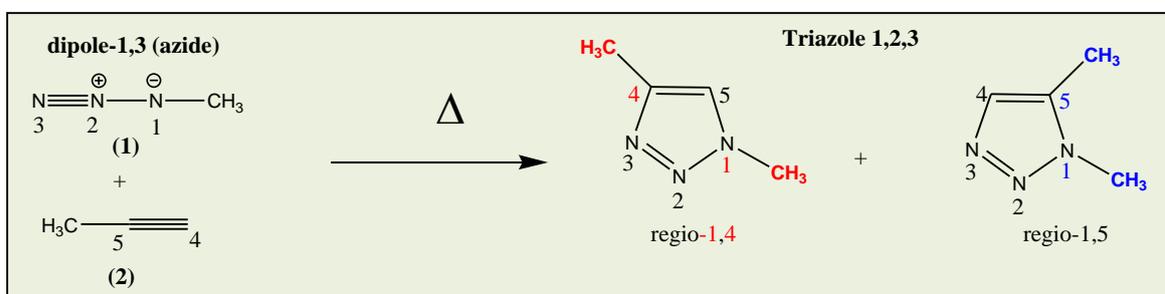
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles,
- La chimie des carbonyles, de type "non-aldol"
- Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone
- Les cycloadditions, réactions du type Diels-Alder.
- En particulier, les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 des azides avec les alcynes terminaux catalysés par des complexes des métaux de transition.

La « chimie click » a connu ces dernières années un développement important au niveau de la synthèse de molécules hétérocycliques et leurs applications. Ceci peut s'expliquer par la liste

exhaustive des publications parues chaque année sur les réactions de la « chimie click ». Plus particulièrement la réaction de cycloaddition dipolaires-1,3 de Huisgen catalysée par le cuivre (I) et le Ruthénium Ru(II).

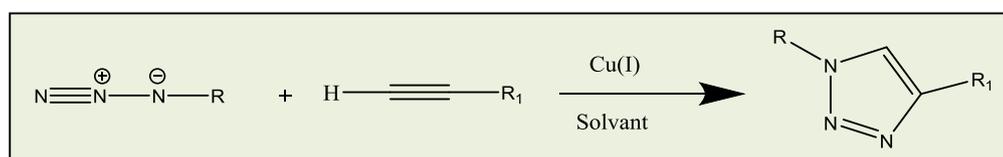
#### IV.2 Cycloaddition dipolaire Azide-Alcyne catalysée par Cu(I) et Ru(II)

La cycloaddition dipolaire entre des azides et les alcynes (AAC) [10] conduit à la formation d'un cycle 1,2,3-triazole. Les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps des réactions longs et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 (Schéma 1).



**Schéma 2.** Réaction de Cycloaddition dipolaire-1,3 Azide-Alcyne AAC.

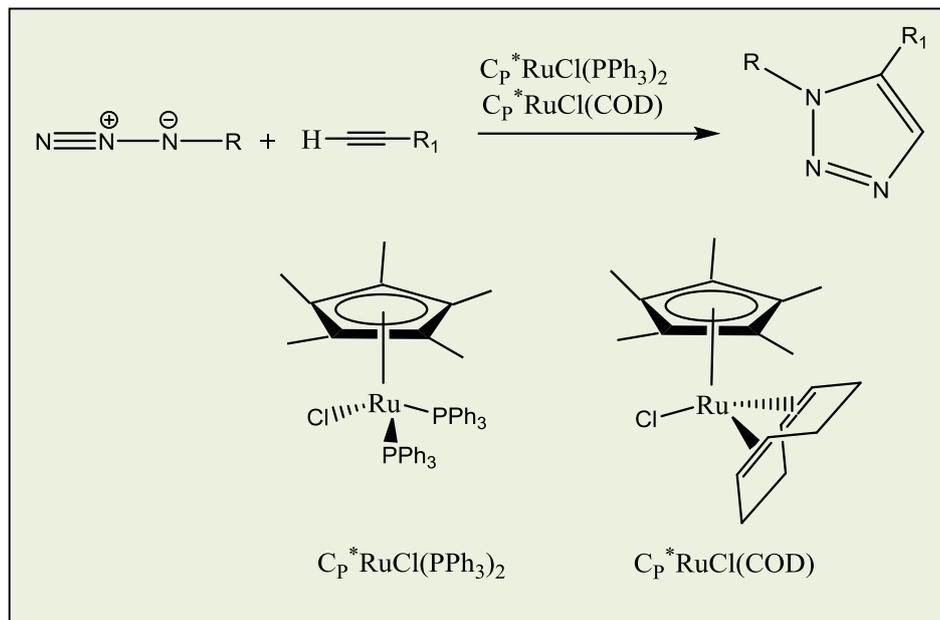
Les équipes de Meldal et Sharpless [11] utilisent des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azide et un alcyne. L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3- triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement les temps et les températures de réaction (Schéma 3).



**Schéma 3.** Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 Azide-Alcyne catalysée au cuivre (I) CuAAC

Une alternative à la « chimie click » CuAAC a été élaborée en utilisant un catalyseur de ruthénium Ru et permet d'obtenir des dérivés 1,2,3-triazole. Lin, Jia et Fokin [12] ont mis au point la cycloaddition dipolaire-1,3 Azide-Alcyne assisté par un catalyseur de ruthénium type [Cp\*RuCl],

aussi appelée RuAAC. Cette voie de synthèse RuAAC est aussi à considérer comme une « chimie click » puisque l'on obtient le dérivé 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué (Schéma 4).



**Schéma 4.** Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 Azide-Alcyne catalysée au Ruthénium RuAAC, exemple de deux types de catalyseurs.

**Références du chapitre 1**

- [1] G. Scacchi, M. Bouchy, J. F. Foucaut, O. Zahraa, R. Fournet, livre « Cinétique et Catalyse, 2<sup>e</sup> édition », éditions TEC & DOC, Paris, 2011.
- [2] D. Astruc, livre « chimie organométallique et catalyse », EDP Sciences, 2013.
- [3] (a) P. Gouzerh, A. Proust, F. Averseng, S. Blanchard, X. Carrier, L. Delannoy, C. Esmarets, B. Hasenknopf, S. Gatard, F. Launay, C. Roux, C. Train, R. Villanneau, cours « Introduction à la chimie organométallique », université Pierre & Marie Curie, 2008.
- (b) V. Gandon, cours « chimie organométallique des éléments de transition », institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay, Paris, 2019.
- [4] R. Hoffmann, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl*, 21 (1982) 711.
- [5] F. Mathey, A. Sevin, « chimie moléculaire des éléments de transition, un dialogue entre théorie et expérience », les éditions de l'école polytechnique, 2000.
- [6] J. P. Collman, L. S. Hegehus, J. R. Norton, R. G. Finke, «Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry », University Science Books, Mill Valley, California, 1987.
- [7] (a) S. J. McLain, R. R. Schrock. *J. Am.chem.Soc.* 1315 (1978) 100.
- (b) J. D. Fellmann, G. A. Rupprecht, R. R. Schrock. *J.Am.chem.Soc.* 5099 (1979) 101.
- (c) S. J. McLain, J. Sancho, R. R. Schrock. *J.Am.chem.Soc* 5451 (1979) 101.
- [8] (a) Y. Yamada, J. Mizutani, M. Kurihara, H. Nishihara, *J. of Organometallic Chem.* 80 (2001) 639.
- (b) F. Himo, T. Lovell, Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B Sharpless, V. V. Fokin. *J. Am. Chem.Soc.* 210 (2005) 127.
- [10] (a) R. Huisgen. *Angew. Chem.* 75 (1963) 604.
- (b) R. Huisgen,. 1,3-Dipolar Cycloaddition. Introduction, Survey and Mechanism. In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Padwa, A., Ed.; Wiley Interscience: New York, 1 (1984).
- [11] (a) C. W. Tornøe, C.Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 3057 (2002) 67.
- (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, K. B. Sharpless. *Angew, Chem. Int.* 2596 (2002) 41.
- [12] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 8923.

# Chapitre II

Synthèse bibliographique

## Introduction

Une suite de la catalyse CuAAC donnant accès à des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués a été testée par Fokin et ses collaborateurs [1]. Ils ont estimé qu'un complexe de ruthénium (II) pourrait peut-être appliqué à la synthèse de 1,2,3-triazoles via une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne semblable à la réaction de CuAAC.

L'utilisation initial des catalyseurs à base des complexes de ruthénium en utilisant la réaction de l'azide de benzyle avec le phénylacétylène, a montré que des triazoles se forme lors du chauffage dans du benzène à 80°C pendant 4 h. Des complexes tels que  $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  et  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  ont donné le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (Schéma 1) [1].

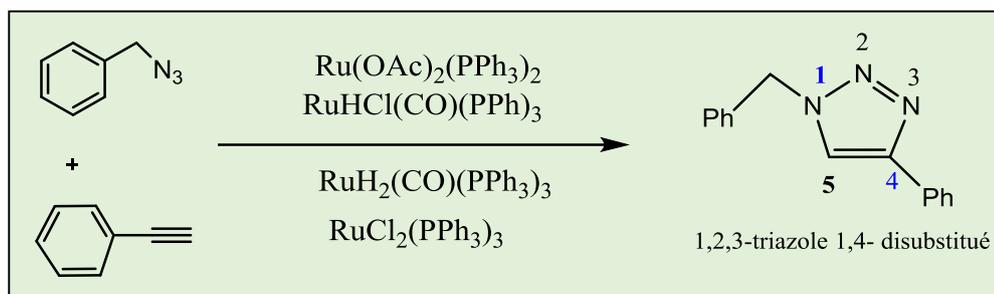


Schéma 1.

Cependant, un complexe contenant un ligand cyclopentadiényle,  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , a produit l'isomère 1,5-disubstitué plus de quelques dérivés de l'isomère 1,4-disubstitué. En remplaçant le ligand Cp par CP\* pentaméthylcyclopentadiényle  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  plus encombré, on obtient une sélectivité complète, c'est-à-dire la formation exclusive de l'isomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué.

Pour avoir ce régioisomère (1,5), plusieurs autres catalyseurs à base de Ru(II) contenant le site actif  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  ont également été utilisés pour effectuer cette réaction RuAAC, à savoir,  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{DCO})$  (DCO = cyclooctadiène),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$  (NBD = norbornadiène) et  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$  (Schéma 2).

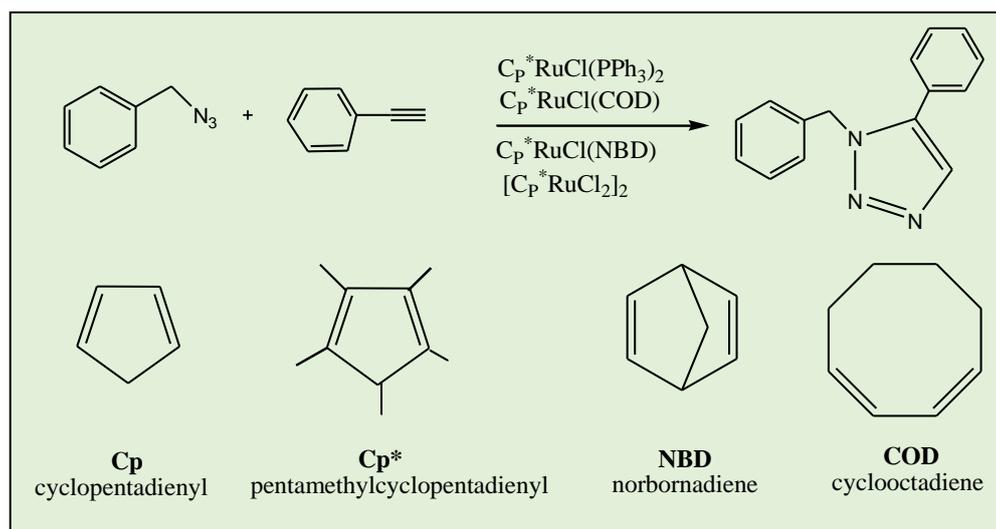


Schéma 2.

La figure 1 montre certains des produits formés en utilisant comme catalyseur le  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  ou le  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  [1,2].

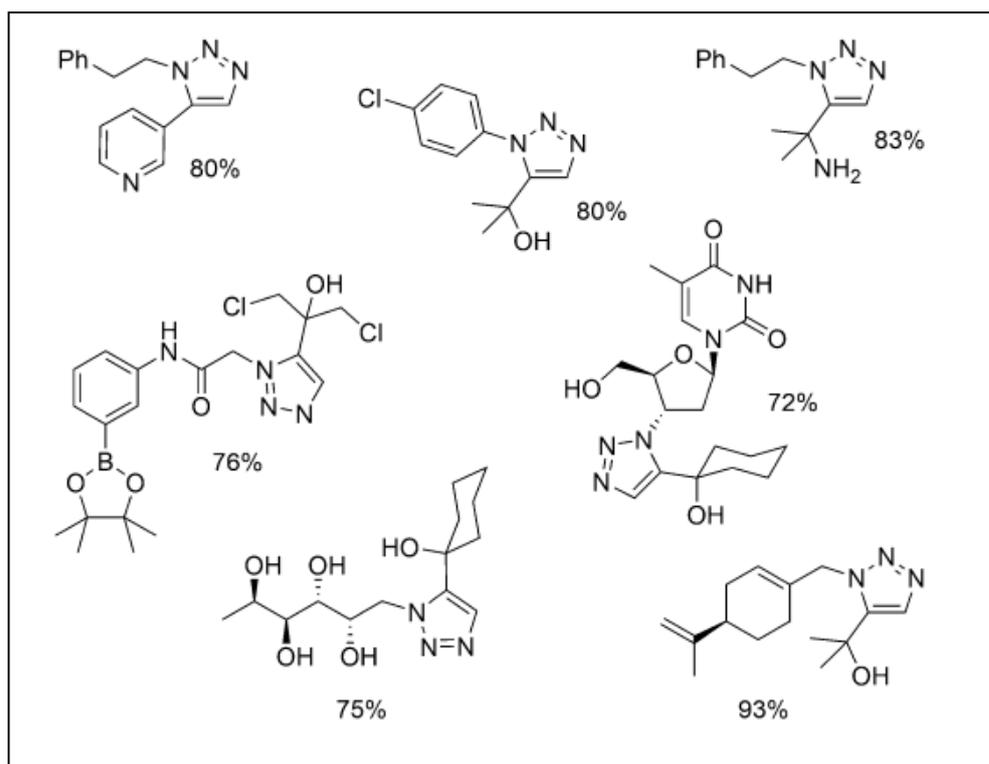
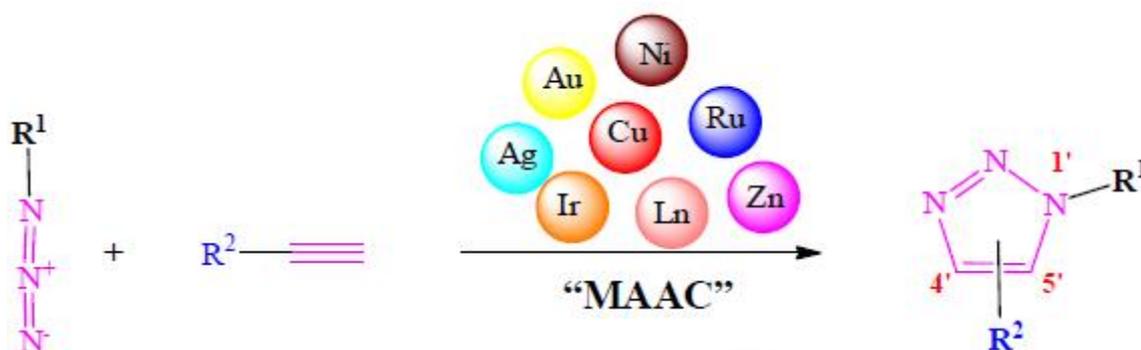


Figure 1. Produits sélectionnés des réactions RuAAC.

