



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN



THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité : *Chimie*

Option : *Chimie Théorique et computationnelle*

Par :

Mr YOUSFI Youcef

Sur le thème

Etudes théoriques des effets catalytiques dans des réactions chimiques

Soutenue publiquement le 25/06/2023 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Président
M ^{me} BENCHOUK Wafaa	MCA	Université de Tlemcen	Directrice de thèse
Mr RAHMOUNI Ali	Professeur	Université de Saida	Examineur
M ^{me} MOSTEFAI Asmaa	Professeur	Université de Saida	Examinatrice
Mr ZIANI CHERIF Hocine	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur

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

A la mémoire de ma grand-mère

A mes chers parents

A mes sœurs et frères

Remerciements

Le travail présenté dans cette thèse a été effectué au Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. Je tiens à remercier la directrice Pr Latifa NEGADI de m'avoir accueillie au sein du laboratoire et permis de mener à terme ce travail.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance et toute ma gratitude, envers ma directrice de thèse Madame Wafaa BENCHOUK Maître de Conférences A à l'université de Tlemcen, pour tous les efforts qu'elle a consentis tout au long de l'élaboration de ce travail. Je la remercie énormément pour la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée ainsi que pour ses précieux conseils tant que scientifiques que techniques. Je la remercie pour sa disponibilité et les encouragements qu'elle a toujours su me prodiguer. Ses qualités professionnelles et humaines, sa motivation et son enthousiasme pour la recherche sont contagieux et m'incitent à aller de l'avant, même dans les moments difficiles.

Je voudrais exprimer ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je le remercie encore davantage, pour son aide précieuse, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour avoir fait preuve d'une grande bienveillance. Son soutien tout au long de cette expérience a été inestimable. Ses connaissances pointues en chimie quantique et sa rigueur scientifique ont enrichi ce travail et m'ont permis d'approfondir mes recherches.

Je voudrais adresser mes sincères remerciements à Monsieur Ali RAHMOUNI Professeur à l'Université de Saida, Dr Moulay Tahar et aussi à Madame Asma MOSTEFAI Professeur à l'Université de Saida, Dr Moulay Tahar pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury. J'adresse également mes vifs remerciements à Monsieur Hocine ZIANI CHARIF, Professeur à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Je tiens à remercier le Professeur R. Jasiński de l'université de Cracovie (Pologne) pour l'invitation à publier nos travaux dans le journal Chemistry of Heterocycle Compounds, dans une édition dédiée à l'étude théorique des réactions de cycloaddition. Cela a été un grand honneur pour notre équipe.

Mes remerciements vont aussi au Dr Mohammed BENABDALLAH, ce passionné de chimie organique pour son soutien indéfectible, son enthousiasme et ses précieux conseils.

Je voudrais aussi faire part de ma reconnaissance envers chacun des membres du laboratoire LATA2M et en particulier la section chimie théorique et computationnelle, chacun par son nom, pour leur sympathie et leur soutien ; qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

Je voudrais aussi remercier les responsables de l'Université de Tlemcen d'avoir mis à notre disposition la station de calculs HPC Altair, qui a été un outil précieux et déterminant dans la réalisation de nos études computationnelles.

Je remercie enfin les responsables et les collègues de la Raffinerie d'Arzew RA1Z de m'avoir toléré une flexibilité dans l'organisation du travail ce qui a permis de mener à terme cette thèse.

"Theoretical chemistry is the common language of all the chemical disciplines, it is the link between the experimental observations and the underlying molecular behavior."

Walter Kohn

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Table des matières	v
Liste des abreviations	x
Introduction générale	1
Références.....	8
Chapitre I Généralités sur la Click Chemistry	10
Introduction.....	11
I. Concept de la chimie clic	12
I.1 Conditions d'une réaction dite chimie clic.....	13
I.2 Classification des réactions de chimie clic.....	14
II. Réactions de cycloaddition [3+2]	15
II.2 Evolution de l'étude mécanistique des réactions 32CA	17
II.3 Etude mécanistique des réaction 32CA basée sur la théorie FMO	18
II.4 Etudes mécanistiques des réactions 32CA basées sur la théorie de l'état de transition (TST).....	20
II.5 Cycloaddition 1,3-dipolaire (13DC) vers [3+2] cycloaddition 32CA :.....	20
II.6 Cycloaddition [3+2] : Cas particulier des azides avec alcynes	22
III. Chimie des métaux de transition.....	23
III.1 Complexe de coordination.....	23
III.1.1. Métaux de transition.....	23
III.1.2. Ligands.....	23
III.1.3. Types de liaisons.....	24
III.1.4. Types de ligands	26
III.1.5. Règle des 18 électrons	27
III.2. Caractéristiques des métaux de transition dans les complexes de coordination	29
III.2.1. Nombre d'électrons de valence NEV	29
III.2.2. Nombre d'électrons non-liants NENL.....	29
III.2.3. Degré d'oxydation	30
III.2.4. La coordinance (C).....	31
III.3. Principaux types de réaction de chimie de coordination	31
III.3.1. Substitution des ligands	32

III.3.2. Addition oxydante (A. O.).....	32
III.3.3. Elimination Réductrice	33
III.3.4. Couplage oxydatif et découplage réductif	35
III.4. Interaction métal-ligand	36
III.4.1. Orbitales atomiques (OA) des métaux de transition	36
III.4.2. Métal de transition dans un complexe	36
III.4.3. Formation des liaisons Métal-Ligand dans les complexes : aspects électroniques.....	37
III.4.4. Liaison σ métal-ligand.....	38
III.4.5. Liaison du type π métal-ligand.....	39
Références.....	40
Chapitre II Introduction à la chimie computationnelle	44
Partie I. Méthodes de la chimie quantique	45
I.1. Equation de Schrödinger	46
I.2. Approximation de Born-Oppenheimer.....	46
I.3. Méthode ab-initio Hartree-Fock-Roothan.....	47
I.3.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	47
I.3.2. Méthode de Hartree-Fock	48
I.3.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothan	49
I.3.4. Processus SCF de résolution des équations de Roothan.....	51
I.3.5. Corrélation électronique	52
I.4. Méthodes Post-SCF.....	52
I.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)	53
I.4.2 Méthode de Möller-Plesset (MPn).....	53
I.5. Théorie de la Fonctionnelle de Densité DFT	55
I.5.1. Fondement de la théorie DFT.....	55
I.5.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn	56
I.5.3. Méthodologie de Kohn et Sham.....	57
I.5.4. Approximation locale LDA	59
I.5.5. Approximation du gradient généralisé GGA	60
I.5.6. Fonctionnelles DFT hybrides B3LYP.....	61
I.6. Bases d'orbitales atomiques	61
I.6.1 Approche du pseudo-potentiel	64
Partie II. Réactivité chimique théorique	66

II.1. Théorie de l'état de transition TST	66
II.2. Prédiction de la vitesse de réaction par la TST	67
II.3. Réaction de coordonnées intrinsèque (IRC)	68
II.4. Concepts chimiques et indices CDFT de réactivité	70
II.4.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle	70
II.4.1.1. Potentiel chimique électronique μ	71
II.4.1.2. Dureté globale η	71
II.4.1.3. Indice d'électrophilie globale ω	72
II.4.1.4. Indice de nucléophilie globale N	72
II.4.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	73
II.4.2.1. Indices de Fukui f_k	74
II.4.2.2. Indices de Parr	75
II.4.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k	76
II.4.3.1. Modèle polaire ω_k^f / N_k^f	76
II.4.3.2. Modèle polaire ω_k^p / N_k^p	76
II.5. Analyse topologique des fonctions locales	77
II.5.1. Analyse topologique de la densité électronique QTAIM	78
II.5.1.1. Densité électronique au point critique de liaison (3,-1) ρ	81
II.5.1.2. Laplacien de la densité électronique au BCP $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$	81
II.5.2. Analyse d'interaction non covalente NCI	82
Références	85
Chapitre III Compréhension de la régiosélectivité des réactions de cycloadditions [3+2] catalysée par le Cuivre(I) et le Ruthénium(II) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal	88
I. Introduction	89
II. Méthodologie de calculs	91
Partie I Etude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] non catalysée de l'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal : réaction AAC	92
Introduction	92
I. Résultats et discussion	93
I.1. Etude structurale et mécanistique de la réaction 32CA non catalysée AAC	93
I.2. Elucidation du caractère polaire de la réaction AAC	95
I.3. Etude CDFT de la réaction AAC	97
I.3.1. Indices globaux	97
I.3.2. Indices locaux	98

I.4. Conclusion.....	100
Partie 2 Etude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le cuivre (I) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal : réaction CuAAC.....	101
Introduction.....	101
II.1. Principales sources de cuivre dans la CuAAC	102
II.1.1. Les sels de cuivre Cu(II)	102
II.1.2. Utilisation directe des sels Cu(I).....	103
II.1.3. Oxydation du Cu(0)	104
II.2. Mécanisme réactionnel de la CuAAC.....	104
II.2.1. Mécanisme mononucléaire de la CuAAC.....	105
II.2.2. Mécanisme dinucléaire de la CuAAC	106
II.3. Résultats et discussion.....	108
II.3.1. Profil réactionnel de la CuAAC.....	108
II.3.2. Description du mécanisme CuAAC.....	111
II.3.3. Géométries des points stationnaires impliquées dans le mécanisme CuAAC.....	113
II.3.4. Étude CDFT de la réaction CuAAC	116
II.3.4.1. Analyse des indices globaux	116
II.3.4.2. Analyse des indices locaux.....	117
II.4. Conclusion	119
Partie 3 Etude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le ruthénium (II) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal : réaction RuAAC	121
Introduction.....	121
III.1. Effet des ligands sur l'activité catalytique du ruthénium dans la RuAAC.....	121
III.2. Mécanisme réactionnel de la RuAAC proposé par Fokin	122
III.3. Objectif du travail	124
III.4. Résultats et discussion.....	125
III.4.1. Etude mécanistique de la RuAAC.....	127
III.4.1.1. Formation du complexe réactif MC : étape A.....	127
III.4.1.2. Couplage oxydatif du complexe réactif MC : étape B.....	131
III.4.1.3. Elimination réductrice de l'intermédiaire INT-A : étape C.....	132
III.4.2. Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction RuAAC.....	133
III.4.3. Analyse des géométries des structures impliquées dans la réaction RuAAC	135
III.5. Conclusion	138
Références.....	139
Chapitre IV Prédiction de la régiosélectivité de cycloaddition [3+2] catalysée par le Ruthénium (II) du benzyl azide avec des alcynes internes : Une étude de la DFT conceptuelle	

I. Introduction.....	146
II. Objectif du travail.....	151
III. Méthodologie de calcul.....	152
IV. Résultats et discussion	153
IV.1 Étude de stabilité relative des configurations des complexes activés.....	154
IV.1.1. Étude de stabilité relative des complexes activés de la série I.....	154
IV.1.2. Étude de stabilité relative des complexes activés de la série II.....	157
IV.2. Prédiction de la régiosélectivité par les indices de réactivité CDFT.....	160
IV.2.1. Analyse basée sur les indices globaux de réactivité de complexes réactifs MC.....	160
IV.2.2. Analyse basée sur les indices locaux de réactivité des complexes réactifs MC	161
a) Analyse des indices locaux de réactivité de la série I	161
b) Analyse des indices locaux de réactivité de la série II	164
IV.2.3. Analyse topologique QTAIM des complexes réactifs MC-5C et MC5-6C	166
IV.2.4. Analyse NCI des complexes réactifs MC-5C et MC5-6C.....	169
IV.3. Prédiction de la régiosélectivité de nouvelles réactions RuAAC.....	170
IV.3.1. Étude de stabilité des complexes activés impliqués dans les réactions de prédiction	171
IV.3.2. Analyse des indices de réactivité globaux et locaux des réactions de prédiction.....	174
V. Conclusion	179
Références.....	180
Conclusion générale.....	182

Liste des abréviations

13DC	1,3-Dipolar Cycloaddition
32CA	Cycloaddition [3+2]
AAC	Azide Alkyne Cycloaddition
ASD	Atomic Spin Density
BCP	Bond Critical Point
B-TAC	Bent-TAC
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
C	Coordinance
CA	Cycloadduit
cb	Carbénioïde
CC	Coupled Cluster
CDFT	Conceptual DFT
CI	Configuration Interaction
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
CUAAC	Copper Azide Alkyne Cycloaddition
DFT	Density Functional Theory
DO	Degré d'Oxydation
ECP	Effective Core Potential
ELF	Electron Localization Function
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation
GEDT	Global Electron Density Transfer
GTO	Gaussian Type Orbital
HF	Hartree Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
INT	Intermediate
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
L	Ligant
L-TAC	Linear-TAC
LanL2DZ	Los Alamos National Laboratory 2 Double Zêta
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Métal
MBPT	Many-Body Perturbation theory
MC	Metal-Complex
MCSCF	Multi-Configurational Self-Consistent Field
MEDT	Molecular Electron Density Theory
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
MP	Metal-Product
MPA	Mulliken Population Analysis
MPn	Møller-Plesset ordre n
NEV	Nombre d'Electrons de Valence
NEVL	Nombre d'Electrons Non-Liants
NCI	Non-Covalent Interactions
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire

OM-CLOA	Orbitale Moléculaire- combinaison linéaire d'orbitales atomiques
PCM	Polarized Continuum Model
PGTO	Primitive GTO
pdr	pseudodiradicale
pmr	pseudomonoradical
Post-SCF	Post-Self Consistent Field
Prod	Produit
QTAIM	Quantum Theory of Atoms in Molecules
RC	Reactive Complex
RDS	Rate-Determining-Step
RuAAC	Ruthénium Azide Alkyne Cycloaddition
SCRF	Self-Consistent Polarized Continuum Model
SEP/PES	Potential Energy Surface
SO	Correction Spin Orbite
STO	Slater Type Orbital
STO-3G	STO représentée par 3 GTO
STRLC	Stuttgart Relativistic Large Core
STRSC	Stuttgart Relativistic Small Core
SV-TZ	Split Valence-Triple Zeta
TAC	Three-Atom-Component
TCE	Tétracyanoéthylène
TST	Transition Stat Theory
VWN	Vosko, Wilk et Nusair
ZW	Zwitterioniques

Introduction générale

La réaction de cycloaddition [3+2] occupe une place prépondérante dans la construction de composés hétérocycliques à cinq chaînons en chimie organique [1,2]. Bien que ce type de réaction ait été découvert expérimentalement depuis la fin du 19^{ème} siècle, c'est le travail monumental de Huisgen et son équipe aux années 1960 [3,4], qui a conduit à définir le concept général de la cycloaddition 1,3-dipolaire. Ainsi, l'interaction fructueuse entre l'expérience et les études théorique, a permis à Huisgen d'appréhender les principes sous-jacents de ce domaine.

La réaction la plus pertinente étudiée par Huisgen est la cycloaddition 1,3-dipolaire entre des azides organiques et des alcynes, produisant des molécules liées de manière covalente par l'intermédiaire de l'hétérocycle 1,2,3-triazole [5] (schéma 1). C'est l'une des transformations les plus importantes dans la chimie organique synthétique, comme en témoigne le large éventail de cibles qu'elle permet d'atteindre [6].

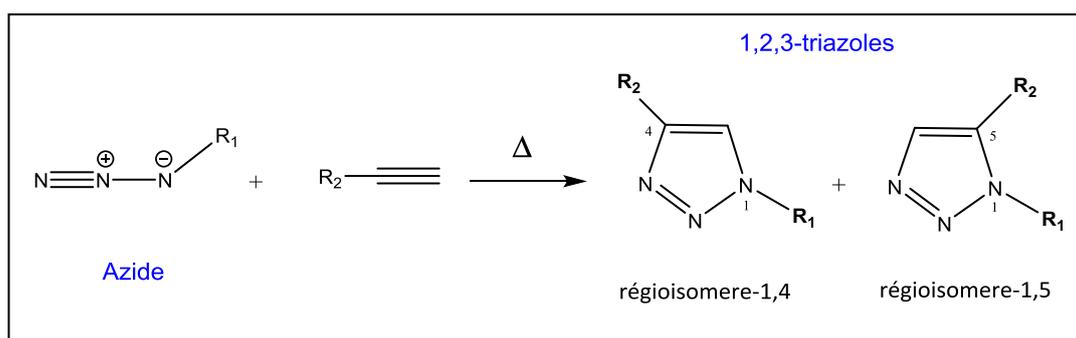


Schéma 1. Cycloaddition 32CA d'un azoture et un alcyne terminal par voie thermique.

L'importance de la cycloaddition azide-alkyne est soutenue par la disponibilité aisée des deux composants avec des structures organiques fonctionnalisées. Cette caractéristique est essentielle pour le développement de matériaux fonctionnels tels que les composés biologiquement actifs [7]. Malgré la grande polyvalence de cette réaction, elle présente plusieurs inconvénients, comme la nécessité de chauffer et d'avoir un long temps de réaction et principalement le manque de sélectivité produisant un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 [8].

La réaction de Huisgen était déjà un classique établi pour la synthèse de composés hétérocycliques, lorsque ce domaine de recherche a reçu un impact énorme par l'introduction

du concept de la chimie clic (*click chemistry*) en 2001 [9]. Un autre élan a été donnée à cette réaction depuis que les groupes de Meldal [10] au Danemark et de Sharpless et Fokin [11] aux États-Unis ont mis en avant la capacité des sels de cuivre(I) à accélérer cette cycloaddition à température ambiante avec un chauffage modéré, fournissant exclusivement le 1,4-regioisomère avec un minimum de préparation et de purification.

La chimie clic est un cadre conceptuel établi par Sharpless, qu'il a défini comme étant "un ensemble de réactions puissantes, hautement fiables et sélectives pour la synthèse rapide de nouveaux composés utiles" en 2001 [9]. La chimie clic décrit la réaction qui unit des fragments moléculaires de manière aussi simple, efficace et polyvalente qu'un clic de souris. Comme exemple spécifique, Sharpless a suggéré la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, d'azides organiques et d'alcynes terminaux, catalysée par le cuivre, d'où l'importance de cette réaction, qui a connu une croissance exponentielle avec une multitude d'applications nouvelles et créatives [12]. Il s'agit d'une méthode puissante et pratique pour synthétiser un grand nombre de nouveaux composés à faible coût en reliant le carbone et les hétéroatomes (C-X-C) par des réactions chimiques rapides, fiables et sélectives utilisant des matières premières facilement disponibles [13]. D'ailleurs, Pour être considérée comme une réaction "clic", la réaction doit répondre à une série de critères stricts, tels que :

- ✓ La réaction doit être modulaire permettant la création de structures plus grandes et complexes à partir de blocs de construction simples.
- ✓ La réaction par clic est également caractérisée par un rendement très élevé et un faible coût.
- ✓ Ces réactions sont considérées comme des méthodes "propres" en raison de leur faible impact environnemental et de leur production limitée de sous-produits toxiques ou indésirables.
- ✓ Les réactions de chimie clic sont hautement régiosélectives et/ou stéréospécifiques, mais pas nécessairement énantiosélectives.
- ✓ Les réactions de chimie du clic sont caractérisées par une force motrice thermodynamique élevée généralement supérieure à 20 kcal.mol⁻¹.

- ✓ Les réactions de la chimie clic utilisent des réactifs facilement disponibles, tels que les oléfines et les alcynes, qui sont des produits courants du craquage du pétrole. Leurs liaisons multiples carbone-carbone en font des composants actifs pour ces réactions.

Les caractéristiques requises du processus selon les critères de Sharpless comprennent :

- ✓ Des réactions simples à réaliser dans des conditions douces et sont rarement affectées par l'eau et l'oxygène. La présence d'eau peut même accélérer la réaction.
- ✓ Des réactions qui génèrent des produits qui peuvent être purifiés simplement par cristallisation et distillation sans nécessiter de séparation chromatographique complexe.
- ✓ En général, la réaction de la chimie clic est un processus très sélectif qui permet la formation de liaisons covalentes stables sans produire de sous-produits indésirables. Ce processus peut prendre la forme d'une réaction de fusion ou d'une réaction de condensation, cette dernière produisant souvent de l'eau comme sous-produit.

La majorité des réactions de la chimie clic impliquent la formation de liaisons carbone-hétéroatome (principalement azote, oxygène, soufre), ce qui est différent de l'accent mis par la chimie organique sur la formation de liaisons carbone-carbone ces dernières années. Il a été reconnu très tôt que la chimie clic n'est pas limitée à un type de réaction spécifique, mais qu'elle représente un concept de synthèse qui est construit sur des trajectoires de réaction communes, plutôt que sur des mécanismes de réaction communs.

Jusqu'à présent, quatre grands types de réactions de chimie clic ont été développés [13] :

- Les cycloadditions d'espèces insaturées qui comprend en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et les réactions hétérocycliques de Diels-Alder.
- La chimie de substitution nucléophile, en particulier les réactions d'ouverture de cycle d'électrophiles hétérocycliques tendus tels que des petits composés d'époxy et aziridine.

- Les réactions de chimie-carbonyle de type non-aldol, telle que la formation d'urées, de thiourées, d'éthers d'oxime et d'hydrazones.
- La réaction d'addition des liaisons multiples carbone-carbone tel que l'oxydation comme l'époxydation, la dihydroxylation et l'aziridination et aussi les additions de Michael.

La réaction de cycloaddition azide alcyne (AAC) catalysée par le cuivre (I) dite CuAAC, paradigme de la chimie clic, satisfait à tous les critères stricts du concept de Sharpless [11]. Cette transformation chimique pertinente est simple à réaliser, modulaire et de large portée. Elle est très efficace, à haut rendement et régiospécifique, elle ne crée pas de sous-produits ou des sous-produits inoffensifs. La CuAAC nécessite les réactifs azides et alcynes facilement disponibles comme matières premières et un catalyseur sous forme de sels de cuivre qui est à la portée et elle est réalisée dans des solvants non toxiques, facilement éliminables.

Cette réaction entre dans la catégorie de la réaction clic idéale et est sans doute considérée comme ayant le plus grand nombre d'applications connues à ce jour. Contrairement à la cycloaddition non catalysée d'azides et d'alcynes de Huisgen qui donne lieu à un mélange de régioisomères 1,4- et 1,5-triazoles à température élevée, la CuAAC unit les azides organiques et les alcynes terminaux de manière régiosélective pour donner exclusivement les 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués dans des conditions comparativement très modérées. Le mécanisme réactionnel a été proposé en premier par Sharpless et Fokin [14-19].

La réaction de cycloaddition azide-alcyne a connu une évolution avec le temps. Après le développement initial de la réaction catalysée par Cu(I) (CuAAC), les chercheurs ont continué à explorer d'autres catalyseurs pour améliorer cette réaction. C'est ainsi que la réaction de cycloaddition azide-alcyne catalysée par Ru(II) dite (RuAAC) a été découverte [20]. La RuAAC est une autre découverte dans l'application de la chimie clic à la réaction de cycloaddition de Huisgen. Contrairement à la CuAAC, la RuAAC fournit le 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué régiospécifique en produit principal en tolérant une grande variété de groupes fonctionnels [20]. Le mécanisme réactionnel a été proposé par Fokin et ses collaborateurs pour la RuAAC [21].

La chimie clic est devenue l'un des outils les plus puissants pour la découverte de médicaments [22] et dans la biochimie [23]. Lorsque nous nous tournons vers la chimie des

glucides [24], la partie sucre peut être facilement dotée d'une fonctionnalité alcyne ou azide avec des protocoles de synthèse de routine qui permettent un accès facile aux dérivés fonctionnalisés via la réaction clic [24]. Cette approche pratique permet la synthèse rapide de glucides conjugués dans lesquels le cycle triazolyle hétérocyclique sert de maille pour joindre la fraction du glucide à une autre biomolécule [25,26].

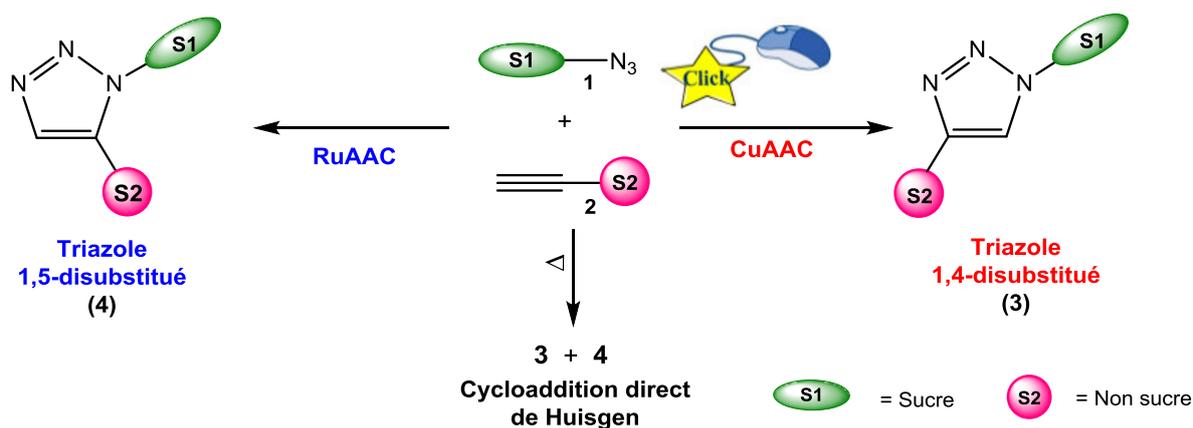


Figure 1. Régiosélectivité de la cycloaddition [3+2] azide dérivé de glucide avec alcyne sous différentes conditions réactionnelles.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en quatre chapitres :

- ✚ Le premier chapitre est une étude bibliographique donnant un aperçu sur la cycloaddition 1,3-dipolaire 32CA de Huisgen et l'évolution de la compréhension mécanistique de cette réaction. L'introduction de la catalyse et l'essor qu'a connu cette réaction avec le développement du concept de la chimie clic. Nous avons terminé le chapitre par un rappel des notions de la chimie des métaux de transition pour comprendre les mécanismes réactionnels de la 32CA catalysée par les complexes de cuivre et de ruthénium.
- ✚ Le deuxième chapitre est consacré aux méthodes de la chimie quantique (Méthodes ab initio, Post SCF et DFT) et une description succincte des bases d'orbitales atomiques avec l'accent sur la méthode LanL2DZ. Nous avons aussi présenté les différentes théories utilisées pour l'étude théorique de la réactivité, à savoir la TST, la DFT conceptuelle et les méthodes topologiques QTAIM et NCI.

✚ Le troisième chapitre est divisé en 3 parties :

Partie I consacrée à l'étude théorique du mécanisme de la réaction de cycloadditions 32CA non catalysée de l'azide dérivé de ribose avec un alcyne terminal.

Partie II consacrée à l'étude théorique détaillée de la même réaction catalysée par le Cu(I). Ainsi, le mécanisme CuAAC de Fokin est suivi pour définir les différentes étapes de cette version catalysée de la réaction de Huisgen.

Partie III consacrée à l'étude théorique sous RuAAC de la même réaction.

❖ Le quatrième chapitre est consacré à l'étude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le ruthénium(II) RuAAC du benzyl azide avec une série d'alcynes internes. Les deux types de la régiosélectivité exclusive de cette réaction ont été rationalisés par une étude structurale et par les méthodes de la DFT conceptuelle et topologique.

Références

- [1] (a) A. Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Wiley-Interscience: New York, NY, USA, (1984), ISBN: 047108364X; (b) K.B.G. Torssell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis; VCH, Weinheim, (1988), ISBN: 0895733048.
- [2] A. Padwa, W.H. Pearson, Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products; JohnWiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, (2002), ISBN: 9780471387268.
- [3] R. Huisgen, 1,3-dipolar cycloadditions. Proc. Chem. Soc. 33 (1961) 357
<https://doi.org/10.1039/PS9610000357>.
- [4] Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2 (1963) 633-696, <https://doi.org/10.1002/anie.196306331>.
- [5] R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2 (1963) 565, <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
- [6] (a) R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, NY, USA 1 (1984), ISBN:047108364X; (b) Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, Vol., (Eds.: A. Padwa, W.H. Pearson), John Wiley & Sons, NY, USA (2002).
- [7] a) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, Chem. Rev. 113 (2013) 4905, <https://doi.org/10.1021/cr200409f>; (b) P. Yadav, K. Lal, A. Kumar, Guru, S.K. Jaglan, S. Bhushan, S. Eur. J. Med. Chem. 126 (2017) 944, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.030>. (c) X. Xiong, Z. Tang, Z. Sun, X. Meng, S. Song, Z. Quan, Appl. Organomet. Chem. 32 (2018) 3946, <https://doi.org/10.1002/aoc.3946>; (d) M.N. Joy, Y.D. Bodke, S. Telkar, V.A. Bakulev, J. Mex. Chem. Soc. 64 (2020) 53, <https://doi.org/10.29356/jmcs.v64i1.1116>; (e) S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, CR. Kaiser, F.P.Jr. Silva, V.F. Ferreira, J Med Chem, 53 (2010) 2364, doi: 10.1021/jm901265h.
- [8] (a) R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, Chem. Ber. 98 (1965) 4014, doi: 10.1002/cber.19650981228; (b) R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, Chem. Ber. 100 (1967) 2494, doi: 10.1002/cber.19671000806; (c) R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloadditions Introduction, survey, mechanism. In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; A. Padwa, Ed.; Wiley: NY, USA (1984) pp 1-176, ISBN: 047108364X.
- [9] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed. 40 (2001) 2004, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5); Angew. Chem. 113 (2001) 2056, [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20010601\)113:11<2056::AID-ANGE2056>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20010601)113:11<2056::AID-ANGE2056>3.0.CO;2-W).
- [10] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem. 67 (2002) 3057, doi: 10.1021/jo011148j.
- [11] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, Angew. Chem., Int. Ed., 41 (2002) 2596, doi: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.