Afin de comprendre les différentes étapes du mécanisme pour la formation des 1,2,3 triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués par la réaction RuAAC et la réaction AAC, de nombreuses études ont été employées :

- ✓ Des études expérimentales: la spectrométrie de masse, la spectroscopie RMN, et diffraction des rayons X sur un cristal.
- ✓ Des études théoriques : des calculs de mécanique quantique utilisant principalement la théorie de la densité fonctionnelle (DFT).

Plusieurs revues scientifiques traitent expérimentalement et théoriquement les réactions AAC en présence des catalyseurs à base des complexes de Ruthénium ou d'autres métaux de transition [3-6]. On cite comme exemple, la revue qui présente un aperçu des différents mécanismes et des tendances récentes des réactions de «chimie click» AAC catalysées par différents métaux. Il s'agit des réactions MAAC, à savoir : la CuAAC, RuAAC, AgAAC, AuAAC, IrAAC, NiAAC, ZnAAC et LnAAC [6].

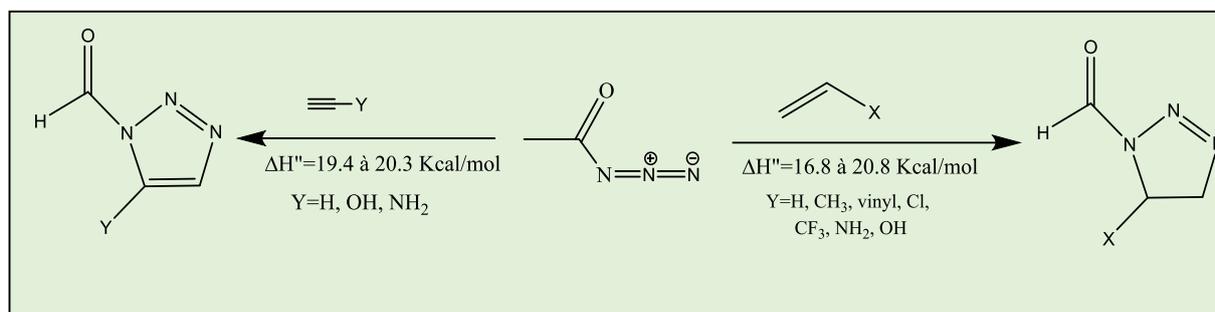


**Himo et al., J. AM. CHEM. SOC. 2005, 127, 210-216.**

Le mécanisme général de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azidométhane et l'alcyne prop-1-yne (AAC) en absence du catalyseur a été décrit par Himo et ces collaborateurs [7]. Les auteurs ont optimisé les points stationnaires avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p) suivi d'un calcul single point par la méthode B3LYP/6-311+G(2d,2p). Ils ont traité les deux modes de cyclisation pour avoir les deux régioisomères-1,4 et -1,5 disubstitués. Les énergies d'activation associées aux deux modes de cyclisation sont : 25.7 (TS-1,4) et 26.0 (TS-1,5) kcal/mol. Par la suite Himo et al. ont introduit un catalyseur à base du cuivre Cu.

**Houk et al. J. Org. Chem. 2008, 73, 1333-1342**

Le mécanisme général de la réaction AAC a été étudié de manière plus approfondie par Jones et Houk [8]. Ils ont examiné en détail les effets de substituants sur les dipolarophiles alcènes/alcynes (Schéma 3)

**Schéma 3.**

Houk et al ont utilisé des calculs (CBS-QB3) pour étudier en détail la réaction des cycloadditions de formylazide avec divers alcènes et alcynes révèle une gamme étroite d'enthalpies d'activation (17-21 kcal / mol). Les enthalpies d'activation pour les réactions des azotures avec les alcènes et les alcynes sont similaires. La théorie FMO est le contrôle de l'énergie de distorsion, interaction ont été utilisés pour rationaliser les taux et les régiosélectivités de cycloadditions. De manière significative, les triazoles formés à partir d'alcynes 30-40 kcal / mol plus stable que les tétrazolines formées à partir d'alcènes. Sur la base des concentrations initiales de réactif.

**Fokin et al., J. AM. CHEM. SOC. 2008, 130, 8923–8930**

En se concentrant davantage sur les catalyseurs au Ruthénium, Boren, Fokin et ses collaborateurs [1] étudient expérimentalement et théoriquement le mécanisme de la réaction AAC catalysée par des complexes de Ruthénium Ru(II) (Schéma 4).

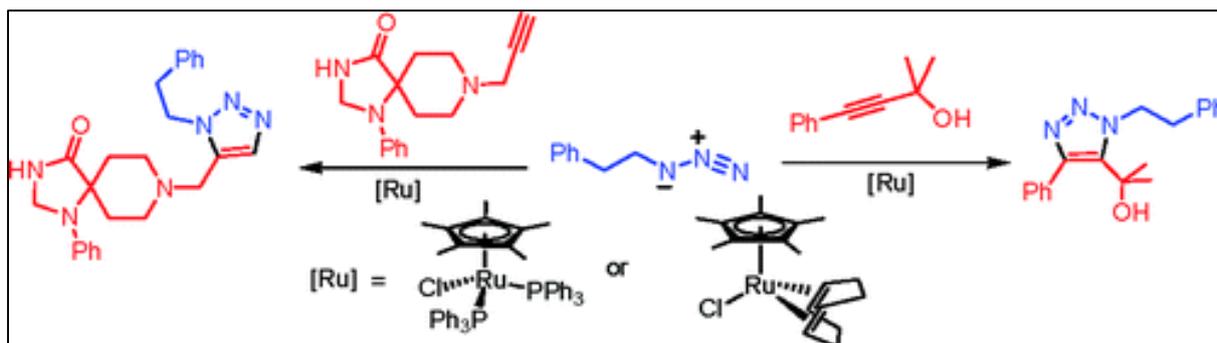
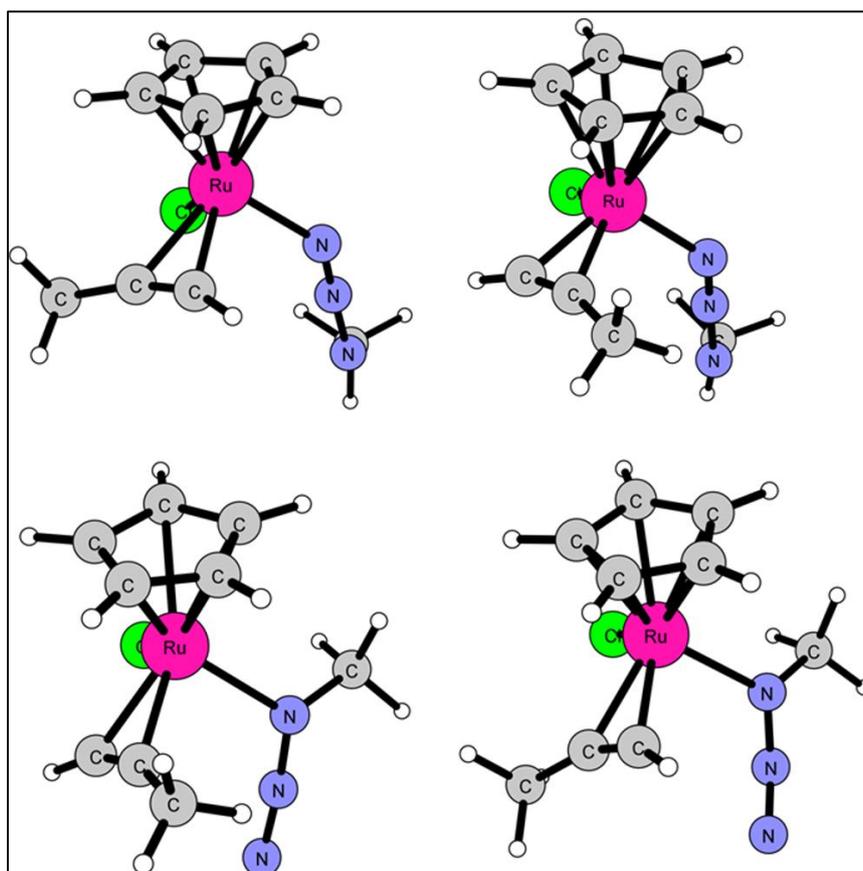


Schéma 4.

En ce qui concerne les calculs théoriques, Fokin et al. emploient des calculs DFT/B3LYP/6-31G(d) et le pseudopotentiel LANL2dz sur la réaction RuAAC en utilisant l'azidométhane et l'alcyne prop-1-yne comme des réactifs modèles avec le site actif [CpRuCl] du catalyseur. Les chercheurs ont présenté quatre complexes de coordination avec des différences d'énergie relative assez faibles entre les complexes. Les quatre principales orientations possibles (selon les différentes positions des substituant de l'azide et l'alcyne) sont données dans la figure suivante :



**Figure 2.** Géométrie des quatre orientations possibles du complexe [RuClCp] en coordination avec l'azide et l'alcyne [1].

Les principales étapes du mécanisme de la réaction RuAAC élaboré par Fokin et ces collaborateurs sont représentées par le cycle catalytique donné dans le schéma ci-dessous. Ces résultats sont bien en accord avec leurs observations expérimentales expliquant la régiosélectivité de l'isomère 1,2,3 triazole 1,5-disubstitué (Schéma 5).

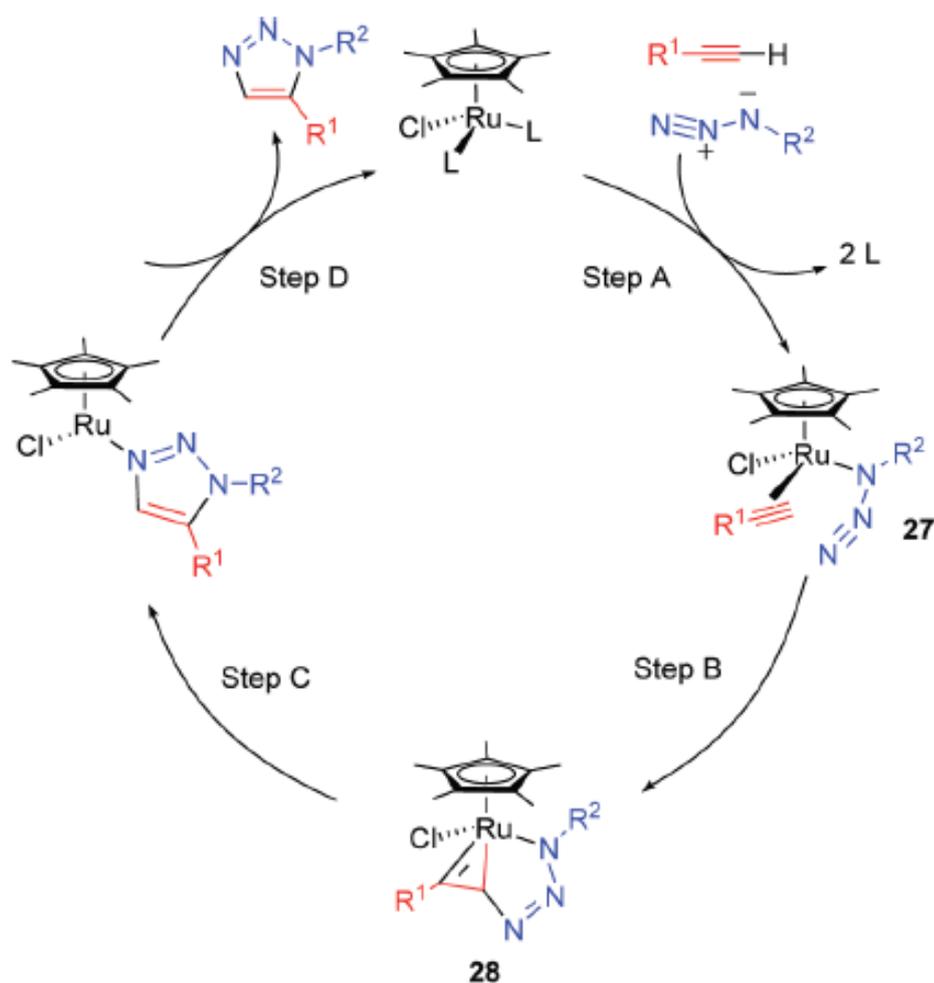


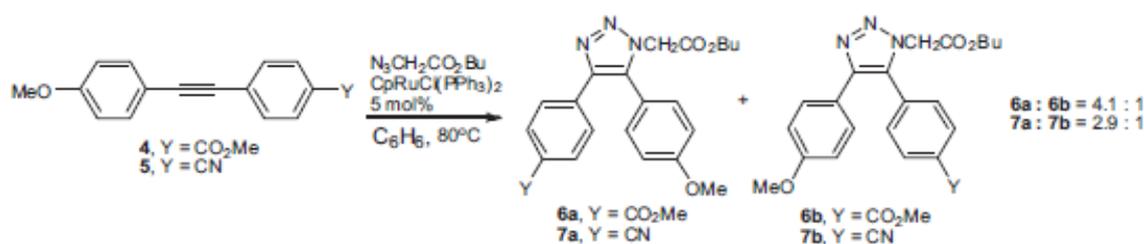
Schéma 5.

Les étapes de cycle catalytique commencent par l'étape de couplage oxydant d'azoture de méthyle et propyne, aboutit à la formation du ruthénocycle à six chaînons IN1A. Cette étape est exothermique (13,2 kcal / mol) et la barrière calculée n'est que de 4,3 kcal/mol. L'étape qui suit IN1A peut subir élimination réductrice par l'état de transition TS3A (valeur nominale 13 kcal/mol d'énergie d'activation) formant le complexe métal-triazole PRA.

**Hou et al. *Tetrahedron* 2010, 66, 9415-9420**

En 2010, Hou et ces collaborateurs [9] ont étudié expérimentalement et théoriquement les effets électroniques sur les réactions RuAAC (Schéma 6). En plus de l'utilisation de la densité de la fonctionnelle (DFT), Hou et al. ont appliqué une analyse topologique AIM (Atome in Molecule) [10], La théorie quantique de l'atome dans la molécule (AIM) à l'aide du logiciel AIM2000 pour l'analyse topologique.

Il a été constaté que l'effet électronique favorise la formation des produits 1,2,3-triazoles 1,5-substitués par un groupe donneur de cinq électrons. Ce processus de formation de liens a été approfondi avec la méthode de Bader.