- [12] (a) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905, doi: [10.1021/cr200409f](https://doi.org/10.1021/cr200409f); (b) D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.* 71 (2017) 30, doi: [10.1016/j.bioorg.2017.01.010](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010).
- [13] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *Drug Discov. Today* 8 (2003) 1128 doi: [10.1016/s1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02933-7).
- [14] V.O. Rodionov, V.V. Fokin, M.G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 2210, doi: [10.1002/anie.200461496](https://doi.org/10.1002/anie.200461496).
- [15] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 210, doi: [10.1021/ja0471525](https://doi.org/10.1021/ja0471525).
- [16] B. F. Straub, *Chem. Commun.* (2007) 3868, doi: [10.1039/b706926j](https://doi.org/10.1039/b706926j).
- [17] M. Ahlquist, V.V. Fokin, *Organometallics* 26 (2007) 4389, doi: [10.1021/om700669v](https://doi.org/10.1021/om700669v).
- [18] J.E. Hein, V.V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 1302, doi: [10.1039/B904091A](https://doi.org/10.1039/B904091A).
- [19] B.T. Worrell, J.A. Malik, V.V. Fokin, *Science* 340 (2013) 457, doi: [10.1126/science.1229506](https://doi.org/10.1126/science.1229506).
- [20] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I. D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 15998, doi: [10.1021/ja054114s](https://doi.org/10.1021/ja054114s).
- [21] 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, doi: [10.1021/ja0749993](https://doi.org/10.1021/ja0749993).
- [22] (a) A. Rani, G. Singh, A. Singh, U. Maqbool, G. Kaur, G. Singh, *RSC Adv.* 10 (2020) 5610, doi: [10.1039/c9ra09510a](https://doi.org/10.1039/c9ra09510a); (b) V.S. Wills, J.I. Metzger, C. Allen, M.L. Varney, D.F. Wiemerand, S.A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 2437, doi: [10.1016/j.bmc.2017.02.066](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.066); (c) R.K. Thatipamula, S. Narsimha, K. Battula, V.R. Chary, E. Mamidala, N.V. Reddy, *J. Saudi Chem. Soc.* 21 (2017) 795, doi: [10.1016/j.jscs.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.12.001); (d) C.L. Su, C.L. Tseng, C. Ramesh, H.S. Liu, C.Y.F. Huangand, C.F. Yao, *Eur. J. Med. Chem.* 132 (2017) 90, doi: [10.1016/j.ejmech.2017.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.034).
- [23] (a) M. Allam, A.K.D. Bhavani, A. Mudiraj, N. Ranjan, M. Thippana, P.P. Babu, *Eur. J. Med. Chem.* 156 (2018) 43, doi: [10.1016/j.ejmech.2018.06.055](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.055); (b) V.D. da Silva, B.M. de Faria, E. Colombo, L. Ascari, G.P.A. Freitas, L.S. Flores, Y. Cordeiro, L. Romaoand, C.D. Buarque, *Bioorg. Chem.* 83 (2019) 87, doi: [10.1016/j.bioorg.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.003); (c) B. Mistry, R.V. Patel, Y.S. Keum, *Arab. J. Chem.* 10 (2017) 157, doi: [10.1016/j.arabjc.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.10.004); (d) G. Wu, W.A. Zalloum, M.E. Meuser, L. Jing, D. Kang, C.H. Chen, Y. Tian, F. Zhang, S. Cocklin, K.H. Lee, X. Liu, P. Zhan, *Eur. J. Med. Chem.* 158 (2018) 478, doi: [10.1016/j.ejmech.2018.09.029](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.029).
- [24] A. Bertho. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 63 (1930) 836, doi: [10.1002/cber.19300630415](https://doi.org/10.1002/cber.19300630415).
- [25] S. Brase, K. Banert, *Organic azides: syntheses and applications*, Wiley, Chichester (2010) H.S.G. Beckmann, V. Wittmann, *Azides in Carbohydrate Chemistry*, pp. 469-490, ISBN: 978-0-470-51998-1.
- [26] S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E S. Lima, C.R. Kaiser, F.P. Silva, Jr., V.F. Ferreira, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2364, doi: [10.1021/jm901265h](https://doi.org/10.1021/jm901265h).

Chapitre I

Généralités sur la Click Chemistry

Introduction

La synthèse des hétérocycles est l'une des parties les plus importantes en chimie organique, puisque ces composés sont souvent des pièces maîtresses qu'on trouve dans la structure des molécules naturelles d'intérêt biologique [1]. Parmi ces hétérocycles, on trouve les triazoles qui sont des molécules à cinq chaînons, comportant trois atomes d'azotes. Ils sont aromatiques et font partie des cycles riches en électrons [1]. En plus, selon la position des atomes d'azote, on distingue les 1,2,4-triazoles et les 1,2,3-triazoles (Figure 1).

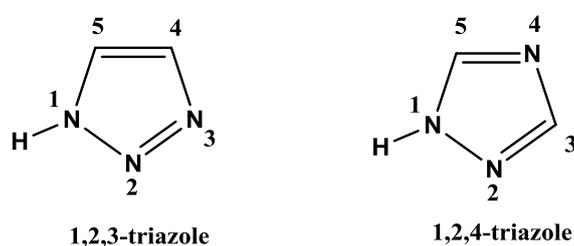


Figure 1. Structure 1,2,3- et 1,2,4 triazole

Les composés comprenant la fonction 1,2,3-triazole représentent l'une des classes d'hétérocycles les plus polyvalentes en raison de leurs nombreuses applications en tant qu'agents pharmaceutiques, agrochimiques et polymères [2]. C'est pourquoi la synthèse de ces composés est cruciale. Ainsi, parmi les différentes méthodes de synthèse rapportées dans la littérature, la plus réputée et la plus largement utilisée est la cycloaddition 1,3-dipolaire entre les azides et les alcynes, qui génère la formation d'un cycle 1,2,3-triazole avec une efficacité remarquable [3].

La cycloaddition 1,3-dipolaire permet d'obtenir de manière rapide et reproductible avec des rendements élevés, 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 1,3-dipolaire est en réalité connue depuis plus d'un siècle [3]. Elle a été découverte initialement par Michael en 1893 [4] puis étudiée plus en détail par Huisgen à partir de 1963 [5]. Les travaux précurseurs de Huisgen suivis par les développements indépendants de Meldal, de Sharpless et de Fokin de la synthèse en "Click Chemistry", ont permis des recherches approfondies sur la molécule de 1,2,3 triazole [6,7].

I. Concept de la chimie clic

La chimie clic est un concept moderne et original introduit pour la première fois en 2001 par le groupe de chercheurs H. Kolb, M.G. Finn et K.B. Sharpless [8]. Cette approche novatrice repose sur la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, qui permet la formation de triazoles à partir d'alcynes et d'azotures [9]. Cette réaction a été la première à être considérée comme un exemple de la chimie clic. Les azotures et les alcynes faisant partie des espèces les plus énergétiques connus sont également parmi les groupes fonctionnels les moins réactifs en chimie organique. Cette stabilité, "d'origine purement cinétique", est responsable de la nature lente de la réaction de cycloaddition et de l'inertie de ces groupes fonctionnels vis-à-vis des molécules biologiques et des conditions de réaction à l'intérieur des systèmes vivants.

La découverte de l'accélération spectaculaire de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (32CA) de l'azoture avec l'alcyne terminal sous la catalyse du cuivre(I) a redéfini le concept de la réaction parfaite. Cette réaction a été réalisée pour la première fois par les deux groupes de chercheurs indépendants, Meldal et al. [6] (voir Schéma 1a) et Sharpless et al. [7] (Schéma 1b) ce qui a permis l'émergence de ce nouvel axe de la synthèse organique.

L'introduction des sels de cuivre comme catalyseur a conduit à une amélioration majeure de la vitesse et la régiosélectivité de la réaction. Les conditions réactionnelles douces, les rendements élevés et la formation du seul régioisomère 1,4- du 1,2,3-triazole ont été déterminants pour ce grand succès [7]. Dès lors, la version catalysée par le cuivre(I) de la réaction 32CA de Huisgen a été et classée comme une réaction de clic.

La *Click Chemistry*, telle que initiée par Sharpless est un processus qui a pour but de générer rapidement et efficacement une large gamme de composés chimiques à partir de petites unités organiques [8]. La plupart des réactions de clic impliquent la formation de la liaison carbone-hétéroatome, principalement l'oxygène l'azote et le soufre. Ainsi, la capacité de former des liaisons covalentes biocompatibles a donné un élan à la pharmacomodulation dans la synthèse de nouveaux principes actifs [10]. Ainsi le domaine d'applicabilité de la chimie clic a connu un essor considérable dans les domaines de la chimie thérapeutique [11], la biochimie [12], la chimie macrocyclique [13] et les sciences des matériaux [14].

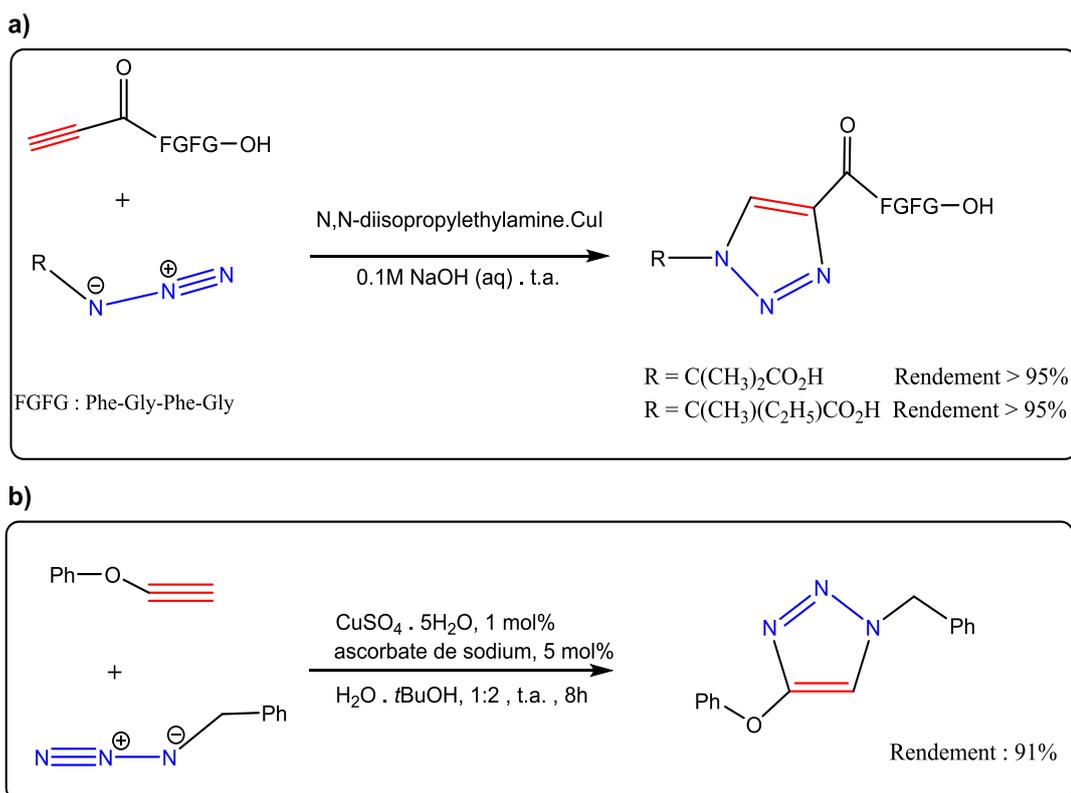


Schéma 1 : Les premières réactions de chimie clic introduites par Meldal et Sharpless de cycloaddition 32CA entre azoture et alcyne vrai.

I.1. Conditions d'une réaction dite chimie clic

Selon Sharpless [15], pour qu'une réaction soit apparentée à la Click Chemistry, elle doit répondre à certain nombre de critères et de conditions.

Cette réaction clic doit être :

- Modulaire avec un large champ d'application.
- Efficace et donne des rendements élevés.
- Propre et ne génère que des sous-produits inoffensifs.
- Stéréospécifique.
- Réactifs facilement disponibles.
- Sans solvant ou nécessitant un solvant bénin.
- Nécessite des techniques simples de purification.

En général, les réactions clic sont des réactions de synthèse efficaces et sélectives qui permettent de produire rapidement des molécules complexes avec un haut rendement. Plusieurs réactions chimiques ont été identifiées comme étant réactions de clic, bien qu'en pratique les exigences pour être classées ont été un défi majeur [16].

I.2. Classification des réactions de chimie clic

Selon Sharpless [15], la notion de chimie "clic" englobe plusieurs familles de transformations chimiques dont les principales sont :

- Réactions de cycloaddition : spécialement les cycloadditions de Huisgen [17]. Cette réaction implique la cycloaddition entre un azide et un alcyne pour former un 1,2,3-triazole, une structure souvent utilisée dans la conception de médicaments et de matériaux avancés.
- Réactions hétéro-Diels-Alder [18]. Cette réaction implique la cycloaddition d'un alcène et d'un diénophile hétérocyclique pour former un nouveau cycle à six chaînons.
- Réaction de type non-aldol faisant intervenir la fonction carbonyle à l'exemple de la réaction de formation d'urée et de thio-urée. Cette transformation implique la réaction d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate avec un composé ayant une fonction amine ou thiol pour former respectivement une urée ou une thio-urée.
- Réaction nucléophile d'ouverture de cycle qui est une réaction chimique où un composé cyclique réagit avec un nucléophile pour former un composé linéaire. Les électrophiles hétérocycliques tendus, tels que les époxydes, les aziridines, les sulfates cycliques, les sulfamidates cycliques, les ions aziridinium et les ions épisulfonium sont des exemples de composés cycliques qui peuvent subir une telle réaction [8].
- Addition sur les liaisons multiples carbone-carbone : Réactions d'oxydation telles que les réactions d'époxydation [19], la dihydroxylation [20], l'arizidation [21] et les additions d'halogénure de nitrolyse et de sulfényle [22] et certaines réactions d'addition de Michael.

Les réactions clic sont toutes très utiles en chimie organique pour la synthèse de composés organiques complexes et fonctionnels (Schéma 2). Elles trouvent aussi une large application en chimie médicinale pour la synthèse de médicaments, la conception de sondes

fluorescentes et la bioconjugaison de biomolécules telles que les protéines et les anticorps. Elles sont également utilisées dans la synthèse de matériaux avancés tels que les polymères conducteurs et les hydrogels.

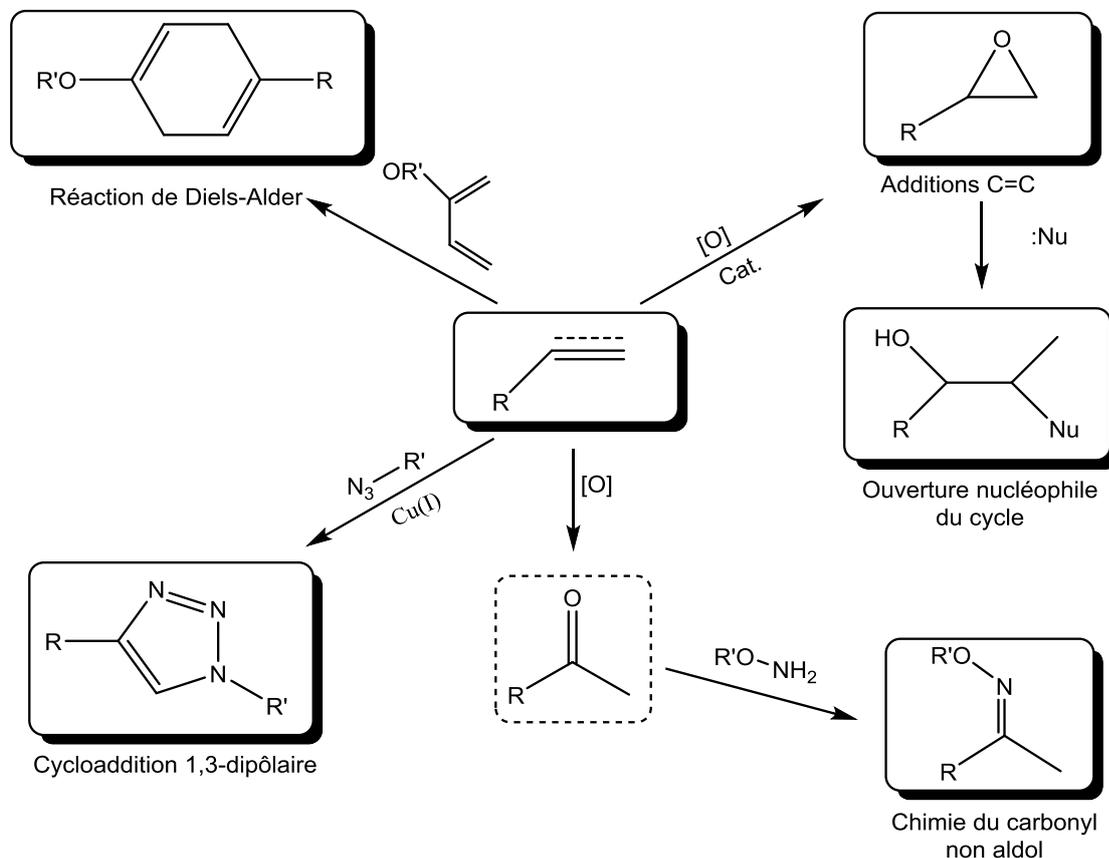


Schéma 2 : Classifications générales de la chimie clic

II. Réactions de cycloaddition [3+2]

La réaction de cycloaddition est une réaction chimique au cours de laquelle deux systèmes se combinent pour former un adduit cyclique stable. Dans cette classe de réactions sous contrôle thermique, deux liaisons sigma se forment entre les extrémités des systèmes sans élimination d'aucun segment et se produisent souvent via un mécanisme en une seule étape [23]. Ces réactions se sont avérées être un puissant outil dans la synthèse de systèmes cycliques simples ou hétérocycliques de tailles différentes. Parmi les réactions de cycloaddition les plus courantes on distingue la cycloaddition [3+2] (32CA) connue sous le nom de cycloaddition 1,3-dipolaire, conduisant en particulier à des hétérocycles à cinq chaînons [24].

La cycloaddition 32CA implique une réaction d'un dipôle-1,3 et un dipôlarophile construisant divers cycles à cinq membres tels que les triazoles, isoxazoles, tétrazoles, etc. [25]. Michael et al. [26] ont rapporté en 1893, pour la première fois la réaction de cycloaddition azide-acétyle par voie non catalytique. Cette réaction, qui connaît actuellement une avancée remarquable, a cependant été reconnue et bien établie dans les années 1960, principalement via les résultats obtenus et rapportés par Rolf Huisgen [27]. Ainsi le concept des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire est aujourd'hui reconnue comme des réactions de cycloaddition de Huisgen après les travaux monumentaux, rapportés par Huisgen et al. [28].

Par analogie avec la réaction de Diels-Alder, le 1,3-dipôle réagit comme un système $4\bar{e}\pi$ avec un dipôlarophile délivrant $2\bar{e}\pi$ dans une $[3+2]$ cycloaddition pour produire un cycloadduit à cinq chaînons (Schéma 3). Les 1,3-dipôles peuvent être décrits par des formules d'octets avec une charge positive sur l'atome central ou les deux formules sextets avec un centre neutre ce qui explique le nom 1,3-dipôle pour ces composés [29]. Rétrospectivement, Huisgen n'était pas d'accord du choix de l'appellation 1,3-dipôle, car il peut provoquer des malentendus. En effet, ce nom pourrait impliquer un moment dipolaire élevé pour ces composés, ce qui n'est pas le cas pour de nombreux 1,3-dipôles [30]. Les quatre formules représentées dans le schéma 3, expliquent le caractère ambivalent des 1,3-dipôles avec des propriétés nucléophiles et électrophiles.

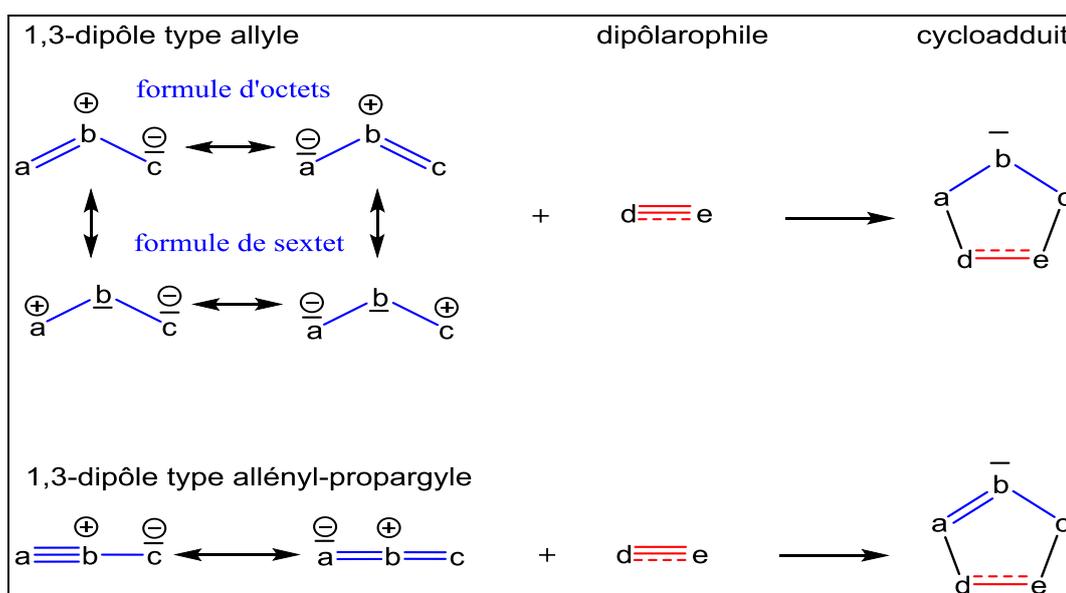


Schéma 3. Cycloadditions $[3+2]$ du 1,3-dipôle avec dipôlarophile conduisant à des hétérocycles à cinq membres.

Huisgen et al. [31] ont subdivisé les 1,3-dipôles en deux classes. Les 1,3-dipôles de type hétéroallyle ou l'atome central peut être l'azote ou l'oxygène et de type allényl-propargyle ou seul l'azote est possible. Ces systèmes réagissent avec une variété de systèmes à double ou triple liaison pour fournir des cycloadduits à cinq chaînons sous neutralisation des charges formelles. La reconnaissance des caractéristiques réactionnelles communes et leur expansion systématique ont fait de la réaction de Huisgen d'une grande importance dans la synthèse de composés hétérocycliques [25].

II.1. Évolution de l'étude mécanistique des réactions 32CA

L'intérêt croissant du domaine de recherche des réactions de cycloaddition 32CA s'est accompagnée par des études théoriques des aspects mécanistiques régissant la réactivité et la sélectivité des 1,3-dipôles. Dans les années 1960, deux modèles différents ont été proposés par Huisgen [32] et Firestone [33].

Huisgen a proposé que trois mécanismes étaient possibles et rationnels (schéma 4) :

- 1- L'extrémité positive du dipôle peut initier la liaison et le pôle négatif compléterait ensuite l'addition. Le mécanisme suggéré s'effectue via un 1,3-dipôle de formule octet.
- 2- Le centre négatif peut être fixé en premier puis suivi par la fixation de l'extrémité positive. Ainsi la formule octet du dipôle explique ce mécanisme.
- 3- Les deux extrémités chargées peuvent être fixées en même temps, considéré comme étant un mécanisme concerté qui s'effectue via une formule sextet du 1,3-dipôle.

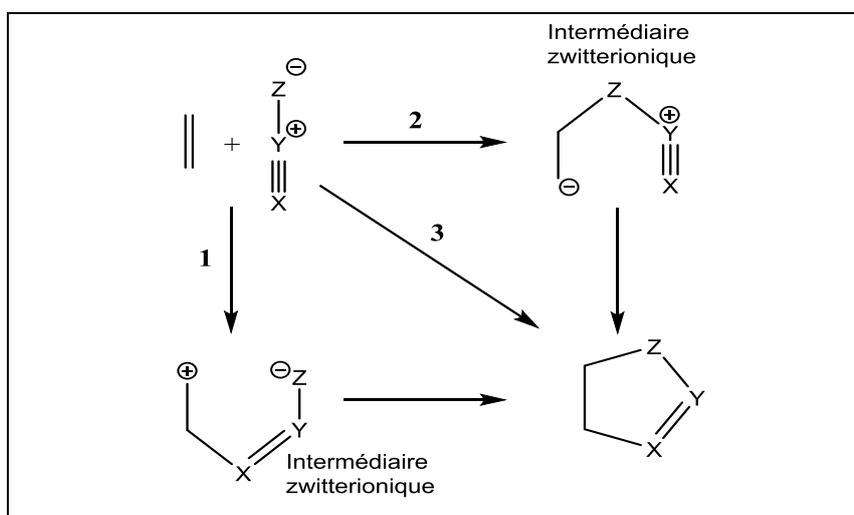


Schéma 4 : Les trois mécanismes possibles de la 32CA proposés par Huisgen.

D'autre part, Firestone [33] a proposé un mécanisme alternatif en 1968, basé sur plusieurs incohérences expérimentales avec les suggestions mécanistiques de Huisgen. Ce mécanisme s'effectue en deux étapes via la formation d'un intermédiaire diradicalaire (Schéma 5). Firestone soutient toujours le mécanisme diradical par étapes [34] après plusieurs preuves expérimentales de l'existence d'espèces diradicales le long du chemin réactionnel de plusieurs réactions 32CA.

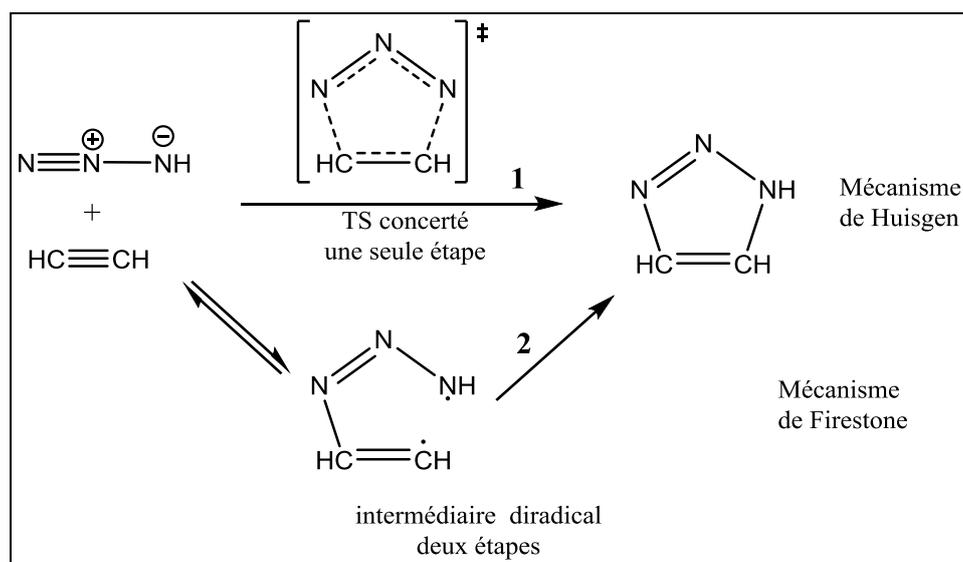


Schéma 5 : Mécanismes proposés par Huisgen (1) et Firestone (2) de la réaction 32CA.

Vingt ans plus tard, en 1986 Huisgen a rapporté la première réaction 32CA en deux étapes, pour laquelle il a émis l'hypothèse d'un mécanisme zwitterionique à deux étapes [35].

II.2. Étude mécanistique des réaction 32CA basée sur la théorie FMO

La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) proposé par Fukui [36,37] en 1964, a été appliquée dans l'étude du mécanisme réactionnel régissant la réaction 32CA. Cette théorie établit que l'interaction stabilisante la plus favorable qui prédit la réactivité aura lieu entre l'appariement HOMO-LUMO plus énergétiquement adapté des deux réactifs.

En 1972, Sustmann et al. ont effectué, pour la première fois, une étude du mécanisme des réactions 32CA en se basant sur la théorie FMO [38].

Sustmann a conclu ses travaux par la classification des réactions 32CA en trois types [39] :

- Type I** : L'interaction FMO dominante s'effectue entre l'HOMO du 1,3-dipôle et l'orbitale LUMO de l'éthylène. Interaction dite demande normale d'électrons.
- Type II** : Les énergies FMO du 1,3-dipôle et du dérivé de l'éthylène sont similaires. Dans ce cas les deux interactions doivent être prises en compte.
- Type III** : L'interaction FMO dominante est celle de l'orbitale LUMO du 1,3-dipôle et l'HOMO du dérivé de l'éthylène. Ce type de cycloaddition est appelé aussi demande inverse d'électrons.

En 1973, Houk a effectué de sa part une étude FMO sur une série de réaction 32CA, afin de rationaliser et prédire la régiosélectivité [40]. Il a renommé respectivement les trois types de Sustmann en réactions contrôlées par HO, HO-LU et LU (Figure 2).

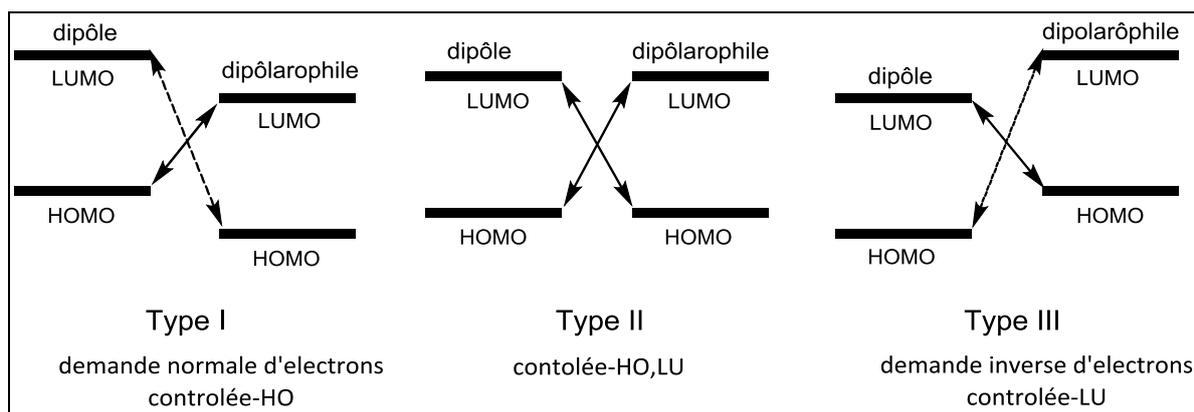


Figure 2. Classification de Sustmann et nomenclature de Houk des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Sur la base des calculs des énergies et des coefficients FMO, Houk a fourni une explication qualitative des phénomènes de réactivité et de régiosélectivité différentielle [41].