**Schéma 6.****Lamberti et al., *Organometallics* 2012, 31, 756–767**

Expérimentalement, Lamberti et al. [11] ont utilisé des complexes de ruthénium à 16 électrons de formule générale  $Cp^*Ru(L)X$  (dans laquelle  $L$ =phosphine ou ligand carbène N-étérocyclique;  $X=Cl$  ou  $OCH_2CF_3$ ). Ils ont montré que le catalyseur  $ClCp^*Ru(PiPr_3)Cl$  de réaction entre le benzylazide et le phénylacétylène conduisant à 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués avec des rendements élevés.

Pour donner plus de détails à leur travail, Lamberti et ces collaborateurs ont complété la partie expérimentale par des calculs théoriques en étudiant la réaction RuAAC de benzylazide et phénylacétylène activé via le catalyseur  $Cp^*RuCl(PiPr_3)$ . Les chercheurs ont utilisé l'approximation du gradient généralisé GGA avec la fonctionnelle Becke et Perdew BP86.

Dans leurs études, les chercheurs ont étudié avec plus de détails la première et la dernière étape du cycle catalytique. La première étape consiste à la substitution des deux ligands par le dipôle et le dipolarophile alors que la dernière étape consiste à la régénération du catalyseur du cycle catalytique. Le schéma 7 présente avec plus d'informations chaque étape du cycle catalytique en donnant les énergies correspondant à chaque étape du cycle.

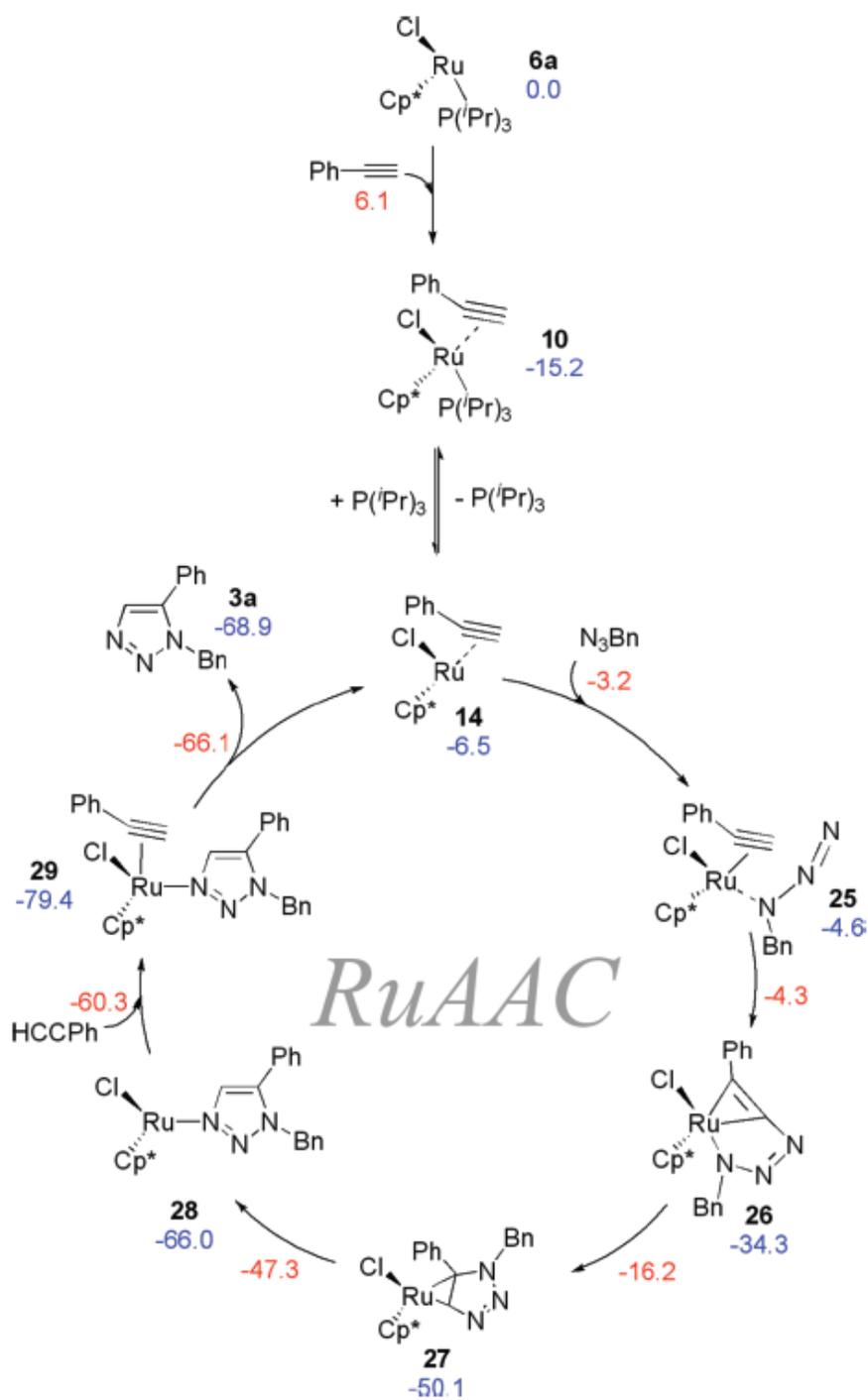


Schéma 7.

**Boz et al., Journal of Organometallic Chemistry 2013, 724, 167-176**

En 2013, la réaction RuAAC a été revue en détail par Boz et al. [12]. Les chercheurs ont mené des calculs de mécanique quantique au niveau théorique B3LYP/6-31G(d) avec LANL2DZ sur Ru en considérant à la fois (Schéma 8):

- ✓ L'effet de différent substituant R1 et R2 porté par le dipolarophile alcyne.
- ✓ L'effet de substituant R3 porté par le dipôle.
- ✓ L'effet des ligands Cp (cyclopentadiène) et Cp\* (pentaméthylcyclopentadiène) porté par le catalyseur Ru(II).

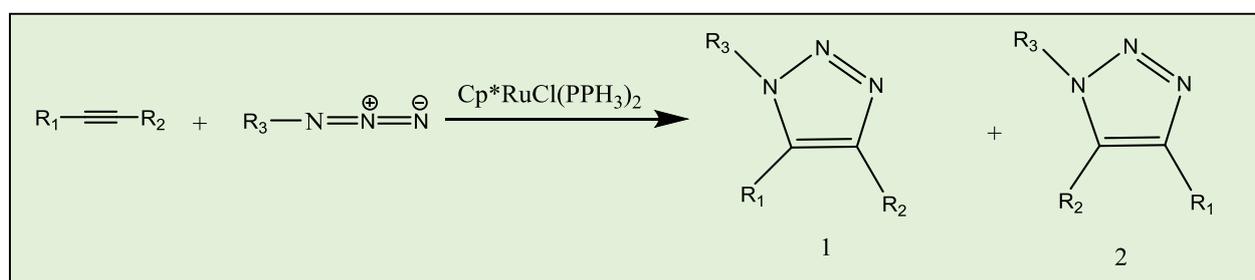


Schéma 8.

	Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	(1):(2)
1	Cp*	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
2	Cp*	H	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	0:100
3	Cp*	H	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	15 :85
4	Cp*	Ph	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph	0 :100
5	Cp*	Ph	COMe	CH <sub>2</sub> Ph	100 :0
6	Cp*	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	38 :62

Les calculs de cette étude ont reproduit la régiosélectivité expérimentale. Boz et ces collaborateurs ont permis de rendre compte des effets électroniques et stériques des différents substituants portés par les réactifs et par le catalyseur.

**Références du chapitre II**

- [1] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 8923.
- [2] L. Zhang, X. G. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. C. Jia, 127 (2005) 15998.
- [3] J. R. Johansson, T. B. Somfai, A. S. Stalsmeden, N. Kann, *Chem. Rev.* 116 (2016) 14726.
- [4] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Medicinal Research Reviews*, 28 (2008) 278.
- [5] T. Hosseinejad, B. Fattahi, M. M. Heravi, *J. Mol. Model* 21 (2015) 264.
- [6] C. Wang, D. Ikhlef, S. Kahlal, J. Y. Saillard, D. Astruc, *Coordination Chemistry Reviews* 316 (2016) 1.
- [7] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 210.
- [8] G. O. Jones, K. N. Houk, *J. Org Chem.* 73 (2008) 1333.
- [9] D. R. Hou, T. C. Li, Y. K. Kuan, R Lee, K. W. Huang, *Tetrahedron* 66 (2010) 9415.
- [10] (a) R. F. W. Bader, «*Atoms in Molecules: A Quantum Theory*», University New York, 1990.
- (b) F. Biegler-Konig, J. Schonbohm, D. Bayles, *J. Comput. Chem*, 22 (2001) 545.
- [11] M. Lamberti, G. C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* 31 (2012) 756.
- [12] E. Boz, N. S. Tüzün. *J. Organomet. Chem.* 724 (2013) 167.

# Chapitre III

Application,  
Résultats et discussions

## I. Introduction

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons [1]. Cette réaction fait intervenir des dipôles-1,3 et des dipolarophiles.

- Les dipôles-1,3 possèdent quatre électrons  $\pi$  répartis sur trois atomes adjacents. Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3. On cite par exemple : nitroène, diazoalcane, ylure de nitrile, azide, ...etc.
- Les dipolarophiles sont généralement : alcène, alcyne, carbonyle, nitrile, ...etc.

Parmi ces réactions, la plus connue est la cycloaddition de Huisgen qui est une cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azide et un alcyne terminal conduisant à la formation du cycle 1,2,3-triazole.

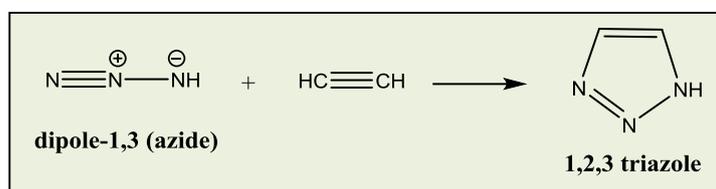
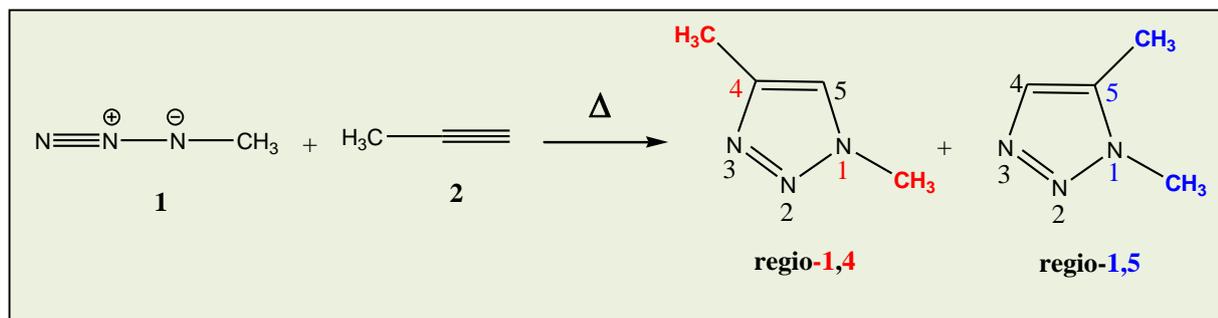


Schéma 1.

Bien que la partie structurale de 1,2,3-triazoles ne se produise pas en nature, elle peut montrer des activités biologiques intéressantes et il y a de nombreux exemples dans la littérature possédant l'activité bactéricide [2], l'activité anti-HIV [3], anti-allergique [4] et inhibiteur de la  $\beta$ -lactamase [5].

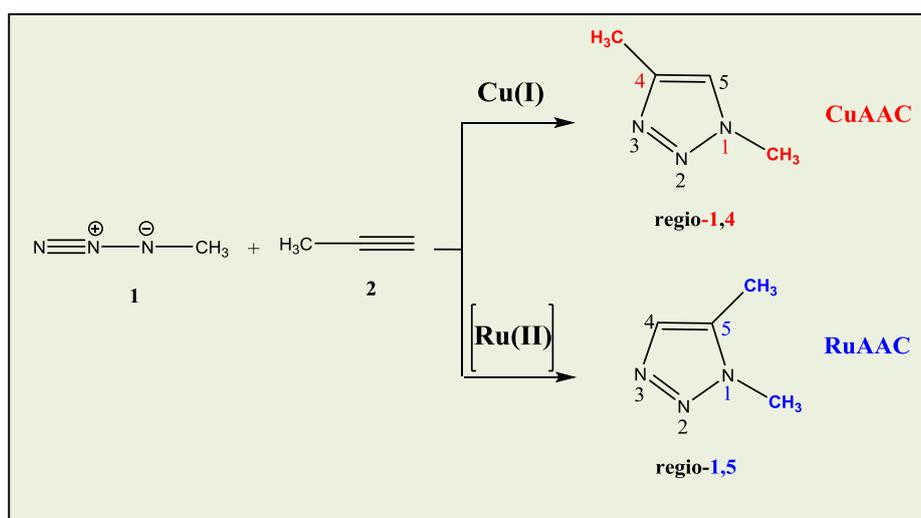
Expérimentalement, la cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne (AAC) entre le dipôle-1,3 azidométhane (**1**) et le dipolarophile alcyne prop-1-yne (**2**) (Schéma 2) nécessite un temps de réaction long et une température élevée, pour fournir deux régioisomères : les 1,2,3-triazole 1,4- et 1,5-disubstitués, difficiles de les séparer par Chromatographie [6]. On note que:

- ✓ le régio-1,4 est défini comme un régioisomère où les deux groupements méthyle ( $-\text{CH}_3$ ) sont en position 1 et 4 du cycle 1,2,3-triazole (Schéma 2).
- ✓ le régio-1,5 est défini comme un régioisomère où les deux groupements méthyle ( $-\text{CH}_3$ ) sont en position 1 et 5 du cycle 1,2,3-triazole (Schéma 2).



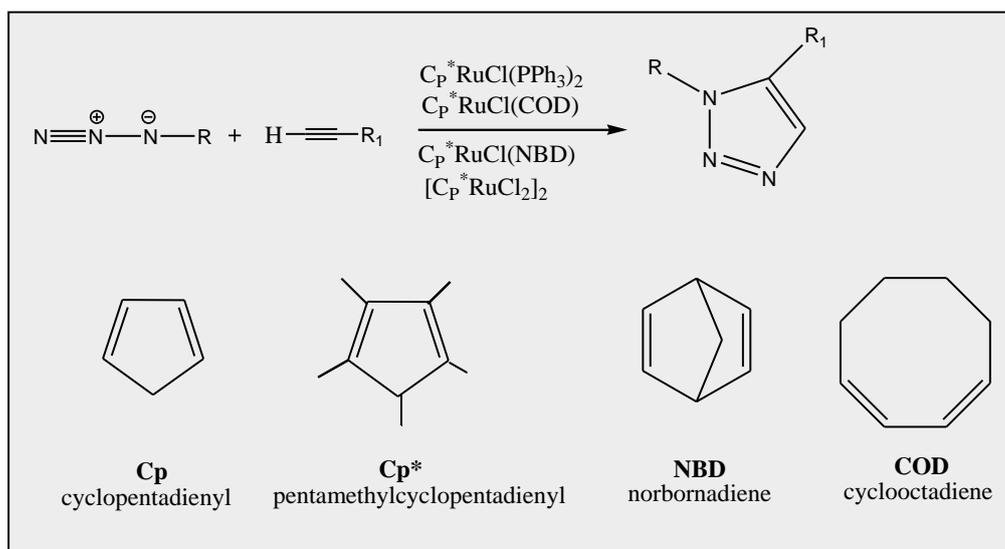
**Schéma 2.** Cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne (AAC)

Pour favoriser l'un de ces isomères, différents catalyseurs ont été développés pour orienter la réaction AAC. Le triazole 1,4-disubstitué peut être obtenu sélectivement par la catalyse au cuivre (I) [7], alors que le triazole 1,5-disubstitué peut être obtenu sélectivement par catalyse avec certains complexes de ruthénium [8] (Schéma 3). On note que les réactions CuAAC et RuAAC sont connues sous le nom de « click chemistry » (voir chapitre 1).



**Schéma 3.** Cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne catalysée par Cu(I) (CuAAC) et par Ru(II) (RuAAC)

Expérimentalement, Fokin et al. [8] ont étudié l'activité catalytique des différents complexes de Ruthénium sur la réaction AAC (Schéma 4). Les complexes [Cp<sup>\*</sup>RuCl], comme Cp<sup>\*</sup>RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cp<sup>\*</sup>RuCl(COD) et Cp<sup>\*</sup>RuCl(NBD) étaient parmi les catalyseurs les plus efficaces.



**Schéma 4.** Cycloaddition dipolaire-1,3 azide-alcyne catalysée par différents complexes de ruthénium, Ru(II) (RuAAC).

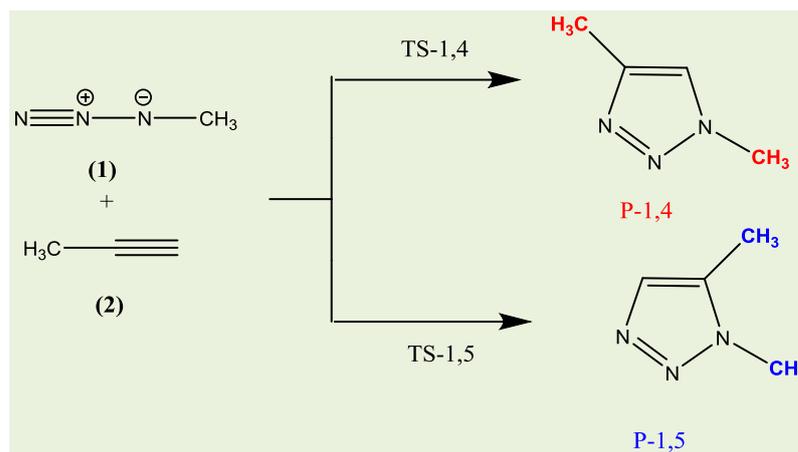
Ru catalyseur	1,5-disubstitué	1,4-disubstitué
$\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$	13%	1%
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$	100%	
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$	100%	
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NOD})$	93%	
$[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$	100%	

Fokin et al. [8] ont également proposé un mécanisme qui peut être décrit en quatre étapes. La première consiste en l'élimination non-réductrice des deux ligands L, pour activer le complexe, puis l'addition non-oxydante de l'alcyne et de l'azide. Ensuite pour la deuxième étape, un couplage oxydant intervient et forme un ruthénacycle avec la création d'une liaison C-N entre le carbone le plus électro-négatif et le moins encombré de l'alcyne et l'azote terminal de l'azide. C'est l'étape clé du cycle catalytique car elle commande la régiosélectivité. La troisième étape, une élimination réductrice, produit le cycle triazole isomère 1,5. Enfin, le catalyseur est régénéré à la dernière étape.

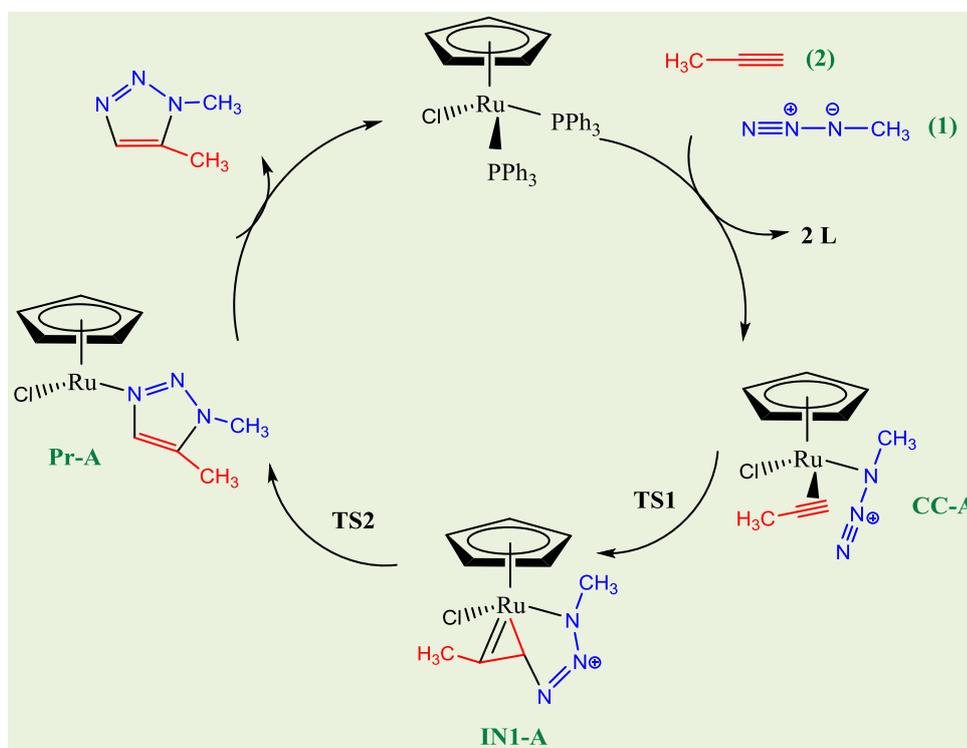
Pour confirmer ce mécanisme, Fokin et al. ont étudié théoriquement un modèle d'une réaction RuAAC en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d). Il s'agit d'une RuAAC entre le dipôle-1,3 azidométhane (1) et le dipolarophile alcyne prop-1-yne (2) catalysé par un complexe de Ru(II), le  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ . On note que le complexe  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , un modèle simplifié du complexe  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  qui permet de catalyser également la réaction mais de manière beaucoup moins efficace [8].

Dans ce travail, on se propose d'étudier théoriquement l'effet du catalyseur complexe de Ruthénium sur la régiosélectivité et sur le mécanisme de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azidométhane (1) et l'alcyne prop-1-yne (2) (AAC). En effet, nous avons étudié cette réaction en absence du catalyseur (AAC) et en présence du catalyseur complexe de Ruthénium (RuAAC).

**Réaction AAC :** Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en absence du catalyseur.



**Réaction RuAAC :** Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en présence du catalyseur, le complexe  $\text{RuCpCl}(\text{PPh}_3)_2$ .



## II. Méthodologie des calculs

### *Pour les deux réactions AAC et RuAAC*

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées en utilisant le programme Gaussian 09 [9] et la visualisation des points stationnaires a été faite avec le programme GaussView.
- Les états de transition correspondant aux deux modes de cyclisation ont été localisés au niveau B3LYP. Leur existence a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire (fréquence négative) dans la matrice des constantes de force.
- Le calcul IRC [10] a été effectué afin de montrer que l'état de transition est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).

### *Pour la réaction AAC*

- L'exploration de la surface d'énergie potentielle (SEP) a été effectuée en utilisant la fonctionnelle B3LYP [11] et une méthode de Möller-Plesset d'ordre 3 (MP3) [12] avec la base standard 6-31G(d) [13].
- Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile des réactifs azide (1) et l'alcyne (2), nous avons calculé :

- o Le potentiel chimique électronique  $\mu$  [14] : Cette quantité peut être calculée à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $\varepsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\varepsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit :

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (1)$$

- o La dureté globale  $\eta$  [15]: peut être calculée à partir des énergies  $\varepsilon_{\text{HOMO}}$  et  $\varepsilon_{\text{LUMO}}$  comme suit:

$$\eta = (\varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{LUMO}}) \quad (2)$$

- o L'indice d'électrophilie global  $\omega$  [16]: est défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

- L'indice de nucléophilie N [17]: est exprimé en fonction de l'énergie HOMO du tétracyanoéthylène (TCE) sous la forme

$$N = \varepsilon_{HOMO}(Nu) - \varepsilon_{HOMO}(TCE) \quad (4)$$

- La population électronique atomique et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant les analyse de population naturelle (NPA) [18] et électrostatique MK (Merz-singh-kollman) [19] et ChelpG (Breneman et Wiberg) [20].

- Les indices locaux de réactivité, les indices de Fukui [21] et les indices de Parr [22] ont été calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d) en utilisant les formules suivantes:

- Indice de fukui électrophilique  $f_k^+$  [23]: pour une attaque nucléophile

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (5)$$

- Indice de fukui nucléophilique  $f_k^-$  [23]: pour une attaque électrophile

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (6)$$

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

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

$q_k(N-1)$  représente la population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

- Indice de Parr électrophilique  $p_k^+$  [22]: pour une attaque nucléophile

$$p_k^+ = \rho_k^{rc} \quad (7)$$

avec  $\rho_k^{rc}(r)$  représente la densité de spin atomique de cation radical.

- Indice de Parr électrophilique  $p_k^-$  [22]: pour une attaque électrophile

$$p_k^- = \rho_k^{ra} \quad (8)$$

avec  $\rho_k^{ra}(r)$  représente la densité de spin atomique de l'anion radical.

- Indice d'électrophilie locale  $\omega_k^f$  [24] : défini comme le produit de l'indice d'électrophile globale  $\omega$  et l'indice de Fukui électrophilique  $f_k^+$ .

$$\omega_k^f = \omega f_k^+ \quad (9)$$

- Indice d'électrophilie locale  $\omega_k^p$  [22]: défini comme le produit de l'indice d'électrophile globale  $\omega$  et l'indice de Parr électrophilique  $p_k^+$ .

$$\omega_k^p = \omega p_k^+ \quad (10)$$

- Indice de nucléophile locale  $N_k^f$  [22] : défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale  $N$  et l'indice de Fukui nucléophilique  $f_k^-$ .

$$N_k^f = N f_k^- \quad (11)$$

- Indice de nucléophile locale  $N_k^p$  [22] : défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale  $N$  et l'indice de Parr nucléophilique  $p_k^-$ .

$$N_k^p = N p_k^- \quad (12)$$

- Pour prédire la régiosélectivité, nous avons appliqué deux modèles polaire pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile.

- Modèle polaire  $\omega_k^f / N_k^f$  [24]

Le site le plus électrophile d'une molécule est celui possédant la plus grande valeur de  $\omega_k^f$ , et le site le plus nucléophile d'une molécule est celui caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k^f$  de la molécule nucléophile.

- Modèle polaire  $\omega_k^p / N_k^p$  [22]

Le site le plus électrophile d'une molécule est celui possédant la plus grande valeur de  $\omega_k^p$ , et le site le plus nucléophile d'une molécule est celui caractérisé par la plus grande valeur de  $N_k^p$  de la molécule nucléophile.

### *Pour la réaction RuAAC*

Réaliser des calculs sur des grands systèmes en prenant en compte tous les électrons (dite approche tous-électrons) est très coûteux en terme de temps de calcul. En outre, les systèmes que nous cherchons à étudier dans le cadre des réactions catalysées par des complexes incluent un métal de transition, par exemple le Ruthénium Ru, contient 44 électrons. Dans une approche tous-électrons, c'est la bonne description de la structure électronique du cœur qui allonge le temps de calcul. L'utilisation d'un pseudopotentiel était donc inévitable pour notre travail.

Comme les orbitales de cœur sont très peu sensibles à l'environnement et ne participent pas aux liaisons chimiques et que les électrons de valence sont le plus souvent les seuls électrons actifs dans les processus de réactivité chimique, ce sont ces derniers qui déterminent au premier ordre les propriétés physico-chimiques d'un système. A partir de là est née la notion du potentiel effectif de cœur (ECP), ou pseudopotentiel [25] qui consiste à remplacer les états de cœur durant les calculs de la structure électronique par un potentiel effectif, déterminé de telle sorte que les couches de valence soient aussi proches que possible de ce que produirait un calcul incluant tous les électrons prenant en compte les principaux termes relativistes [26].

Les pseudopotentiels qui existent dans la littérature s'illustrent par la procédure d'ajustement utilisée pour les générer, aussi bien que par la prise en compte (ou pas) des effets relativistes. Il existe deux grandes classes de pseudopotentiels les pseudopotentiels dit "Shape-consistent" [27] et les pseudopotentiels dit "Energy-consistent" [28].

Dans la catégorie des pseudopotentiels dit "Shape-consistent", la grande famille de pseudopotentiels les plus couramment utilisés est la famille Los-Alamos qui regroupe les pseudopotentiels LANL1DZ et LANL2DZ (Los Alamos National Laboratory (LANL) effective core potentials double zeta (DZ))

- Dans notre travail, l'exploration de la SEP a été effectuée en utilisant la méthode B3LYP avec la base standard 6-31G(d) pour les atomes d'azote N, de carbone C, et d'hydrogène H et le pseudopotentiel LANL2dz pour les atomes de Ruthénium Ru et Chlore Cl.

### III. Résultats et discussions

#### III.1. Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en absence du catalyseur

##### III.1.1 Etude de la régiosélectivité de la réaction AAC avec les indices de réactivité chimique

###### a) Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs

Les énergies HOMO, LUMO, potentiel chimique électronique,  $\mu$ , dureté chimique,  $\eta$ , électrophilie globale,  $\omega$ , et la nucléophilie globale,  $N$  de l'azide **1** et l'alcyne **2** sont données dans le tableau 1.

Tableau 1.

Réactifs	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\omega$ (eV)	N(eV)
<b>Azide 1</b>	-6.9496	-0.7597	-3.85	6.19	1.20	2.17
<b>Alcyne 2</b>	-7.0611	1.6858	-2.69	8.75	0.41	2.06

L'analyse du tableau 1 montre que:

- ✓ La valeur du potentiel chimique du dipolarophile **2** est supérieure à celui du dipôle **1** ce qui informe le sens du transfert de charge aura lieu de dipolarophile **2** vers le dipôle **1**.
- ✓ L'azide **1** possède une valeur de l'électrophilie  $\omega$  élevée par rapport à celui de l'alcyne **2**. On note que la différence entre les deux électrophiles est de l'ordre 0.79 eV. Ceci montre un caractère polaire modéré de cette réaction AAC en absence du catalyseur.
- ✓ De même, l'azide **1** possède une valeur de nucléophilie supérieur à celle de l'alcyne **2**.
- ✓ D'autre part le calcul du transfert de charge au niveau des deux états de transition montre que le flux électronique aura lieu de l'alcyne **2** vers l'azide **1**.

#### Conclusion:

D'après ces résultats on constate que le dipôle-1,3, azide (**1**), se comporte comme un électrophile, accepteur des électrons. Tandis que le dipolarophile, alcyne (**2**), se comporte comme un nucléophile, donneur des électrons.