A noter que, Sustmann a avancé que les molécules sont plus que des HOMO et des LUMO pour chercher d'expliquer la réactivité par un modèle unifié. Par conséquent, Il ne faut pas essayer d'adapter ce modèle sur la base d'un traitement simpliste à un électron de type Huckel [42].

II.3. Études mécanistiques des réactions 32CA basées sur la théorie TST

Dans les années 1970 [43], les chimistes ont commencé les premières optimisations de la géométrie des états de transition (TS) basés sur les méthodes de la chimie quantique. Cela a permis les premières études des mécanismes réactionnels basés sur la théorie de l'état de transition (TST).

En 1976 [44], Poppinger et al. ont réalisé une étude *ab initio* de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'acide fulminique HCNO avec l'acétylène, l'éthylène, l'éthylamine et le propynitrile. Les calculs ont indiqué que ces réactions suivent des processus concertés en une seule étape. En outre, des calculs semi-empiriques MNDO effectués par Dewar et al. [45] prédisaient une cycloaddition qui passe par une structure de transition de conformation péricyclique formant un diradical. Des calculs *ab initio* ultérieurs menés par Komornivki et al. [46], ont confirmé le mécanisme concerté de la cycloaddition 32CA avec un processus supposé asynchrone. Cependant les calculs MCSCF (Multi-configurational self-consistent field) combinée avec la méthode CI de Hiberty et al. [47] de la cycloaddition de l'acide fulminique avec l'acétylène ont soutenu le mécanisme de Firestone qui passe par la formation d'un intermédiaire diradicalaire. Ces études ont été suivies par McDougall et al. [48] dont les calculs MCSCF ont montré que le mécanisme concerté était favorisé. Ces études ont été suivies par Hiberty et al. en 1982 [49] qui a soutenu le mécanisme en deux étapes de Firestone avec des calculs MCSCF combinés avec CI.

II.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire (13DC) vers [3+2] cycloaddition 32CA

Contrairement aux 1,3-diènes participant aux réactions Diels-Alder, qui ont une structure électronique commune, les TAC (composés à trois atomes) ont des structures électroniques différentes, qui, dans de nombreux cas, ne peuvent être représentées ni par une structure de Lewis unique ni par un hybride de résonance. En 2019, Domingo et al. [50] a réalisé une étude de la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) des réactions de cycloaddition [3+2] de TAC représentatifs ce qui lui a permis de caractériser au moins quatre types de structures électroniques et de réactivités. Cette découverte permet une compréhension moderne et solide de ces réactions organiques pertinentes basées sur l'analyse de la densité électronique.

Une très bonne corrélation entre la structure électronique des TAC et leur réactivité est établie. Ainsi, en fonction de la structure électronique des TAC ; pseudodiradicaux, pseudoradicaux, zwitterioniques et carbénoïdes, les réactions 32CA ont été classées en réactions de type pdr-, pmr-, zw- et cb [51].

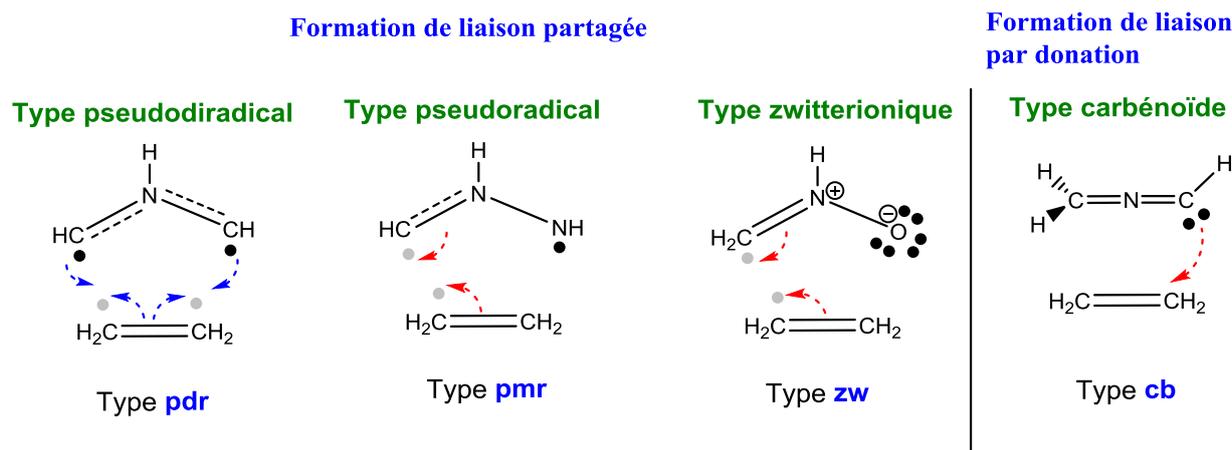


Figure 3. Changements de liaison associés à la formation des nouvelles liaisons simples CC le long des quatre types de réactions 32CA non polaires.

Cette rationalisation MEDT des réactions 32CA permet de démêler la longue controverse entre les propositions mécanistes de Huisgen [27] et de Firestone [32]. En ce qui concerne la structure électronique des TAC, l'analyse de la distribution de la densité électronique révèle que le schéma de liaison dans les TAC zwitterioniques correspondrait aux structures de Lewis à résonance octuple proposées par Huisgen, [27] tandis que les TAC pseudodiradicaux correspondraient à la structure de Lewis diradicalaire proposée par Firestone [33]. Ce qui a permis d'exclure la classification de ces réactions de cycloaddition comme réactions péricycliques se déroulant par l'intermédiaire de réactions aromatiques concertées.

II.5. Cycloaddition [3+2] : Cas particulier des azides avec alcynes

La réaction la plus populaire de la cycloaddition non catalysée est sans doute la réaction 1,3-dipolaire de Huisgen réalisée entre les dérivés azotures et les alcynes, conduisant à la synthèse des 1,2,3-triazoles (Schéma 6) [9].

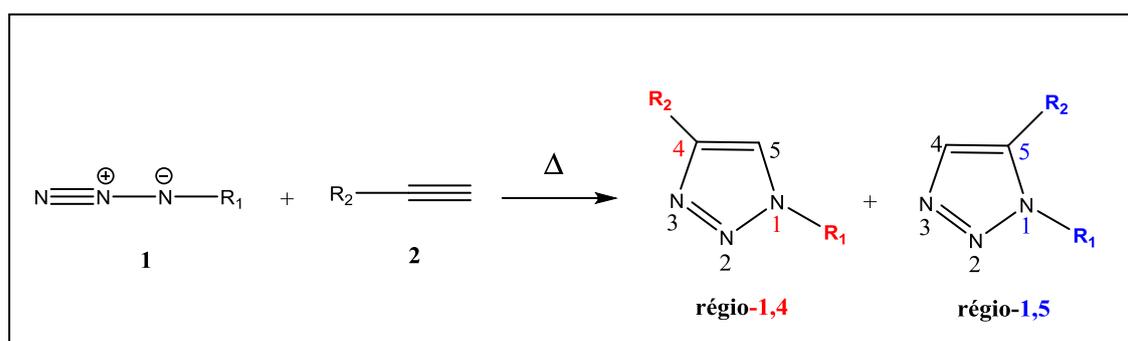


Schéma 6 : Cycloaddition 32CA d'un azoture et un alcyne terminal par voie thermique.

La 32CA d'un azoture (1) et un alcyne terminal (2) est initialement rapportée par Michael la fin du 19^{ème} siècle étant synthétisé le premier 1,2,3-triazole à partir du phényl-azide et l'acétylène dicarboxylate [52]. Cette réaction a été par la suite étudiée et décrite en détail par R. Huisgen à partir de 1963 [53]. Les produits triazoles de cette réaction sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons qui contiennent trois atomes d'azote. Ce sont des composés aromatiques très stables avec une structure ayant la possibilité de former des interactions π - π . La cycloaddition 32CA par voie thermique est une réaction non régiosélective conduisant à un mélange de 1,4- et 1,5-régioisomère. Ainsi, la réaction est cinétiquement lente et se fait à de hautes températures. Le cycloadduit formé après couplage des deux réactifs alcyne et azoture est nommé 1,2,3-triazole substitué.

Bien que la cycloaddition thermique de Huisgen a ouvert l'accès direct et efficace à la synthèse des composés hétérocycliques, l'intérêt biologique est resté limité. Notamment par l'absence de la régiosélectivité et les conditions réactionnelles drastiques de température et pression inadaptées à la synthèse biologique [54]. Les recherches de réactions chimiques générales, modulables et efficaces ont fait la priorité de la communauté des chimistes organiciens. En effet, la cycloaddition est apparue comme un type de réaction attrayant, aujourd'hui largement représenté dans la chimie clic. Ce concept a été développé par Sharpless et al. [8].

III. Chimie des métaux de transition

III.I Complexe de coordination

III.1.1. Métaux de transition

La chimie particulière des métaux de transition dite de coordination concerne la chimie liée à la partie des métaux de transition du tableau périodique. Ces éléments sont caractérisés par leurs sous-couches *d* insaturées qui peuvent accueillir plusieurs électrons. Ils peuvent donc se lier à des différents ligands qui possèdent des électrons disponibles ou des doublets d'électrons libres pour former de nouvelles molécules dites complexes de coordination [55-59].

Tableau1 : Bloc des métaux de transition dans le tableau périodique.

1A	2A	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
Cs	Ra	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

Suivant le classement du tableau périodique, pour compter les électrons des métaux de transition qui commencent à la période 4 il faut compter les 2 électrons du groupe principal K et Ca de la famille 1A et 2A et ajouter un électron pour chaque élément du groupe de 3 à 12. Les métaux de transition chercheront à atteindre la configuration électronique stable du gaz rare de la fin de la période (Krypton pour la période 4). Ainsi, un complexe de coordination est formé à partir de l'assemblage polyatomique formé du centre métallique autour duquel des atomes ions ou molécules sont liées par coordination [60].

Les métaux de transition forment des complexes intéressants car leurs couches de valence peuvent contenir plus d'électrons que celles des éléments du groupe principal, ce qui leur permet de se lier à des ligands ayant un grand nombre d'électrons disponibles, comme le cyclopentadiényle Cp, ou à une variété de ligands ayant des paires d'électrons libres disponibles [61].

III.1.2. Ligands

Les ligands (coordinats) sont des atomes ou des molécules qui entourent l'atome métallique central [62]. Ces entités sont connectées au centre métallique par une liaison chimique.

Les ligands peuvent être :

- Des ligands constitués d'un seul atome à l'exemple des ions halogénures : Cl^- , Br^- , I^- .
- Des ligands moléculaires neutres comme CO, NO, NH_3 ou H_2O .
- Des ions moléculaires :
 - organiques : acétate CH_3COO^- , cyano CN^- .
 - minéraux : phosphate PO_4^{3-} , thiosulfate S_2O_3^- .

Les ligands jouent un rôle très important dans la chimie de coordination, depuis qu'ils peuvent provoquer des changements dans les propriétés chimiques et physiques des complexes des métaux de transitions [63]. Ils interagissent avec le métal par leurs orbitales moléculaires (OM) frontières. Ils peuvent être divisés en deux catégories selon le type de liaison formée avec le métal de transition [64].

III.1.3. Types de liaisons

a) Liaison bicentrique

Liaison σ donneur

Certains ligands peuvent établir une liaison bicentrique de type σ , provenant essentiellement de l'interaction entre le métal (M) et une paire libre du ligand (L), ces ligands sont des bases de Lewis. Lorsque cette interaction est seule présente, ces ligands sont purement σ donneurs à l'exemple des ligands NR_3 , PR_3 , OR_2 et les complexes avec des ligands η^1 -allyles tel que $\text{CpFe}(\text{CO})_2(\eta^1\text{-C}_3\text{H}_5)$ (classés comme de ligand de type X) dans lequel le groupe méthylène est attaché au centre Fe [65] (Schéma 7).

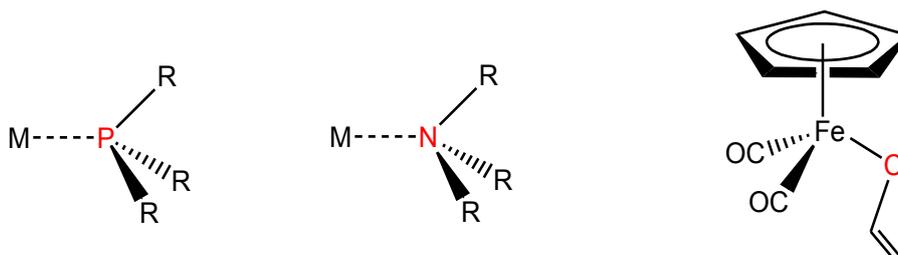


Schéma 7. Ligands bicentriques M-L de type σ donneur

✚ Liaison σ donneurs et π donneurs

Les liaisons M-H et M-R (R= alkyle) peuvent être décrites selon M^+H^- et M^+R^- , ce qui revient à attribuer les deux électrons de la liaison à l'élément le plus électronégatif. Les ligands tel que H_2O , H_2S , OH^- , SR^- , Cl^- , Br^- et I^- ont une ou deux orbitales de symétrie π occupées, ce sont des paires d'électrons libres d'atomes électronégatifs, qui présentent avec les orbitales d des différences d'énergie assez grandes, avec un recouvrement latéral assez faible. Ces ligands sont σ donneurs et π donneurs.

✚ Liaison σ donneur et π accepteur

Certains ligands présentent des orbitales de symétrie p vacantes à basse énergie, tel ${}^-\text{CH}_2^+$ (carbène), CO , CN^- et NO (ou NO^+ , isoélectronique de CO). Ces trois derniers possèdent également des orbitales p occupées à basse énergie, ces ligands sont σ donneurs et π accepteurs.

b) Liaison polycentrique

Il existe des ligands qui interagissent par des électrons (souvent π) délocalisés sur deux ou plusieurs atomes. Dans ce cas la liaison métal-ligand est dite polycentrique (polydenté), plusieurs atomes du ligand étant liés au métal. Le nombre d'atomes impliqués par une liaison avec le métal est désigné par l'hapticité (η^n). Les principaux ligands de ce type sont l'éthylène, le butadiène, le cyclopentadiényle, le benzène et les allyles. Le système allylique, peut former une liaison σ avec un seul carbone (η^1) ou former un complexe π avec les orbitales p des trois atomes de carbone (η^3). Si le complexe π est fait à partir d'un cation allyle, le ligand a deux électrons (η^2) ou quatre électrons s'il est fait à partir d'un anion allyle (η^4) [64] (Schéma 8).

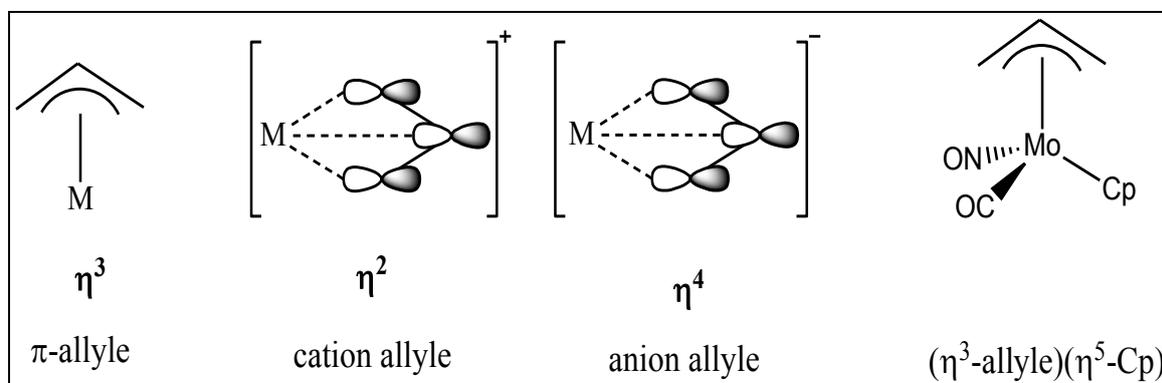


Schéma 8. Liaison polycentrique de ligands type allyle.