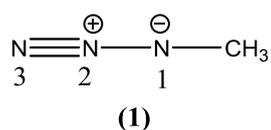
### b) Prédiction de la régiosélectivité en utilisant des modèles polaire

Dans le but d'identifier la régiosélectivité préférentielle de cette AAC, nous avons appliqué

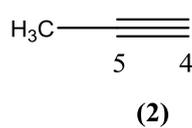
- Le modèle polaire  $\omega_k^f / N_k^f$
- Le modèle polaire  $\omega_k^p / N_k^p$

Nous avons calculé les fonctions de Fukui avec les analyses de population : NPA, MK et ChelpG. Les valeurs des indices de Fukui électrophiliques  $f_k^+$  et nucléophiliques  $f_k^-$  pour les atomes N1 et N3 du dipôle (1) et les atomes C4 et C5 pour le dipolarophile alcyne (2) sont données dans le tableau 2.

**Dipole-1,3 (azide)**



**Dipolarophile (alcyne)**



**Tableau 2.** Indices de Fukui électrophilique et nucléophilique des atomes N1 et N3 de l'azide (1) et des atomes C4 et C5 de l'alcyne (2).

		NPA		MK		ChelpG	
		$f_k^+$	$f_k^-$	$f_k^+$	$f_k^-$	$f_k^+$	$f_k^-$
<b>Azide 1</b>	<b>N1</b>	0.19	0.43	0.14	0.29	0.37	0.43
	<b>N3</b>	0.40	0.41	0.35	0.33	0.51	0.41
<b>Alcyne 2</b>	<b>C4</b>	0.37	0.41	0.49	0.34	0.49	0.45
	<b>C5</b>	0.20	0.33	0.24	0.18	0.18	0.32

Pour appliquer le modèle polaire  $\omega_k^f / N_k^f$ , les valeurs  $\omega_k^f$  et  $N_k^f$  pour les mêmes atomes sont regroupées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Indices d'électrophilie local  $\omega_k^f$  et indice de nucléophilie local  $N_k^f$  des atomes N1 et N3 de l'azide (1) et des atomes C4 et C5 de l'alcyne (2).

		NPA		MK		ChelpG	
		$\omega_k^f$	$N_k^f$	$\omega_k^f$	$N_k^f$	$\omega_k^f$	$N_k^f$
<b>Azide</b> <b>1</b>	<b>N1</b>	0.23	0.93	0.17	0.63	0.45	0.94
	<b>N3</b>	<b>0.48</b>	0.88	<b>0.41</b>	0.72	<b>0.61</b>	0.89
<b>Alcyne</b> <b>2</b>	<b>C4</b>	0.15	<b>0.85</b>	0.11	<b>0.70</b>	0.13	<b>0.92</b>
	<b>C5</b>	0.24	0.71	0.04	0.36	0.10	0.66

Les résultats du tableau 3 montrent qu'avec les trois populations (NPA, MK et ChelpG)

- ✓ L'atome N3 de l'azide (1) possède une valeur élevée de  $\omega_k^f$  par rapport à celle de N1 et par conséquent, c'est le site le plus électrophile.
- ✓ L'atome C4 de l'alcyne (2) possède une valeur élevée de  $N_k^f$  par rapport à celle de C5 et par conséquent, c'est le site le plus nucléophile.

*On conclue que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome N3 de l'azide et l'atome C4 de l'alcyne. Par conséquent, la formation du régioisomère-1,5 est prédite par le modèle polaire  $\omega_k^f / N_k^f$ .*

Nous avons calculé les fonctions de Parr électrophiliques  $P_k^+$  et nucléophiles  $P_k^-$  pour les atomes N1 et N3 du dipôle (1) et les atomes C4 et C5 pour le dipolarophile alcyne (2) qui sont données dans le tableau 4. Les valeurs de  $\omega_k^p / N_k^p$  sont illustrées dans le même tableau 4.

**Tableau 4.** Indices de Parr électrophilique  $P_k^+$  et nucléophilique  $P_k^-$ . Indice d'électrophilie local  $\omega_k^f$  et indice de nucléophilie local  $N_k^p$  des atomes N1 et N3 de l'azide (1) et des atomes C4 C5 de l'alcyne (2).

		$P_k^+$	$P_k^-$	$\omega_k^p$	$N_k^p$
<b>Azide 1</b>	<b>N1</b>	-0.01	-0.06	-0.01	-0.14
	<b>N3</b>	0.57	0.07	<b>0.68</b>	0.14
<b>Alcyne 2</b>	<b>C4</b>	0.47	0.55	0.19	<b>1.13</b>
	<b>C5</b>	0.31	0.36	0.13	0.75

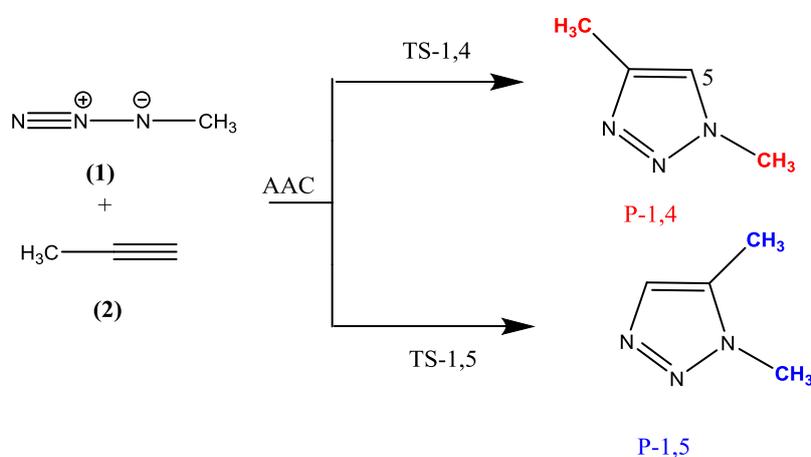
L'analyse du tableau 4 montre que

- ✓ L'atome N3 de l'azide (1) possède une valeur élevée de  $\omega_k^p$  par rapport à celle de N1 et par conséquent, c'est le site le plus électrophile.
- ✓ L'atome C4 de l'alcyne (2) possède une valeur élevée de  $N_k^p$  par rapport à celle de C5 et par conséquent, c'est le site le plus nucléophile.

On conclue que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome N3 de l'azide et l'atome C4 de l'alcyne. Par conséquent, la formation du régioisomère-1,5 est prédite par le modèle polaire  $\omega_k^p / N_k^p$ .

### III.1.2 Analyse de la SEP et prédiction du mécanisme réactionnel et de régiosélectivité

Afin d'analyser la surface d'énergie potentielle (SEP) de cette AAC en absence du catalyseur, nous avons localisé deux états de transition TS-1.4 et TS-1.5 qui correspondent aux deux modes de cyclisation régiosélective 1,4 et 1,5 respectivement (voir schéma 4).



**Schéma 4.**

Dans le tableau 5, nous avons reporté les énergies des réactifs azide (1) et l'alcyne (2), des deux états de transition TS-1,4 et TS-1,5 et des deux cycloadduits P-1,4 et P-1,5.

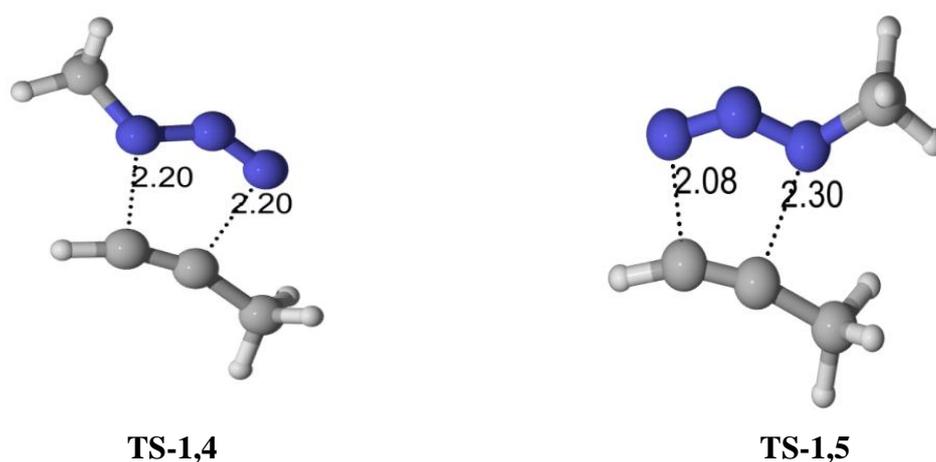
**Tableau 5.** Energies totales B3LYP/6-31G(d) et MP3/6-31G(d) (E, u.a.) et relatives ( $\Delta E$ , Kcal/mol), des points stationnaires des deux chemins régioisomériques de la réaction AAC entre l'azide (1) et l'alcyne (2), en absence du catalyseur.

	B3LYP		MP3	
	E (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)	E (u.a)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
<b>Azide (1)</b>	-204.09332		-203.49162	
<b>Alcyne (2)</b>	-116.65327		-116.25982	
<b>TS-1,4</b>	-320.71656	18.84	-319.71011	25.90
<b>TS-1,5</b>	-320.71708	18.52	-319.70837	27.00
<b>p-1,4</b>	-320.85950	-70.85	-319.85816	-78.60
<b>p-1,5</b>	-320.85964	-70.94	-319.85847	-79.00

L'analyse du tableau 5 montre que:

- ✓ Au niveau B3LYP/6-31G(d), les énergies d'activation associées aux deux modes de cyclisation sont : 18.84 (**TS-1,4**) et 18.52 (**TS-1,5**) kcal/mol. Les deux états de transition possèdent des énergies très voisines. Les calculs donnent une surface très aplatie. Il est donc nécessaire de faire des calculs de type MP3 pour examiner cette surface aplatie.
- ✓ Pour tester les résultats B3LYP, des calculs single-point au niveau MP3/6-31G(d) sur les géométries optimisées en DFT ont été effectués. Un écart de 1.1 kcal/mol a été obtenu entre les deux états de transition en faveur de TS-1,4 avec ce niveau de calcul.
- ✓ Cependant, la région aplatie donné par des calculs B3LYP est éclatée au niveau MP3 pour donner TS-1,4 au-dessous de TS-1,5.
- ✓ Le long du mode de cyclisation 1,4, cette AAC suit un mécanisme en une seule étape.
- ✓ La formation des produits P-1,4 et P-1,5 est exothermique par -70.85 et -70.94 kcal/mol, respectivement.

Les géométries des deux états de transition ont été localisées au niveau B3LYP/6-31G(d). La localisation des états de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice Hessienne. Les structures des deux états de transition TS-1,4 et TS-1,5 sont données dans la figure 2.



**Figure 2.** Structures B3LYP/6-31G(d) des TSs impliquées dans la réaction AAC entre (1) et (2). Les distances sont données en Å.

La nature polaire de la cycloaddition peut être établie par le calcul du transfert de charge (TC) à l'état de transition. Les charges sont calculées avec NPA. Le TC de l'alcyne (2) vers l'azide (1) est de  $0.04e^-$  pour TS-1,4 et de  $0.08e^-$  pour TS-1,5. Ce résultat montre un faible caractère polaire pour cette réaction AAC en absence du catalyseur.

### III.2 Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire-1.3 d'un azide (1) avec l'alcyne (2) en présence du catalyseur complexe $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$

Dans ce qui suit, on se propose d'étudier l'effet du catalyseur  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , d'élaborer le mécanisme réactionnel et de rationaliser la régiosélectivité de la réaction RuAAC par l'analyse de la surface d'énergie potentielle (SEP) (Schéma 5). On note que les indices statiques de réactivité dérivant des concepts de la DFT ne peuvent pas être utilisés dans cette partie. En effet, la cycloaddition dipolaire qui s'effectue entre le dipôle (1) et le dipolarophile (2) a lieu à l'intérieur d'une entité moléculaire, le complexe de coordination.

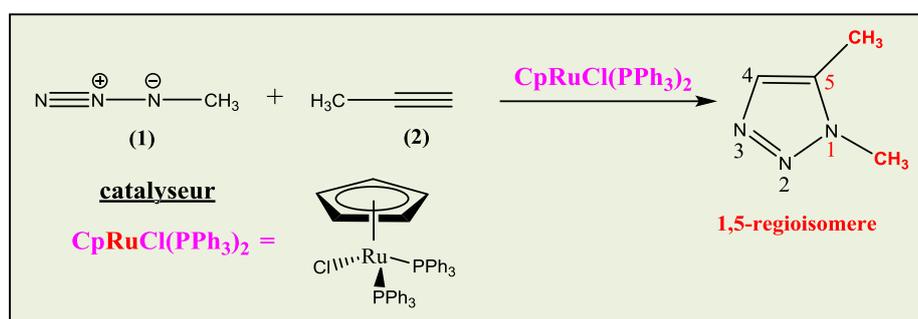


Schéma 5.

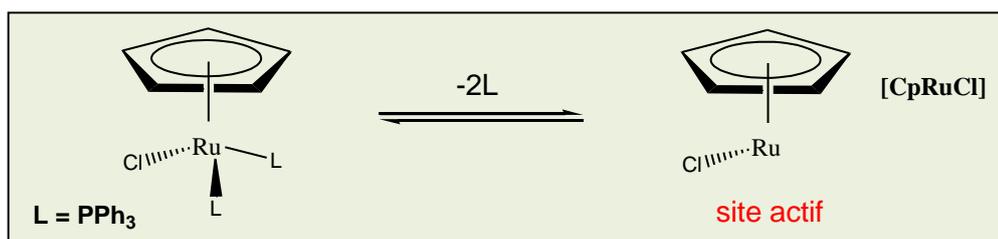
Le mécanisme de la réaction RuAAC entre l'azidométhane (1) et l'alcyne prop-1-yne (2) catalysé par le complexe  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$  est décrit en quatre étapes :

- **Étape 1** : Substitution de ligands
- **Étape 2** : Couplage oxydant
- **Étape 3** : Élimination réductrice
- **Étape 4** : Régénération du catalyseur

### Étape 1 Substitution des ligands phosphine $\text{PPh}_3$ par l'azidométhane (1) et l'alcyne (2)

La première étape consiste en l'élimination non-réductrice des deux ligands L,  $\text{PPh}_3$ , pour activer le complexe (schéma 6), puis l'addition non-oxydante des réactifs (1) et (2) (schéma 7). Il s'agit d'une étape au cours de laquelle les deux ligands L, ligands spectateurs : phosphine  $\text{PPh}_3$ , seront substitués par les deux réactifs dipôle-1,3 l'azidométhane (1) et le dipolarophile l'alcyne prop-1-yne (2).

#### (1) Départ des deux ligands spectateurs $\text{PPh}_3$ , une élimination non-réductrice



Pour cette étape, nous avons conçu directement le site actif  $[\text{CpRuCl}]$ . Ensuite, nous avons optimisé la structure avant l'addition des deux réactifs (1) et (2) en utilisant la méthode DFT/B3LYP avec le programme G09. Nous avons appliqué la base standard 6/31G(d) pour les atomes de carbone C et le pseudopotentiel LANL2dz pour le ruthénium Ru et le chlore Cl.

#### (2) Coordination des deux réactifs (1) et (2) au complexe $[\text{CpRuCl}]$ , une addition non oxydante

Au cours de cette étape, quatre possibilités de coordination des réactifs (1) et (2) peuvent être envisagées (Schéma 7):

- ✓ L'azide (1) peut se coordonner au centre métallique du complexe  $[\text{CpRuCl}]$  via l'atome d'azote N1 pour former le complexe de coordination CC-A ou CC-B (Schéma 7).
- ✓ L'azide (1) peut se coordonner au centre métallique du complexe  $[\text{CpRuCl}]$  via l'atome d'azote N3 pour former le complexe de coordination CC-C ou CC-D (Schéma 7).
- ✓ L'alcyne (2) peut également se coordonner au centre métallique avec son système  $\pi$  en deux orientations distinctes (schéma 7). Une orientation où l'atome C5 substitué de l'alcyne est éloigné du dipôle pour former le complexe de coordination CC-A et CC-D. Par contre, si l'atome C5 substitué de l'alcyne est orienté vers l'azide, on a la formation des complexes de coordination CC-B et CC-C (schéma 7).

Par conséquent, quatre complexes azotures activés/[Ru]/alcyne : CC-A, CC-B, CC-C et CC-D sont possibles. Les structures des quatre complexes de coordination sont données dans le schéma 7.

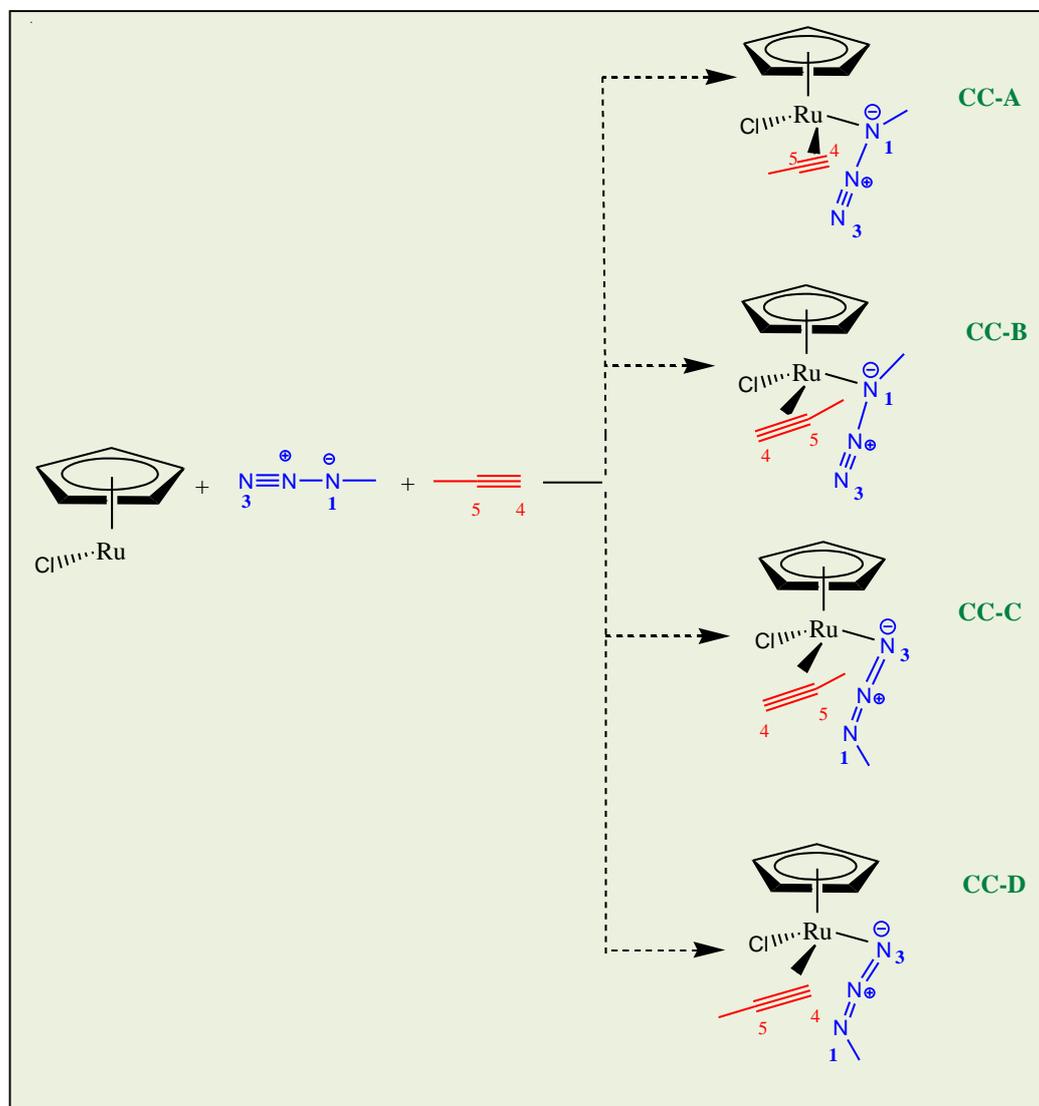


Schéma 7.

On note que les deux complexes de coordinations CC-A et CC-C favorisent la régiosélectivité-1,5, c'est-à-dire la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué. Alors que les deux complexes de coordinations CC-B et CC-D favorisent la régiosélectivité-1,4, c'est-à-dire la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.

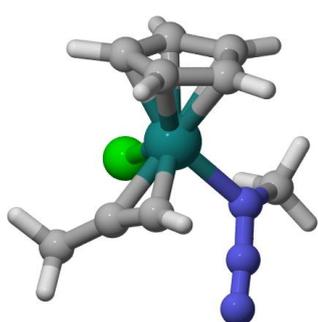
Les quatre complexes de coordination CC-A, CC-B, CC-C et CC-D ont été caractérisés. Les résultats de calcul des énergies sont résumés dans le tableau 6. Les géométries B3LYP associées aux quatre complexes de coordination sont montrées dans la figure 3.

**Tableau 6.** Energies totales B3LYP (E, u.a.) et relatives\* ( $\Delta E$ , u.a.) des complexes de coordination.

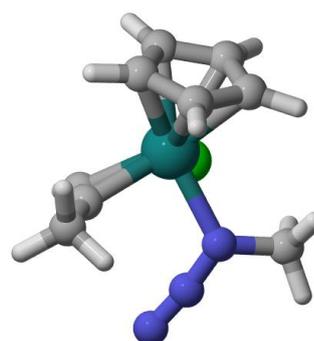
Composés	E (u.a.)	$\Delta E^*$ (u.a.)
CC-A	-623.17762264	—
CC-B	-623.17628858	0.8
CC-C	-623.17626651	1
CC-D	-623.17680984	0.5

\* relative par rapport au complexe le plus stable CC-A

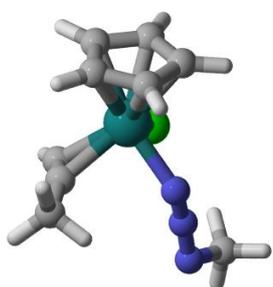
L'analyse du tableau 6 montre que le complexe de coordination CC-A est le plus stable. Il correspond à la coordination de l'azide (1) via l'atome N1 et l'orientation de l'atome C5 substitué de l'alcyne (2) est éloigné du dipôle. En plus, le complexe CC-A est responsable à la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué.



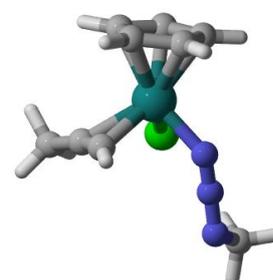
CC-A



CC-B



CC-C



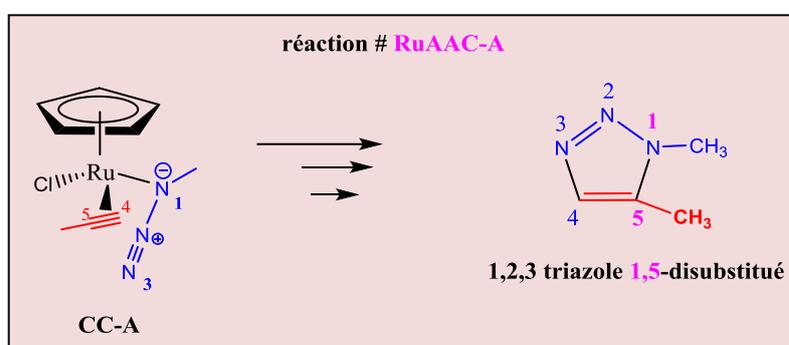
CC-D

**Figure 3.** Structures B3LYP des quatre complexes de coordination.

Pour étudier le reste du mécanisme réactionnel et pour prédire la régiosélectivité de la réaction RuAAC, nous avons sélectionné deux complexes de coordination, à savoir :

- ✓ le complexe CC-A qui favorise la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué (réaction # RuAAC-A).
- ✓ le complexe CC-B qui favorise la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (réaction # RuAAC-B).

### III.2.1 Formation du régioisomère triazole 1,5-disubstitué via le complexe CC-A (RuAAC-A)



#### Étape 2-A : Couplage oxydant

La deuxième étape (schéma 8), un couplage oxydant intervient et forme un ruthénacycle à six chaînons avec la création d'une liaison C-N entre le carbone le plus électro-négatif et le moins encombré de l'alcyne (2) et l'azote terminal de l'azide (1). C'est l'étape clé du cycle catalytique car elle commande la régiosélectivité. On note qu'au cours de cette transformation, le degré d'oxydation du métal Ru croît de 2 unités, c'est à dire il passe de Ru (II) à Ru (IV).

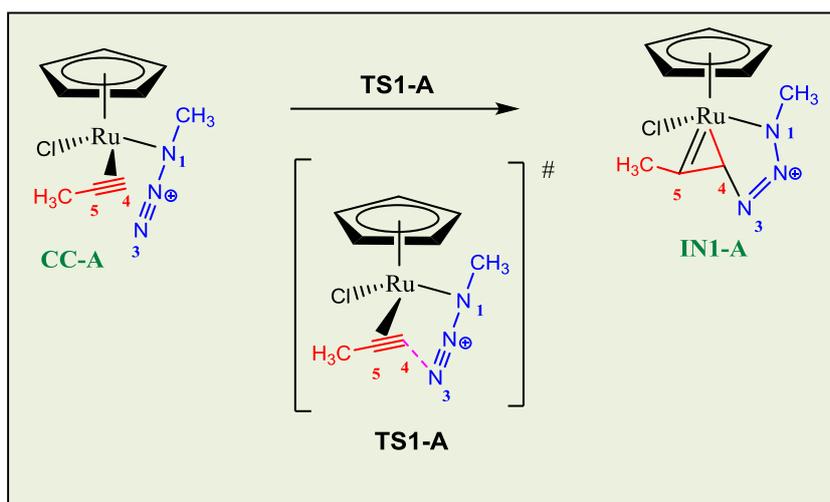
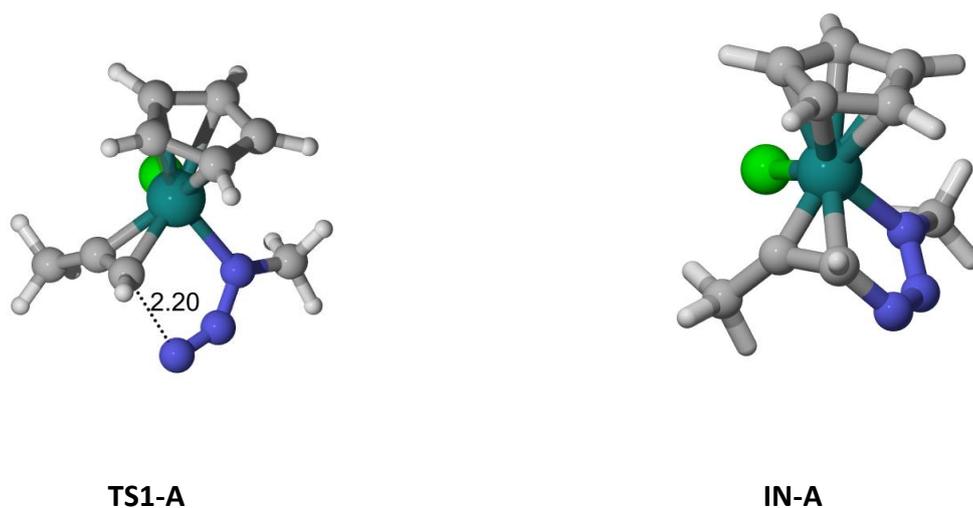


Schéma 8.

Pour l'étude théorique de cette étape (schéma 8),

- Nous avons localisé le premier état de transition (TS1-A) et un intermédiaire réactionnelle au niveau B3LYP avec la base standard 6-31G(d) pour les atomes N, C et H et avec le pseudopotentiel LANL2dz pour les atomes Ru et Cl. Les énergies sont résumées dans le tableau 7 à la fin de ces étapes.
- Le TS1-A correspond à la formation de la première liaison entre l'atome C4 le moins encombré de l'alcyne (2) et l'atome N3 l'azote terminal de l'azide. Ce qui implique la formation du cycle 1,2,3 triazole 1,5-substitué.
- L'animation de la vibration de la fréquence imaginaire ( $\nu = i251.95 \text{ cm}^{-1}$ ) correspond bien à la formation de la liaison C4-N3.
- Le calcul IRC pour TS1-A a été effectué. L'optimisation de la dernière structure obtenue dans la direction du produit nous a donné une structure de même énergie que l'intermédiaire INA-1 et dans la direction des réactifs nous a donné une structure de même énergie que le complexe de coordination CCA-1.

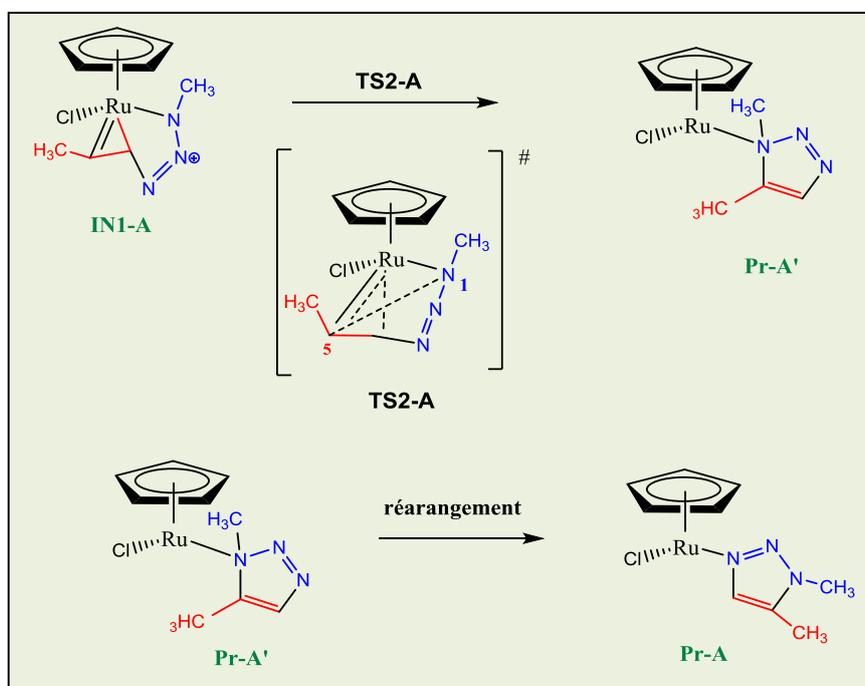
Les géométries de TS1-A et IN-A sont présentées dans la figure 4. La longueur de la liaison N3-C4 de TS1-A est de 2.20 Å. Les longueurs des liaisons Ru-C de l'intermédiaire IN-A sont : 2.17 Å (Ru-C4) et 1.89 Å (Ru-C5). Les deux distances Ru-C sont en accord satisfaisant avec une simple liaison Ru-C4 et une double liaison Ru-C5. On peut évidemment questionner l'existence réelle de cette double liaison C=Ru, mais pour ça il faudrait analyser la structure électronique en détail.