III.1.4. Types de ligands

La majorité des ligands sont des bases de Lewis, ce qui les rend neutres ou anioniques, les ligands cationiques sont très rares [66]. Il existe deux types de ligands, selon la convention pour laquelle tous les ligands sont considérés comme neutres. Tout d'abord, il existe des ligands qui ajoutent une ou plusieurs paires d'électrons aux métaux [67]; ce sont des ligands pairs et ils sont désignés par L ou L_n , n indiquant le nombre de paires d'électrons données au métal.

Les ligands de type radical, qui transfèrent un électron ou un nombre impair d'électrons vers le métal, sont nommés X (un électron) ou XL_n (nombre impair d'électrons). Comme la liaison métal-ligand est de type donneur-accepteur, les ligands L ou L_n n'acceptent pas les électrons de valence du métal pour former la liaison métal-ligand. La liaison métal-ligand pour les ligands X ou XL_n , en revanche, nécessite un électron de valence du métal. Par conséquent, la liaison M-X ressemble à une liaison covalente organique, dans la mesure où chaque partenaire apporte un électron pour former la paire d'électrons de la liaison. Les carbènes triplets (CR_2), oxo (oxène, O) et nitrido (NR) sont des biradicaux qui forment une double liaison avec le métal et sont donc classés comme des ligands X_2 , tandis que les carbènes singulets donnent au métal une paire d'électrons et sont classés comme des ligands L [68,69]. Les différents types de ligands en fonction de leur nombre d'électrons mis en jeu sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Classification des Ligands en fonction de leur nombre d'électrons.

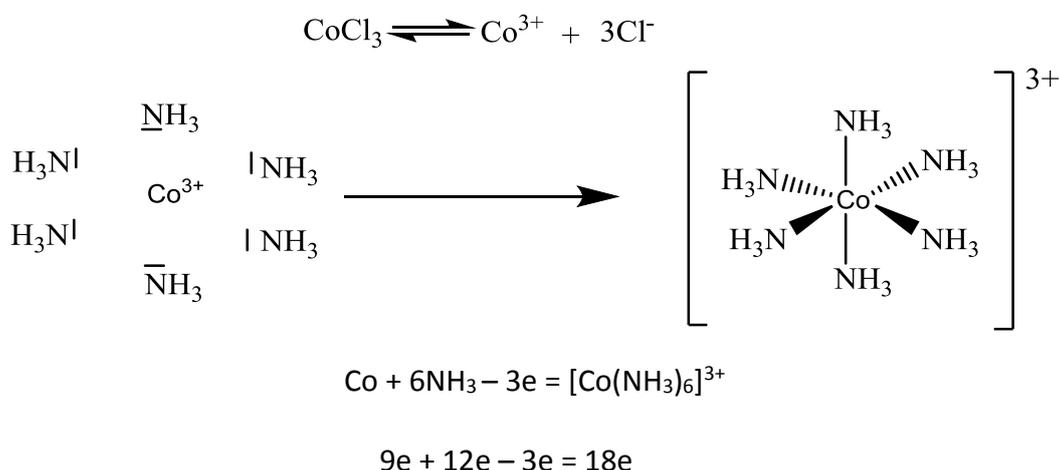
Nbre d' e^-	Type de ligand	Famille
1	X	- H, CH_3 , halogènes, - η^1 -Allyle - NO
2	X_2 L	- Oxo (=O), Carbene ($\bar{\cdot}CH_2$), Amido (=NR), Peroxide(-O-O-), CO_2 , CS_2 - donneur doublet libre (CO, NH_3 , H_2O ...), donneur liaison π (C_2H_4), donneur liaison σ (H_2), PPh ₃
3	X_3 LX	- ligand trivalent $\equiv CR$, $\equiv N$, $\equiv P$ - η^3 -Allyle ($CH_2-CH-CH_2$),
4	L_2 LX_2	- η^4 -Butadiene - (=O, =NR) quand le métal est déficient en électrons (<18e)
5	L_2X LX_3	- η^5 -Cp - $\equiv N$, $\equiv P$ quand le métal est déficient en électrons (<18e)
6	L_3 L_2X_2	- η^6 -Benzene - Les ligands N_4
7	L_3X	- Cycloheptatriényl C_7H_7

III.1.5. Règle des 18 électrons

Tout comme la règle classique de l'octet, en chimie de coordination elle est remplacée par la règle des 18 électrons. Pour chercher l'état de saturation l'élément métallique de transition devrait compléter les neuf orbitales atomiques correspondants aux sous-couches 3d, 4s et 4p, ce qui fait $10 + 2 + 6 = 18$ électrons [70].

La règle des 18 électrons a été introduite par Sidgwick et al. [70] pour expliquer la stabilité de certains complexes de coordination. Elle détermine la capacité du métal de transition à faire des liaisons avec les différents ligands qui l'entourent. Cette règle stipule que les complexes stables avec de faibles états d'oxydation des ions métalliques doivent avoir 18 électrons de liaison autour du centre métallique. La règle des 18 électrons est soutenue par la théorie des orbitales moléculaire [71]. C'est une loi importante dans la chimie de coordination moderne mais le nombre réduit des complexes à faible degré d'oxydation a réduit son application à grande échelle [72,73].

Exemple de coordination obéissant à la règle des 18 électrons



Les complexes dont la structure électronique comporte 18 électrons présentent une grande stabilité. C'est le cas par exemple des complexes métal-hydrures et métal-carbonyles, qui constituent la plus grande famille. Cependant, certains complexes stables n'ont pas un nombre d'électrons égal à 18, à l'exemple de : $\text{Pt}(\text{PCy}_3)_2$, 14 \bar{e} ; $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ ($\text{M} = \text{V}$, 15 \bar{e} ; Cr ,

16 \bar{e} ; Mn, 17 \bar{e}) ; CoCp₂, 19 \bar{e} ; et NiCp₂, 20 \bar{e} . Pour la règle du 18 \bar{e} soit utile, il serait impératif d'être en mesure de prévoir quand elle sera suivie [74].

Dans le cas des ligands stériquement petits et à champ fort à l'exemple des ligands H et CO, cette règle fonctionne mieux pour eux. En raison de leur petite taille, il faut en lier autant que nécessaire pour obtenir 18 \bar{e} . La plupart des complexes contenant un mélange de carbonyles, d'hydrocarbures, de carbènes et d'hydrures ont une structure électronique à 18 électrons. Ces ligands à champ élevé conduisent à la formation des complexes massifs (sandwich) et sont plus stables que les autres. Si l'on considère la première période des éléments de transition quand les orbitales 3d, 4s et 4p ont des énergies voisines, toutes ces orbitales peuvent conduire à des liaisons entre le métal et les ligands. C'est le cas pour les éléments à bas degré d'oxydation V, Cr, Mn, Fe, Co, ce qui conduit généralement à des complexes obéissants à la règle des 18 électrons [75].

En revanche, les premiers métaux de transition à gauche du tableau périodique, le Sc et le Ti peuvent avoir une tendance moyenne ou faible à remplir les 18 électrons. Les orbitales 3d sont d'énergie plus élevée que celle des orbitales 4s et 4p. Il peut arriver qu'ils acceptent plus d'électrons en se liant d'une manière qui n'est pas incluse dans le décompte formel des électrons (interactions π distales avec les cycles aromatiques) [76].

Les métaux de transition Ru et Os, Rh et Ir, Pd et Pt forment des complexes à 16 électrons, avec des structures planes carrées. Ceci est dû au fait que l'orbitale p_z , qui a une énergie élevée, ne peut pas être occupée dans la géométrie carrée-planaire. Par conséquent, avec un nombre de 16 électrons, les complexes sont stables. Ces complexes sont des excellents catalyseurs. Cela peut être dû à la réactivité chimique orientée vers l'occupation de ce niveau d'énergie supérieur [77].

Pour les éléments situés à l'autre extrémité de ces périodes ; les colonnes Ni, Cu et Zn l'écart est grand entre le niveau d'énergie des orbitales p et le niveau d'énergie des orbitales suivantes lorsque le champ du ligand augmente. Les orbitales p_x et p_y à haut niveau d'énergie restent souvent vacantes pour cette raison. Alors que pour les complexes plan-carrés à 16 électrons, une orbitale p est trop élevée en énergie, ces complexes linéaires à 14 électrons ont une énergie trop élevée et ne peuvent pas facilement remplir les orbitales p_x et p_y (z étant l'axe de symétrie des complexes) pour des raisons géométriques [78].

III.2. Caractéristiques des métaux de transition dans les complexes de coordination

Le nombre d'électrons de valence (NEV), le nombre d'électrons non liants (NNBE), l'état d'oxydation (DO) et le nombre de coordination (C) sont les quatre principales caractéristiques d'un métal de transition dans un complexe qui permettent de bien le définir.

III.2.1. Nombre d'électrons de valence NEV

Il s'agit du nombre total d'électrons dans la sphère de coordination du métal de transition, qui comprend les sous-couches $\{ (n-1)d, ns \text{ et } np \}$. Elle comporte les électrons de la couche de valence du métal ainsi que les électrons apportés par les ligands. Chaque ligand L apporte 2 électrons et chaque ligand X apporte un seul électron.

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

n_M : Nombre d'électrons initial dans la couche de valence du métal de transition

n_L : Nombre de ligands type L

n_X : Nombre de ligands type X

q : Charge du complexe

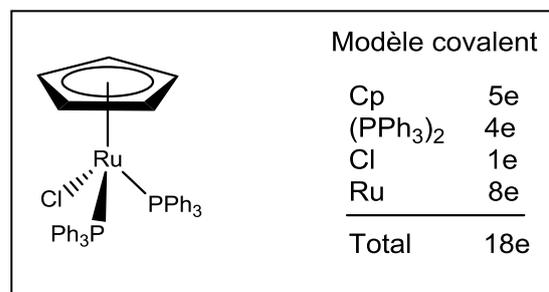
Exemples : Complexe $CpRuCl(PPh_3)_2$

Ru : $Z=44$: $[Kr] 4d^7 5s^1 5p^0$

Ligands: Cp : L_2X : $5\bar{e}$

Cl : X : $1\bar{e}$

$(PPh_3)_2$: L_2 : $4\bar{e}$



III.2.2. Nombre d'électrons non-liants NENL

Il s'agit du nombre d'électrons restant dans la couche électronique de valence après que les ligands aient formé des liaisons. Les chimistes inorganiciens utilisent souvent le symbole d^n pour représenter un atome ou un ion métallique (ou le complexe lui-même) avec n électrons non liants ($n=NENL$).

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

n_M : Nombre d'électrons initial dans la couche de valence du métal de transition

n_X : Nombre de ligands type X

q : Charge du complexe

Exemple : Re (d^6)

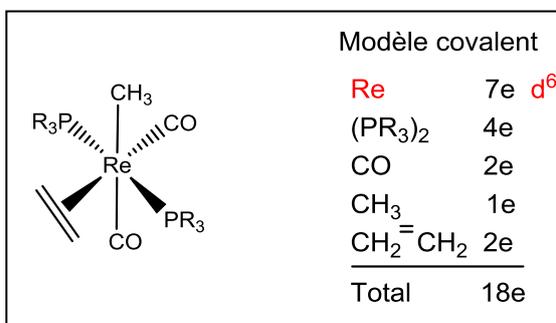
Re : Z=44 : [Xe] $4f^{14} 5d^5 6s^2$

Ligands : PR_3 : 2 L : $4\bar{e}$

CO : 2 L : $4\bar{e}$

CH_3 : X : $1\bar{e}$

$\text{CH}_2=\text{CH}_2$: $2\bar{e}$



$$\text{NENL} = 7 - 1 - 0 = 6$$

On ne saurait trop insister sur l'importance du NENL pour déterminer la réactivité d'un complexe. Les métaux dans les complexes dont l'NENL est égal à zéro, par exemple, ne peuvent pas être oxydés, et les réactions sur le métal dans ces complexes sont limitées à celles qui transportent des électrons. Comme les orbitales des électrons non liants doivent être prises en compte dans l'organisation de l'espace autour du centre métallique, le NENL sera utile pour définir la géométrie du complexe.

III.2.3. Degré d'oxydation

Lorsque le complexe ne contient que des ligands L ou Ln , l'état d'oxydation (DO) est apparent car il est égal à la charge q du complexe. Si l'on regarde la formule de $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, par exemple, il est clair que le DO est (+2). Dans le réactif de Collman $[\text{Fe}(\text{CO})_4]^{2-}$, le DO est également (-2). Cependant, lorsque le complexe contient également des ligands X ou Xn , comme dans le $[\text{FeCp}(\text{CO})_2]^-$, le DO est moins visible. Le nombre n_X de ligands X doit alors être ajouté à la charge q du complexe :

$$\text{DO} = n_X + q \quad (3)$$

n_X : nombre de ligands type X

q : charge du complexe

$[\text{FeCp}(\text{CO})_2]^-$ est un FeL_4X^- donc $\text{DO} = 1 - 1 = 0$ donc c'est un Fe(0)

Les métaux de transition présentent tous une variété d'états d'oxydation, ce qui explique la diversité de leur chimie. Les états d'oxydation des composés purement organométalliques sont faibles, nuls ou négatifs. Les complexes purement inorganiques, en revanche, ont toujours des états d'oxydation positifs, voire élevés.

III.2.4. La coordinance (C)

La coordinance est le nombre de sites de coordination occupés sur le centre du métal de transition. Un ligand L ou X occupe un site, un ligand L₂ ou un ligand LX occupe deux, et les ligands L₃ ou L₂X en occupent trois. Le nombre de coordination (coordinance) pour un complexe de la forme ML_nX_p^q est :

$$C = n_L + n_X \quad (4)$$

n_L : nombre de ligands type L

n_X : nombre de ligands type X

Exemple :



Lorsque le complexe contient un ou plusieurs ligands X₂ ou X₃, ou un ligand LX à site unique comme le NO linéaire, cette formule simple échoue. Lorsque l'on utilise la formule, on obtient une surabondance de résultats. Dans ces cas, le nombre de sites doit être soigneusement compté.