**Figure 4.** Structures B3LYP des TS1-A et IN-A impliquées dans la deuxième étape du cycle de coordination de la réaction RuAAC.

### Étape 3-A : Élimination réductrice

La troisième étape (schéma 9), une élimination réductrice, donne le produit métal-triazole 1,5-disubstitué Pr-A. On note qu'au cours de cette transformation, le degré d'oxydation du métal Ru décroît de 2 unités, c'est à dire il passe de Ru (IV) à Ru (II) .



**Schéma 9.**

Pour l'étude théorique de cette étape (schéma 8),

- Nous avons localisé le deuxième état de transition (TS2-A) et un point stationnaire Pr-A' métal-triazole 1,5-disubstitué au niveau B3LYP avec les bases 6-31G(d) et LANL2dz pour les atomes Ru et Cl. Les énergies sont résumées dans le tableau 7 à la fin de ces étapes.
- Le TS2-A correspond à la formation de la deuxième liaison entre l'atome C5 de l'alcyne (2) et l'atome N1 de l'azide. Ce qui implique la formation du cycle métal-1,2,3 triazole 1,5-substitué.
- L'animation de la vibration de la fréquence imaginaire ( $\nu = i345.54 \text{ cm}^{-1}$ ) correspond bien à la formation de la liaison C5-N1.
- Le calcul IRC pour TS2-A a été effectué. L'optimisation de la dernière structure obtenue dans la direction du produit nous a donné une structure de même énergie que le complexe métal-triazole Pr-A et dans la direction des réactifs nous a donné une structure de même énergie que l'intermédiaire IN-A.
- Sur le schéma du cycle catalytique de la réaction RuAAC proposé par Fokin et al. [8], Fokin n'a pas évoqué la formation de la structure Pr-A'. Il a proposé directement la formation de la structure Pr-A. On suppose que l'isomère Pr-A' est moins stable que l'isomère Pr-A et que leur interconversion se fait par un réarrangement que nous n'avons pas étudié dans ce travail. Les géométries de TS2-A et Pr-A sont présentées dans la figure 5. La longueur de la liaison N1-C5 de TS2-A est de 2.20Å.



**Figure 5.** Structures B3LYP des TS2-A et Pr-A impliquées dans la troisième étape du cycle de coordination de la réaction RuAAC.

### Étape 4-A : Régénération du catalyseur

Dans cette quatrième étape (schéma 10), le catalyseur est régénéré. C'est l'étape qui correspond à la décoordination du produit 1,2,3 triazole 1,5-disubstitué et retour du catalyseur à sa forme d'origine.

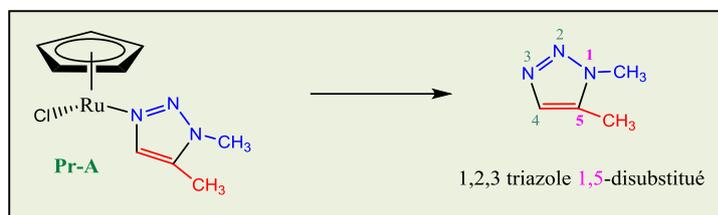


Schéma 10.

La représentation schématique du cycle catalytique de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide (1) avec l'alcyne (2) en présence du catalyseur, le complexe  $\text{RuCpCl}(\text{PPh}_3)_2$  pour la formation 1,2,3 triazole 1,5-disubstitué est résumée dans le schéma 11.

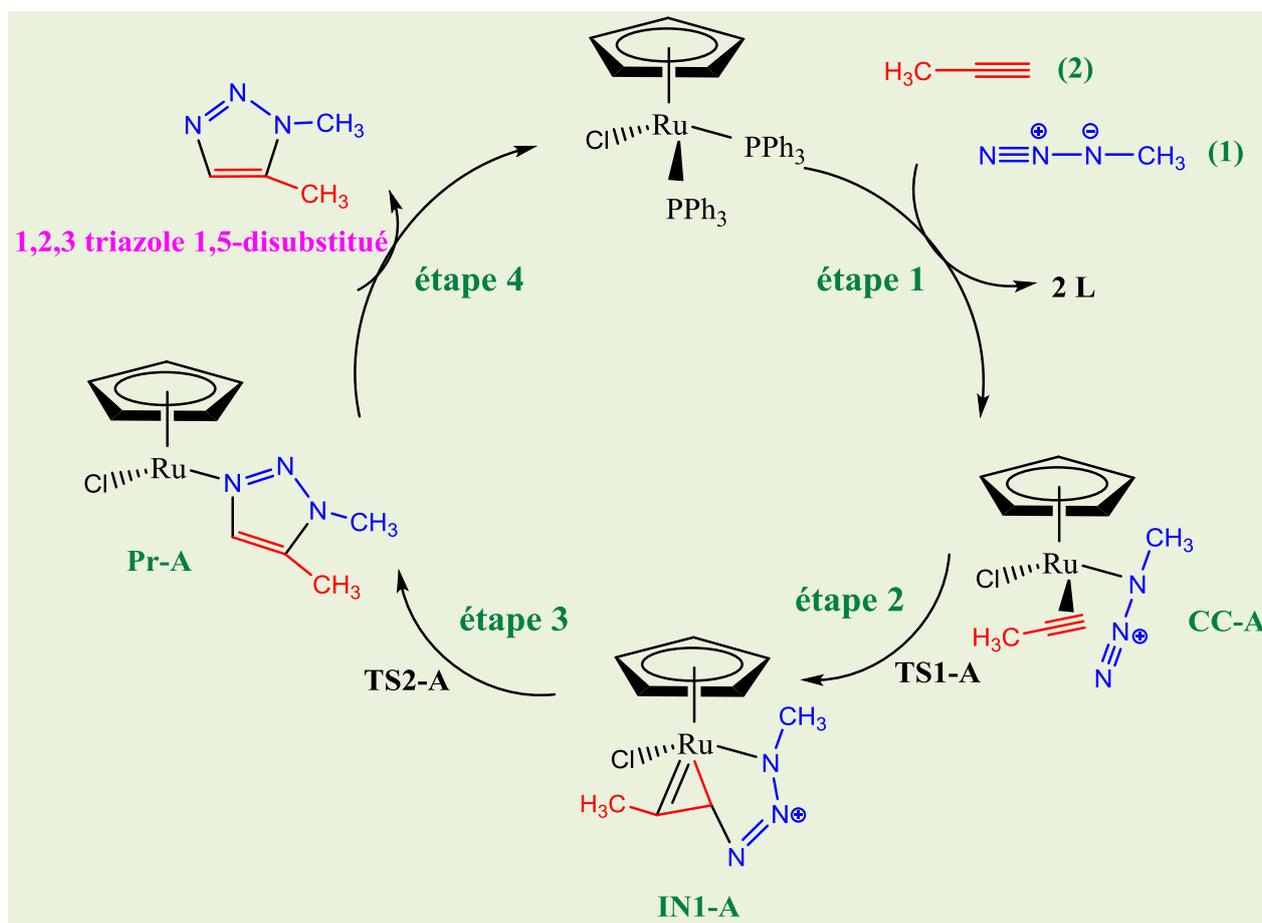
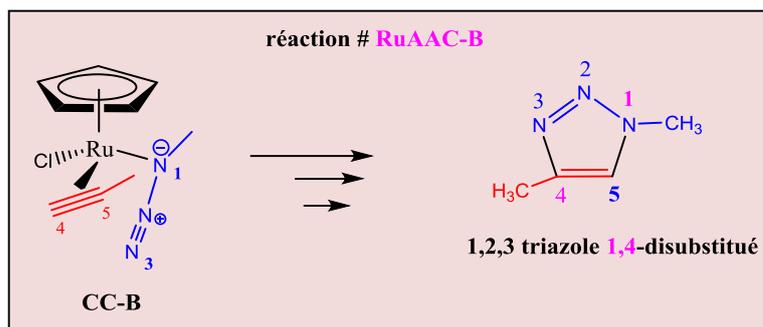
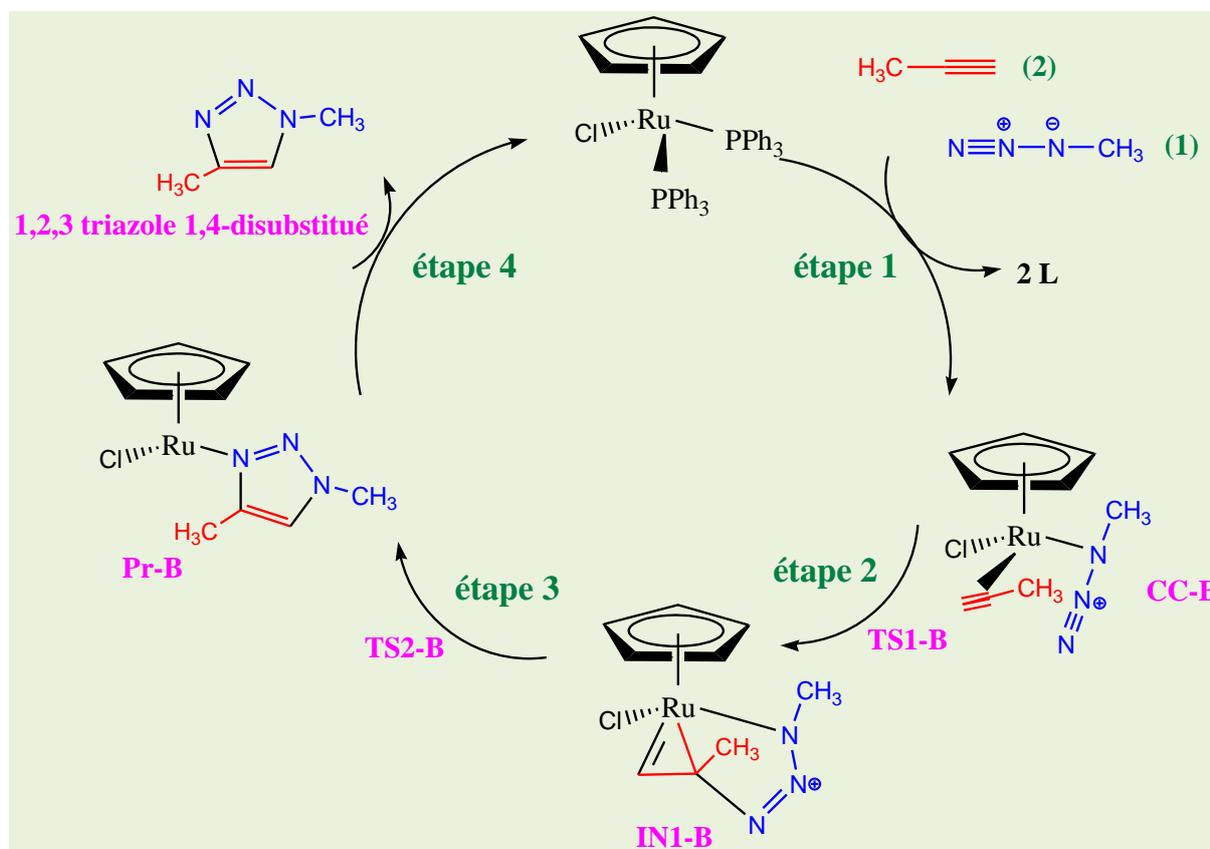


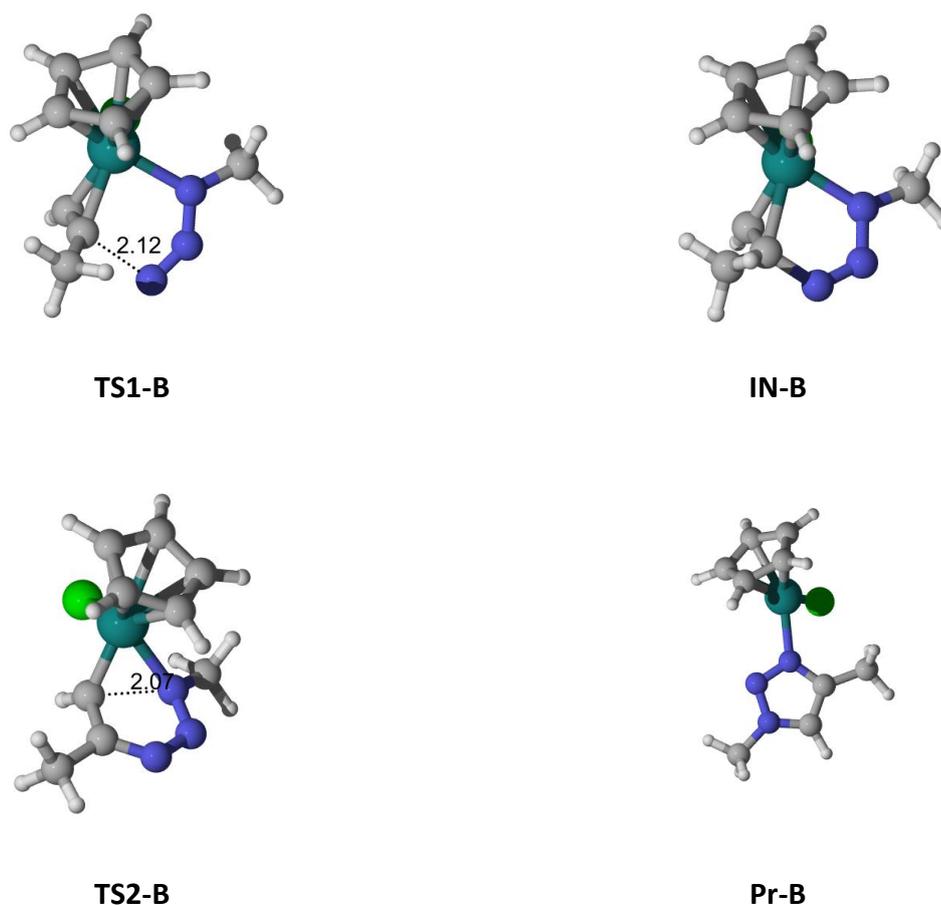
Schéma 11.

## III.2.2 Formation du régioisomère triazole 1,4-disubstitué via le complexe CC-B (RuAAC-B)



De la même manière que l'étape qui précède, nous avons étudié la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué via le complexe CC-B. La représentation schématique du cycle catalytique de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide (1) avec l'alcyne (2) en présence du catalyseur, le complexe  $\text{RuCpCl}(\text{PPh}_3)_2$  pour la formation 1,2,3 triazole 1,4-disubstitué est résumée dans le schéma 12. Les géométries de TS1-B, IN-B, TS2-B et Pr-B sont présentées dans la figure 6.





**Figure 6.** Structures B3LYP des TS1-B, IN-B, TS2-B et Pr-B impliquées dans le cycle catalytique de la réaction RuAAC avec le complexe CC-B.