III.3. Principaux types de réaction de chimie de coordination

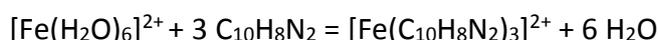
Nous allons maintenant étudier comment un complexe de métal de transition réagit avec l'extérieur (réactions intermoléculaires) ou comment il se réorganise (réactions intramoléculaires). La très grande majorité des réactions observées, y compris les plus complexes en apparence, peut se ramener à un nombre 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.3.1. Substitution des ligands

La substitution des ligands (SL) implique généralement l'échange de ligands (L), mais elle peut également impliquer des ligands (X). Le nombre de coordination (C), le nombre d'électrons (NEV) et l'état d'oxydation (DO) du métal central sont tous maintenus dans ce processus. Elle correspond au schéma suivant :



Exemple :

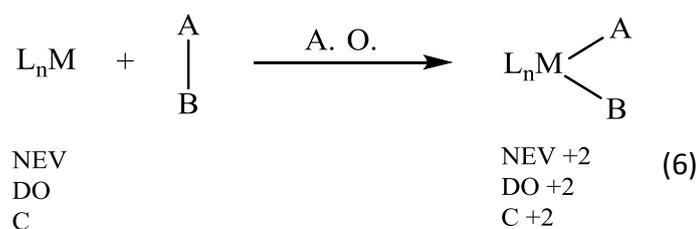


La substitution des ligands a deux mécanismes de base : dissociatif et associatif. Les complexes $18\bar{e}$, tels que $[Mo(CO)_6]$, suivent généralement le mécanisme dissociatif. La dissociation d'un ligand L donne un complexe $16\bar{e}$ comme première étape. C'est l'étape qui détermine la vitesse. Une deuxième étape, plus rapide, suit, dans laquelle le ligand externe L' remplit le vide laissé par L dans la première étape. Si la deuxième étape est réalisée assez rapidement, aucune réorganisation du complexe $16\bar{e}$ ne se produit, et L est remplacé par L' tandis que la stéréochimie du métal est préservée.

La vitesse de la réaction est donnée par l'équation $v = k [L_nM-L]$. Il est inutile d'avoir trop du ligand entrant L' . En chimie organique, ce mécanisme est similaire à la substitution SN_1 . Ce mécanisme est favorisé par la réduction électrochimique du complexe de départ : le complexe $19\bar{e}$ résultant se dissocie plus facilement que le complexe $18\bar{e}$ de départ.

III.3.2. Addition oxydante (A. O.)

La capacité des métaux de transition à activer des liaisons fortes est l'une de leurs propriétés les plus utiles, ce qui conduit à un large éventail d'applications synthétiques. Le métal de transition est inséré dans une liaison A-B au cours de ce processus. L'addition oxydante (A. O.) correspond au schéma suivant :

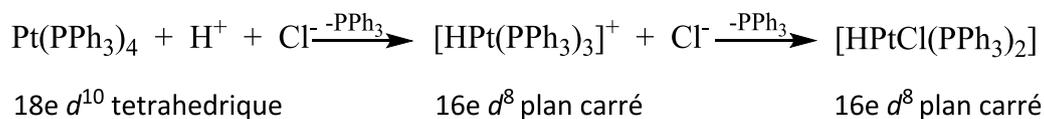


Le nombre d'électrons (NEV), l'état d'oxydation (DO) et le nombre de coordination (C) du métal augmentent tous de deux unités dans la réaction d'addition oxydante.

Durant le processus de l'addition oxydante le complexe métallique est approché par deux ligands A et B de type X. Chacun de ces deux ligands capte un électron du métal pour former la liaison de coordination M-A et M-B. Cette réaction est favorisée par les conditions suivantes:

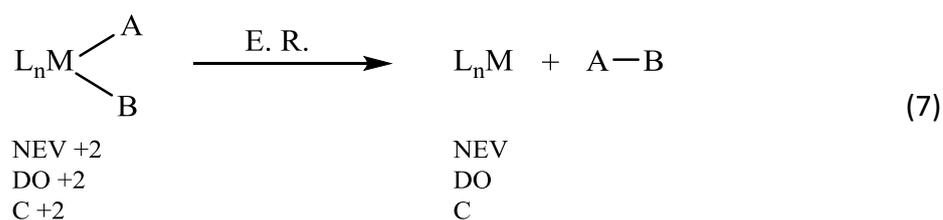
- Le complexe L_nM doit avoir un environnement de 16 électrons au plus pour ne pas dépasser les 18 électrons.
- Le complexe L_nM doit avoir au moins deux électrons non liants sur l'orbital d pour permettre la formation de la liaison avec les ligands X.
- Le complexe L_nM doit avoir une coordinance faible pour accepter deux ligands supplémentaires.
- Le métal doit avoir un degré d'oxydation (DO) bas (0,1,2) pour que l'oxydation soit facile.

Exemple :



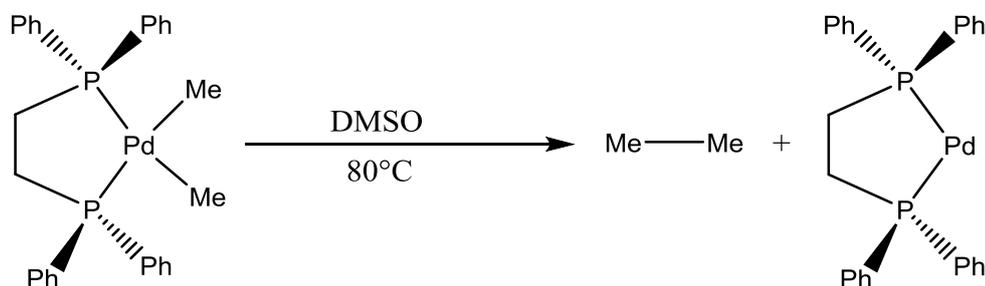
III.3.3. Élimination réductrice

L'élimination réductrice est l'opposé polaire de l'addition oxydante car le nombre d'électrons de valence (NEV), le degré d'oxydation (DO) et la coordinance (c) diminuent tous de deux unités. La réaction d'élimination réductrice (E. R.) correspond au schéma suivant :



À la fin d'un cycle catalytique, le processus de l'élimination réductrice permet généralement de récupérer le produit organique.

A et B doivent être cis avec le métal dans la sphère de coordination pour pouvoir former la liaison A-B. Le processus est favorisé par des degrés d'oxydation et de coordination élevés et facilité par la stabilité du substrat A-B. Pour que la liaison A-B se forme, A et B doivent se trouver dans la sphère de coordination.



Le mécanisme est généralement concerté et se produit avec une rétention de la stéréochimie en A et B. Cette caractéristique est essentielle pour la catalyse asymétrique.

Le mécanisme illustré dans schéma 9, utilise le catalyseur de Wilkinson-Osborn, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, dont l'action a été découverte en 1964. Il implique trois étapes réversibles : l'addition oxydante de H_2 , la substitution par l'oléfine de PPh_3 . La dernière étape, l'élimination réductrice des ligands alkyle et hydrure pour donner l'alcane, est totalement irréversible, et a permis d'utiliser avec succès ce système pour la catalyse asymétrique.

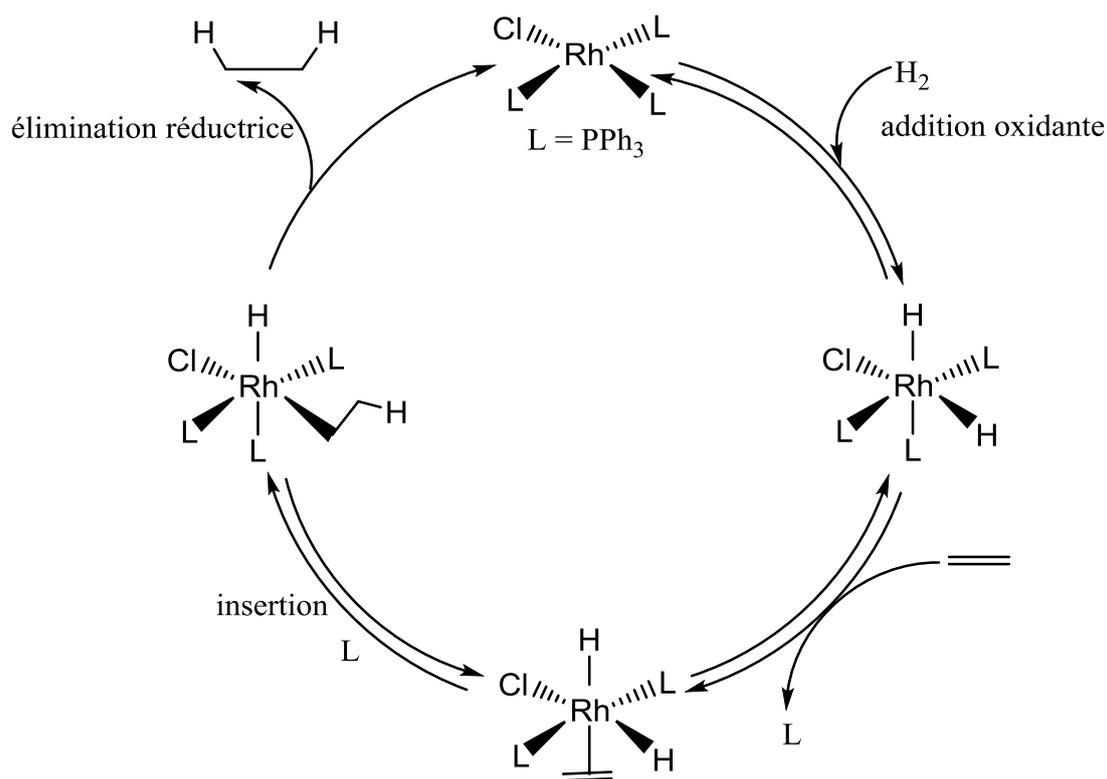
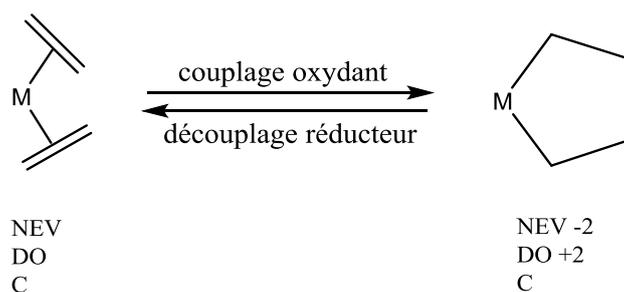


Schéma 9. Mécanisme classique, utilisant le catalyseur de Wilkinson-Osborn, $[RhCl(PPh_3)_3]$

III.3.4. Couplage oxydatif et découplage réductif

Dans ce processus, deux ligands (alcènes, alcyne) ou des liaisons multiples (carbènes, carbynes) interagissent dans la sphère de coordination du métal :



L'état d'oxydation du métal (DO) augmente de deux unités en présence des ligands, tandis que le nombre d'électrons du métal (NEV) diminue de deux unités. Les métaux riches en électrons et les alcènes pauvres en électrons préfèrent ce procédé (LUMO bas). Cette situation favorise le transfert d'électrons du métal vers les orbitales π^* des alcènes, ce qui entraîne la rupture des liaisons.

III.4. Interaction métal-ligand

III.4.1. 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 du bloc principal [79]. Pour en discuter, il est pratique d'utiliser la forme analytique approchée appelée orbitale de Slater.

$$\psi = N r^{n-1} e^{-\rho r} Y(\theta, \phi) \quad (8)$$

Où N est le facteur de normalisation, n est le nombre quantique principal, ρ 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 (Schéma 10).

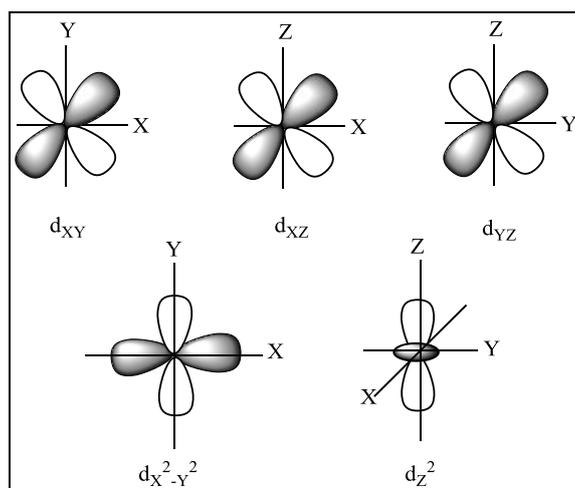


Schéma 10. Représentation des orbitales atomiques de type d.

III.4.2. 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 [79]. Elles sont toutefois suffisantes pour

redistribuer les électrons du métal dans de nouvelles OM sans que les propriétés de spin de l'élément isolé soient conservées, 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 bonne partie des propriétés qu'il a à l'état isolé [79].

III.4.3. 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 [79]. 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 β est l'intégrale de résonance entre les niveaux d'énergie E_i (ϕ_i) et E_j (ϕ_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 ϕ_M), et L pour le ligand (énergie E_L , orbitale ϕ_L) nous avons la figure 3 de construction résultant :

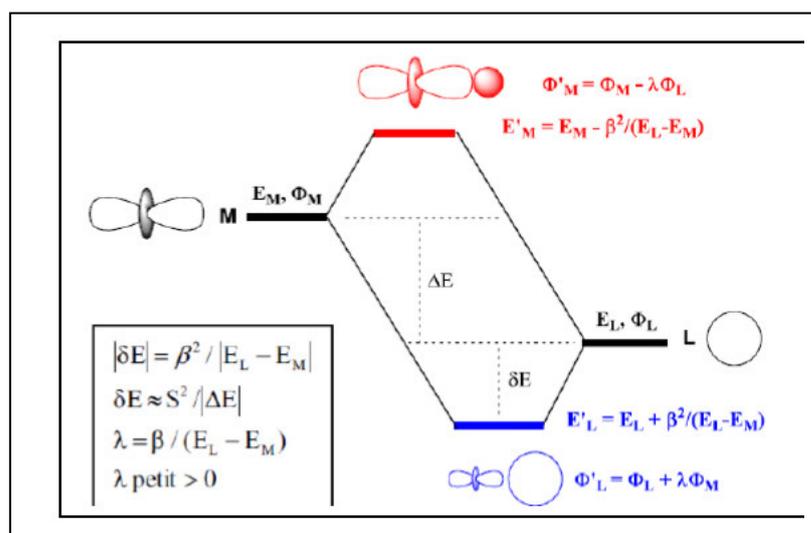


Figure 4. Interaction entre deux niveaux énergétiques E_M pour le métal et E_L pour le ligand.

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 haut *déstabilisé* : $E'_M = E_M + \beta^2 / (E_L - E_M)$ car $E_L - E_M$ est > 0
- L'intégrale de résonance, β , 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 .

III.4.4. Liaison σ métal-ligand

Par symétrie σ 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 [79].