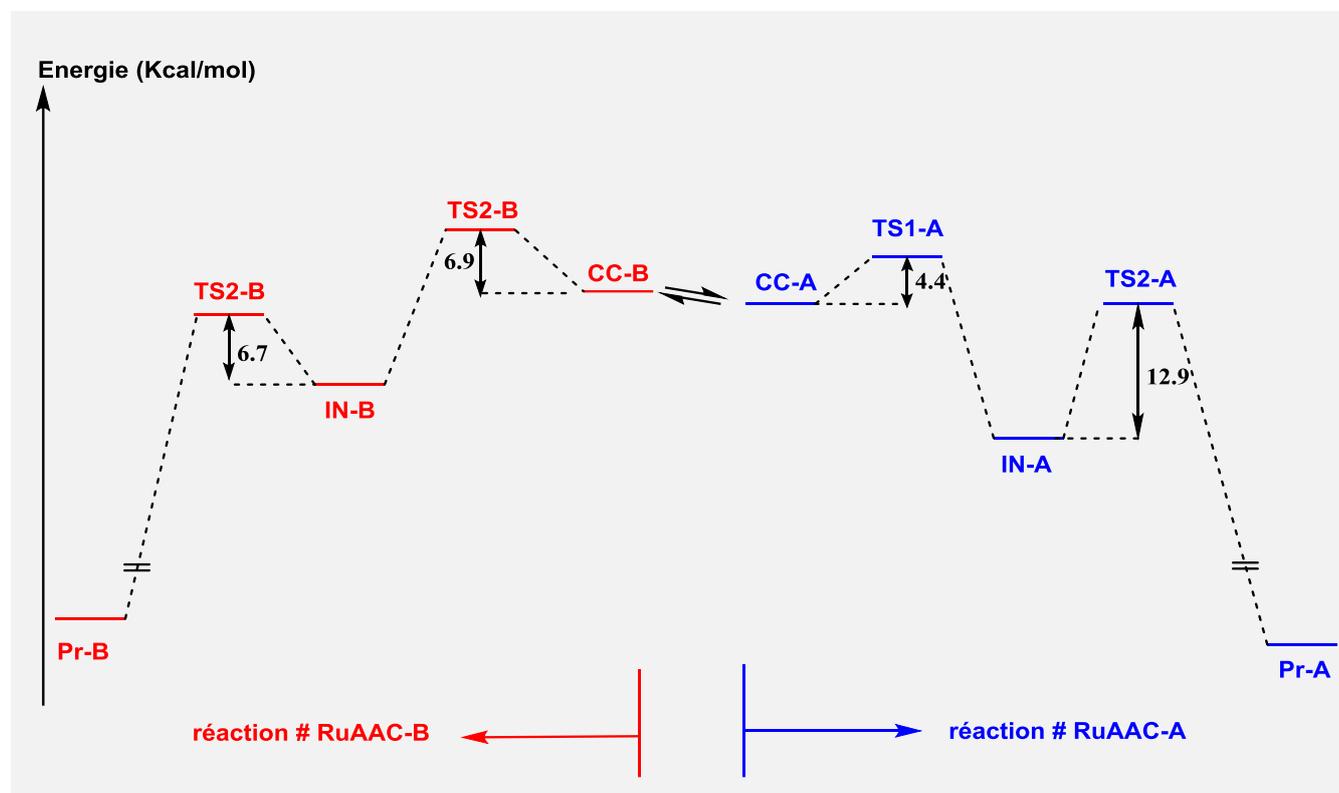
Dans le tableau 7, nous avons reporté les énergies de deux complexes de coordination, CC-A et CC-B, des quatre états de transition de TS1-A, TS2-A, TS2-B et TS2-B, des deux intermédiaires IN-A et IN-B et des points stationnaires Pr-A et Pr-B. On note que les énergies des produits finaux 1,2,3 triazole 1,4- et 1,5-disubstitués sont données dans la première partie (réaction AAC). Le schéma représentant la surface d'énergie potentielle (SEP), correspondant aux deux modes de cyclisation RuAAC-A et RuAAC-B, est schématisé dans la figure 7.

**Tableau 7.** Energies totales (E, u.a.) et relatives<sup>a,b</sup> ( $\Delta E$ , Kcal/mol) pour différents points stationnaires impliqués dans les deux réaction RuAAC-A et RuAAC-B.

Réaction #		E (u.a)	$\Delta E^{a,b}$ (Kcal/mol)
<i>RuAAC-A</i>	CC-A	-623.17762	
	TS1-A	-623.17055	4.4 <sup>a</sup>
	IN-A	-623.19815	-12.9 <sup>a</sup>
	TS2-A	-623.17757	0.03 <sup>a</sup>
	Pr-A	-623.28995	-70.5 <sup>a</sup>
<i>RuAAC-B</i>	CC-B	-623.17681	
	TS1-B	-623.16587	6.9 <sup>b</sup>
	IN-B	-623.18940	-7.9 <sup>b</sup>
	TS2-B	-623.17870	-1.2 <sup>b</sup>
	Pr-B	-623.28595	-68.5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>relative au CC-A

<sup>b</sup>relative au CC-B



**Figure 7.** Les profils d'énergie pour les réactions RuAAC-A et RuAAC-B. Les barrières d'activation pour chaque étape sont données.

Les

L'analyse du tableau 7 et des trois figures 4, 6 et 7 montrent que

- ✓ La barrière d'activation du TS1-A qui correspond à la première étape, le couplage oxydant de l'azide (1) et de l'alcyne (2), est de 4.3 kcal/mol. Cette étape aboutit à la formation du ruthénacycle à six chaînons IN-A qui est exothermique à 12.9 kcal/mol.
- ✓ L'intermédiaire IN-A peut subir une élimination réductrice via l'état de transition TS2-A. La barrière d'activation correspondant à cet état est de 12.9 kcal/mol formant ainsi le complexe métal-triazole Pr-A. Par conséquent, la deuxième étape, est une étape déterminante de la vitesse du processus RuAAC-A.
- ✓ L'effet du catalyseur, complexe  $\text{CpClRu}(\text{PPh}_3)_2$  à diminuer la barrière d'activation de 5.6 Kcal/mol. En effet, en tenant compte de l'étape déterminante de la vitesse du processus favorisé cinétiquement, RuAAC-A, l'énergie d'activation de la réaction est donc réduite de 18.5 kcal/mol pour le processus non catalysé AAC à 12.9 kcal/mol pour le processus catalysé RuAAC-A.
- ✓ La réaction RuAAC-B conduisant à la formation du régioisomère 1,4-disubstitué est défavorisée par 2.5 kcal/mol dans l'étape de couplage oxydant.
- ✓ En examinant les géométries des espèces impliquées dans les étapes de couplage oxydant des deux processus RuAAC-A et Ru-AAC-B, on constate qu'il y a des répulsions stérique entre le substituant méthyle de l'alcyne et les atomes d'hydrogène du cycle Cp dans l'intermédiaire IN-B, alors qu'elles n'existent pas dans l'intermédiaire IN-A. Il est clair que ces interactions stériques sont amplifiées dans les complexes  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ , ce qui explique la haute régiosélectivité de ces systèmes catalytiques.

**Références du chapitre III**

- [1] A. Padwa, «1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry», Wiley-Interscience New York, 1984.
- [2] (a) M. J. Genin, D. A. Allwine, D. A. M. R. Anderson, D. E. Emmett, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. R. Morris, C. W. Ford, G. E. Zurecko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. J. Yagi, *Med. chem*, 43 (2000) 953.
- (b) R. J. Bochis, J. C. Chabala, E. Harris, L. H. Peterson, L. Barash, T. Beattie, J.E. Brown, D. W. Graham, F. S. Waksamuunski, M. Tischler, H. Joshua, J. Smith, L. F. Colwell, M. J. Jr. Wyvrat, M. H. J. Fischer, *Med. Chem.* 34 (1991) 2843.
- [3] (a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. A. San-Felix, S. Quaro, E. D. Clercq, C. F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. J. Camarasa. *Med Chem* 37 (1994) 4185.
- (b) S. Velazquez, R. Alvarez, C. Presz, F. Gago, E. DeClercq, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *Antivir. Chem Chemother* 9 (1998) 481.
- [4] (a) D. R. Buckle, D. J. Outred, C. J.M. Rockell, H. Smith, B. A. J. Spicer. *Med. Chem*, 26 (1983) 251.
- (b) D. R. Buckle, C. J. M. Rochell, H. Smith, B. A. J. Spicer, *Med.* 29 (1986) 2262.
- [5] R. G. Micetich, S. N. Maiti, P. Spevak, T. W. Hall, S. Yamabe, N. Ishida, M. Tanaka, T. Yamazaki, A. Nakai, K. J. Ogawa, *Med. Chem*, 30 (1987) 1469.
- [6] (a) R. Huisgen « 1,3-dipolar cycloadditional chemistry », Wiley : New York, 1984.
- (b) Z. Wang, H. Qin, *Chem. Commun.* 2003, 2450.
- [7] (a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem*, 67 (2002) 3057.
- (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, K. B. Sharpless *Angew, Chem. Int. Ed*, 41 (2002) 2596.
- [8] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, J. *Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 8923.
- [9] M. J. Frisch et al., *Gaussian 98 (Revision A.1)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [10] (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.
- [11] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [12] (a) J. A. Pople, J. S. Binkley, and R. Seeger, *J. Quantum Chem.*, (1976) 1.
- (b) J. A. Pople, R. Seeger, and R. Krishnan, *Int. J. Quantum Chem.*, (1977) 149.
- [13] W. J. Hehre, L. Radom, P. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory* », New York NY, 1986.

- [14] R. G. Parr, W. Wang, « Density Theory for atoms and Molecules», Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [15] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 7512.
- [16] (a) R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.  
(b) P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* 59 (2003) 3117.  
(c) L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem.* 106 (2002) 952.
- [17] L. R. Domingo, M. Duque-Norena, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.* 895 (2009) 86.
- [18] A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 4066 (1983) 78.
- [19] B. H. Besler, K. M. J. Merz, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 43.
- [20] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 361.
- [21] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049.
- [22] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez. *RSC Adv.* 3 (2013) 1486.
- [23] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708.
- [24] (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. Perez, L. R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*», Elsevier Science: Oxford, 2007
- [24] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3576.
- [25] (a) E. Antoncik, *Physics and Chemistry of solids*, 10 (1959) 314.  
(b) J. C. Phillips, L. Kleinman, «New method for calculating wave functions in crystals and molecules», *Physical Review Letters*, 1959.
- [26] M. Barysz and Y. Ishikawa « *Relativistic Methods for Chemists*», Springer 2010.
- [27] (a) P. Durand, J. C. Barthelat, «A theoretical method to determine atomic pseudopotentials for electronic structure calculations of molecules and solids», *Theoretical Chemica Acta*, 1975.  
(b) Y. S. Lee, P. A. Christiansen, K. S. Pitzer, *The Journal of Chemical Physics*, 82 (1979) 4445.
- [28] (a) U. M. Wedi, *The Journal of Chemical Physics*, 86 (1987) 866.  
(b) A. M. Dolg, Bergner and all. «Ab initio energy-adjusted pseudopotentials for elements of groups 13-17», *Molecular Physics*, 1993.

# Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique d'une réaction de cycloaddition dipolaires-1,3 de l'azidométhane et l'alcyne prop-1-yne en absence du catalyseur, la réaction AAC, et en présence du catalyseur, complexe de Ruthénium,  $\text{CpClRu}(\text{PPh}_3)_2$ , la réaction RuAAC. Nous avons utilisé la méthode DFT/B3LYP avec la base standard 6-31G(d) pour les atomes d'azote N, de carbone C, et d'hydrogène H et le pseudopotentiel LANL2dz pour les atomes Ruthénium Ru et Chlore Cl.

Dans la réaction AAC, nous avons étudié le mécanisme et la régiosélectivité.

- ✓ Les résultats B3LYP/6-31G(d) donnent des énergies d'activation associées aux deux modes de cyclisation des deux états de transition des énergies très voisines. Des calculs single-point au niveau MP3/6-31G(d) sur les géométries optimisées en DFT ont été effectués. Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP et le calcul IRC montrent que cette cycloaddition suit un mécanisme concerté asynchrone en faveur de la formation du 1,2,3 triazole 1,4-disubstitué.
- ✓ Par contre, les deux modèle polaire  $\omega_k^f / N_k^f$  et  $\omega_k^p / N_k^p$  prédisent la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué. La faible différence d'électrophilie entre les réactifs azide et alcyne et la faible valeur du transfert de charge au TS, indiquent la faible polarité de cette cycloaddition.

La coordination des deux réactifs, azide et alcyne sur le site actif du complexe, [ClRuCp] produit un changement radical du mécanisme et de la régiosélectivité. Pour étudier l'effet du catalyseur, complexe de Ru(II), sur le mécanisme réactionnel et sur la régiosélectivité de la réaction RuAAC, nous avons sélectionné deux complexes de coordination, à savoir :

- ✓ le complexe CC-A qui favorise la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué (réaction # RuAAC-A).
- ✓ le complexe CC-B qui favorise la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (réaction # RuAAC-B).

Les calculs DFT/B3LYP avec la base standard 6-31G(d) et le pseudopotentiel LANL2dz montrent que le mécanisme des deux réactions RuAAC-A et Ru-AAC-B peut être décrit en quatre étapes.

- ✓ La première étape consiste en l'élimination non-réductrice des deux ligands phosphine  $\text{PPh}_3$ , pour activer le complexe, puis l'addition non-oxydante de l'alcyne et de l'azide.
- ✓ La deuxième étape réside en un couplage oxydant et formation d'un ruthénacycle. C'est la création d'une liaison C-N entre le carbone le plus électronégatif et le moins encombré de l'alcyne et l'azote terminal de l'azide. C'est l'étape clé du cycle catalytique car elle commande la régiosélectivité.
- ✓ La troisième étape comporte une élimination réductrice responsable à la production du métal-triazole isomère 1,5-disubstitué.
- ✓ La quatrième étape consiste à la régénération du catalyseur et formation des produits 1,2,3-triazoles.

Le calcul des énergies d'activation et l'analyse de la SEP favorisent la formation métal-triazole isomère 1,5-disubstitué en conformité avec les constatations expérimentales.

Comme perspectives plausibles à ce travail, nous envisageons

- d'approfondir l'étude du mécanisme de la réaction RuAAC au niveau de :
  - la substitution des deux ligands spectateurs par le dipôle et le dipolarophile
  - l'interconversion qui se fait par un réarrangement pour la production du métal triazole isomère 1,5-disubstitué.
  - la régénération du catalyseur, complexe de Ru(II).

- d'appliquer les différentes analyses topologiques sur les points stationnaires impliqués dans le cycle catalytique pour comprendre la nature de ces structures et d'approfondir l'étude mécanistique du cycle catalytique RuAAC
  - l'analyse topologique de la fonction de localisation ELF
  - l'analyse topologique AIM
  - l'analyse NBO
  
- d'étudier l'effet de catalyseur  $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$  et  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  sur le mécanisme et sur la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un azide et l'alcyne. Ces deux types de catalyseurs favorisent la formation du régioisomère 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué.
  
- d'étudier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 azide-alcyne AAC catalysées par des complexes faisant intervenir d'autres métaux de transition, à savoir, les réactions : CuAAC, AgAAC, AuAAC, IrAAC, NiAAC, ZnAAC et LnAAC.