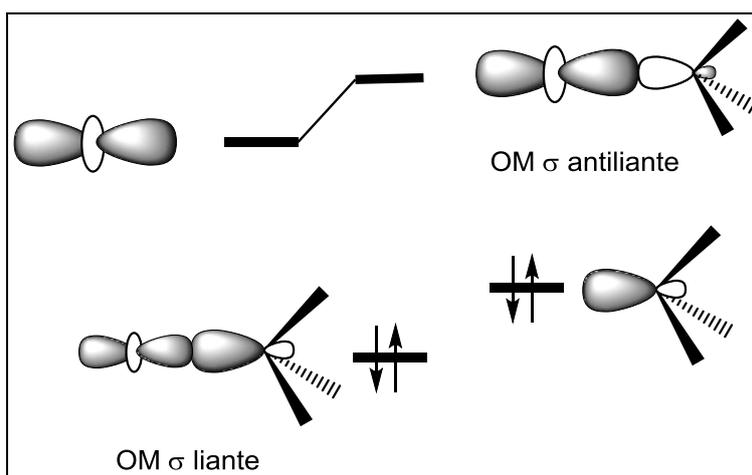
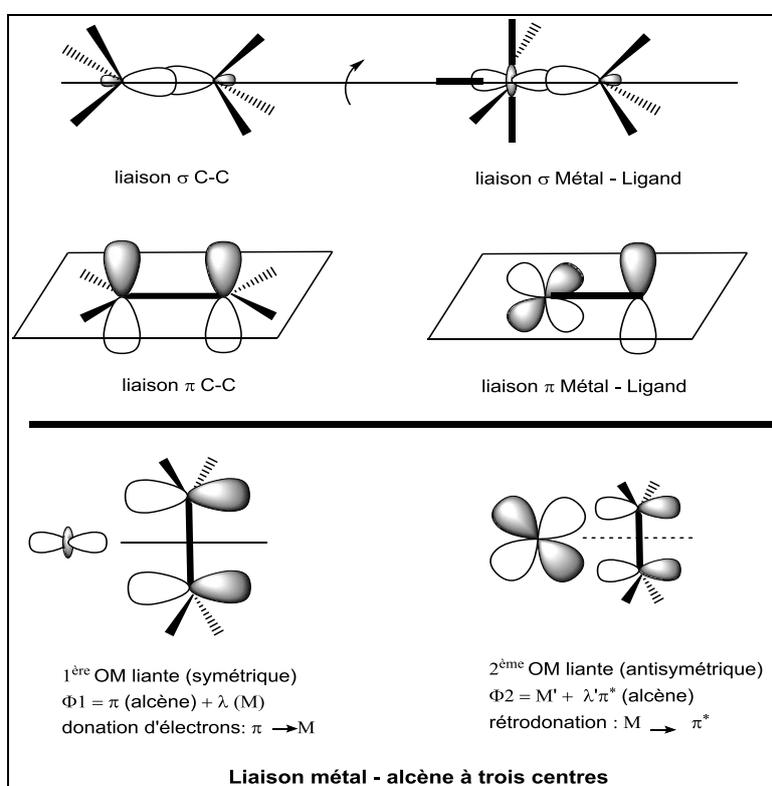


Schéma 11. Liaison σ Métal-Ligand

III.4.5. Liaison du type π Métal-Ligand

Les ligands ayant des OM de type π peuvent aussi interagir avec les OM d du métal, selon deux grands cas généraux. En effet, on peut avoir une liaison de type π à deux centres ou une liaison de type π à trois, voire plusieurs centres. En notant au préalable que les interactions de type π sont faibles devant les interactions de type σ . La figure ci-dessous illustre le cas d'un groupe lié au métal par une liaison σ mais possédant également une OM de symétrie π , susceptible d'interagir avec un niveau du métal de même symétrie locale [79].

Schéma 12. Liaison du type π Métal-Ligand

Références

- [1] A.C. Tome, «Science of Synthesis», Ed.; R.C. Storr, T.L. Gilchrist, Thieme: Stuttgart, New York 13 (2004) pp. 415-602.
- [2] (a) S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore, *Chem. Asian J.* 6 (2011) 2696. (b) 4. W.-Q. Fann, A.R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed.; A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Eds.; Elsevier Science: Oxford, UK, 4 (1996) 1; (c) L.L. Brockunier, E.R. Parmee, O.H. Ok, M.R. Candelore, M.A. Cascieri, L.F. Jr. Colwell, L.Deng, W.P. Feeney, M.J. Forrest, G.J. Hom, *Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 2111; (d) S. Binauld, F. Boisson, T. Hamaide, J.P. Pascault, E. Drockenmuller, E. Fleury, *J. Polym. Sci. Part A: Poly. Chem.* 2008, 46, p. 5506; (e) S. Binauld, D. Damiron, E. Fleury, T. Hamaide, J.P. Pascault, E. Drockenmuller, *Chem. Commun.* (2008) 4138.
- [3] A. Padwa, «1,3-Dipolar cycloaddition chemistry » Ed.; Wiley: New York, (1984).
- [4] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* 48 (1893) 94.
- [5] (a) R. Huisgen, «Proceedings of the Chemical Society of London », (1961) 357; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2 (1963) 565; (c) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2 (1963) 633; (d) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 7 (1968) 321.
- [6] C.W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J Org Chem*, 67 (2002) 3057.
- [7] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew Chem Int Ed*, 41 (2002) 2596.
- [8] H.C. Kolb, M.G. Finn, K. R. Sharpless, *Ang. chem. int. ed.*, 40 (2001) 2004.
- [9] Huisgen, R. (1984) 1,3-Dipolar cycloaddition – introduction, survey, mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Vol. 1)* (Padwa, A., ed.), pp. 1-176, Wiley
- [10] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905.
- [11] (a) M.J. Giffin, H. Heaslet, A. Brik, Y.C. Lin, G. C.-H. Wong, D.E. McRee, J.H. Elder, C.D. Stout, B.E. Torbett, *J. Med. Chem.* 51 (2008); (b) D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorganic Chem.* 71 (2017) 30; (c) G.C. Tron, T. Piralì, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* 28 (2008) 278; (d) E.-H. Ryu, Y. Zhao, *Org. Lett.* 7 (2005) 1035; (e) J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 1018.
- [12] (a) P. Yadav, K. Lal, A. Kumar, Guru, S.K. Jaglan, S. Bhushan, *S. Eur. J. Med. Chem.* 126 (2017) 944. (b) X. Xiong, Z. Tang, Z. Sun, X. Meng, S. Song, Z. Quan, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2018) 3946; (c) M.N. Joy, Y.D. Bodke, S. Telkar, V.A. Bakulev, *J. Mex. Chem. Soc.* 64 (2020) 53; (d) S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, CR. Kaiser, F.P.Jr. Silva, V.F. Ferreira, *J Med Chem*, 53 (2010) 2364.
- [13] Y. Chevolot, C. Bouillon, S. Vidal, F. Morvan, A. Meyer, J.P. Cloarec, A. Jochum, J.P. Praly, J.J. Vasseur, E. Souteyrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (2007) 2398.
- [14] (a) G.K. Such, J.F. Quinn, A. Quinn, E. Tjipto, F. J. Caruso, *Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 9318; (b) S. Lober, P. Rodriguez-Loaiza, P. Gmeiner, *Org. Lett.* 5 (2003) 1753; (c) J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 1018.
- [15] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *Drug Discovery Today* 8 (2003) 1128.
- [16] M.C. Bryan, F. Fazio, H.-K. Lee, C.-Y. Huang, A. Chang, M.D. Best, D.A. Calarese, O. Blixt, J.C. Paulson, D. Burton, I.A. Wilson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 8640.
- [17] (a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, (1961) 357; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2 (1963) 633; (c) A. Padwa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 15 (1976) 123; (d) R. Huisgen, “1,3-Dipolar Cycloadditions–Introduction, Survey, Mechanism”, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1*, A. Padwa ed., Wiley, New York (1984) pp. 1-176.

- [18] K.A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 39 (2000) 3558; (b) L.F. Tietze, G. Ketschau, *Top. Curr. Chem.* 189 (1997) 1.
- [19] H. Adolfsson, A. Converso, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3991.
- [20] H.C. Kolb, *Chem. Rev.* 94 (1994) 2483.
- [21] A.V. Gontcharov, H. Liu, K.B. Sharpless. *Org. Lett.* 1 (1999) 783.
- [22] E. Kühle, *Synthesis* 11 (1970) 563.
- [23] (a) W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*; Cambridge University: Cambridge, UK (1978); (b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, UK 1990; (c) K.A. Jorgensen, S. Kobayashi, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH (2001).
- [24] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, NY, USA (1984) Vol. 1-2.
- [25] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley & Sons, Inc: New York, NY, USA, (2002) Vol. 59.
- [26] A. Michael, *J. Pract. Chem.* 48 (1893) 94.
- [27] (a) R. Huisgen, *Düsseldorf* (1960) 73; (b) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc., London* (1961) 357.
- [28] (a) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 633, (b) A. Padwa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 123; (c) R. Huisgen, "1,3-Dipolar Cycloadditions—Introduction, Survey, Mechanism", in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, A. Padwa ed., Wiley, New York (1984) pp. 1-176.
- [29] L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond. An Introduction to Modern Structural Chemistry" Cornell University Press: New York, NY, USA (1960).
- [30] M. Breugst, H.U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 59 (2020) 12293.
- [31] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2 (1963) 565.
- [32] (a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 633; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75 (1963) 742.
- [33] R.A. Firestone, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2285.
- [34] (a) K.N. Houk, K. Yamaguchi, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol 2, A. Padwa, ed., Wiley-Interscience, NY, USA (1984) Chapter 13, p. 407; (b) P. Caramella, P. Grunanger, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, A. Padwa, ed. (1984) Wiley-Interscience, New York, chapitre 3, p. 291; (c) K. N. Houk, R. A. Firestone, L. L. Munchausen, P. H. Mueller, B. H. Arison, L. A. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7277; (d) R.A. Firestone, *Int. J. Chem. Kinet.* 45 (2013) 415.
- [35] (a) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4087; (b) R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6401.
- [36] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 57.
- [37] I. Fleming, in *Frontier Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, William Clowes and Sons, London (1976) 258 pp.
- [38] (a) R. Sustmann, H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 838; (b) R. Sustmann, H. Trill, *Angew. Chem.* 84 (1972) 887.
- [39] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569.
- [40] (a) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Strozier, J.K. George, *J. Am. Chem.Soc.* 95 (1973) 7287; (b) K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L.J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 7301.
- [41] J.A. Pople, P. Schofield, *Proc. Roy. Soc. A* (1955) 233.
- [42] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569.
- [43] H. Eyring, *J. Chem. Phys.* 3 (1935) 107.

- [44] D. Poppinger, *Aust. J. Chem.* 29 (1976) 465.
- [45] M.J.S. Dewar, S. Olivella, H.S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5650.
- [46] A. Komornicki, J.D. Goddard, H.F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1763.
- [47] P.C. Hiberty, G. Ohanessian, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 719.
- [48] J.J. W. McDouall, M.A. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4642.
- [49] P.C. Hiberty, G. Ohanessian, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 66.
- [50] M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.* 2 (2019) 267.
- [51] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules* 22 (2017) 750.
- [52] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* 48 (1893) 94.
- [53] (a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc., London*, 1961, 357; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2 (1963) 565; (c) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 1963, 2, 633; (d) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 7 (1968) 321.
- [54] A. Isogai, *Wood and cellulosic chemistry*, 2nd Ed, revised and expanded, Ed. ONS Hon; N. Shiraishi, Chap 14: Chemical modification of cellulose, p.599-625 (2000).
- [55] G.B. Kauffman, *Alfred Werner: Founder of Coordination Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin (1966).
- [56] G.B. Kauffman, *Classics in Coordination Chemistry, Part I: The Selected Papers of Alfred Werner*, Dover, New York, USA (1968)
- [57] G.B. Kauffman, *Classics in Coordination Chemistry, Part II: Selected Papers (1798-1899)*, Dover, New York, USA (1976).
- [58] G.B. Kauffman, *Classics in Coordination Chemistry, Part III: Twentieth-Century Papers (1904-1935)*, Dover, New York, USA (1978).
- [59] G.B. Kauffman, *Inorganic Coordination Compounds*, Heyden, London, UK (1981).
- [60] V. Gold, K.L. Loening, A.D. McNaught, P. Sehmi; *Compendium of Chemical Terminology, IUPAC Recommendations*. Blackwell: Oxford, UK (1987) 456.
- [61] F.A. Cotton, G. Wilkinson, P.L. Gaus, *Basic Inorganic Chemistry*, Third Edition. John Wiley and Sons, (1995).
- [62] G.W. Parshall, S.D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, John Wiley, New York, USA (1992).
- [63] A. Dedieu, *Transition Metal Hydrides*, VCH, Ed. New York (1992).
- [64] P. Chaquin, *Manuel De Chimie Théorique* (2000) 94.
- [65] R.W. Fish, W.P. Giering, D. Marten, M. Rosenblum, *J. Organomet. Chem.* 105 (1976) 101.
- [66] D.P. Graddon, *An introduction to co-ordination chemistry*, 2nd ed. Pergamon (1968) p. 24-54.
- [67] M. Brookhart, M.L.H. Green, *J. Organomet. Chem.* 250 (1983) 395.
- [68] F.A. Cotton, G. Wilkinson, P.L. Gaus, *Basic Inorganic Chemistry*, John Wiley & Son (1995).
- [69] C.M. Harris, S.E. Livingstone, *Rev. Pure Appl. Chem.* 12 (1962) 16.
- [70] N.V. Sidgwick, H.E. Powell, *Proc. Roy. Soc., A*176, 153 (1940).
- [71] T.A. Albright, J.K. Burdett, M.H. Whangbo, *Orbital Interactions in Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, (1985).
- [72] (a) D.M.P. Mingos, *Nature Phys. Sci.*, 99 (1972) 236; (b) D.M.P. Mingos, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 311.
- [73] (a) B.W. Clare, D.L. Kepert, *Inorg. Chem.*, 23, 1521(1984); (b) N.G. Connelly, R. M. Hartshorn, A.T. Hutton, T Damhus, *Nomenclature of Inorganic Chemistry*, Royal Society of Chemistry, IUPAC, (2005); (c) P.J. Dyson, J.S. McIndoe, *Transition Metal Carbonyl Cluster Chemistry*, Gordon and Breach publishers, London, UK (2000).
- [74] P.R. Mitchell et R.V. Parisch, *J. Chem. Ed.* 46 (1969) 811.

- [75] (a) M. Eliañ, M.M.-L. Chen, D.M.P. Mingos, R. Hoffmann, *Inorg. Chem.* 15 (1976) 1148; (b) R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 711.
- [76] C.A. Tolman, *Chem. SOC. Rev.* 1 (1972) 331.
- [77] H-J. Schanz, L. Jafarpour, E.D. Stevens, S.P. Nolan *Organometallics* 18 (1999) 5187.
- [78] A.M. Wright, G. Wu, T.W. Hayton, *J Am Chem Soc.* 132 (2010) 14336.
- [79] F. Mathey, A. Sevin, *Chimie moléculaire des éléments de transition : un dialogue entre théorie et expérience* », Ed. Ecole polytechnique, France (2000).

Chapitre II

Introduction à la chimie computationnelle

Partie I. Méthodes de la chimie quantique

La chimie quantique est un domaine de la chimie théorique qui consiste à l'application des principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et les propriétés chimiques. Le développement des technologies informatiques et des logiciels de calcul a permis l'émergence d'une nouvelle branche de la chimie théorique, dite chimie computationnelle. Cette discipline permet l'exploitation de la puissance des calculs quantique pour générer des résultats pertinents applicables dans la compréhension des problèmes chimique.

Les éléments constitutifs de cette discipline ont été établis au cours des années 1980 et furent consacrés par le Prix Nobel de chimie 1998, décerné à Walter Kohn et John A. Pople. En effet, une partie substantielle de la compréhension de la liaison chimique, de spectroscopie, de la réactivité chimique et de plusieurs autres problèmes chimiques fondamentaux repose sur la compréhension du comportement spécifique des électrons dans les atomes et les molécules. Dans cette optique, la chimie computationnelle implique l'utilisation des programmes informatiques de plus en plus puissants et de divers algorithmes pour résoudre l'équation fondamentale de la mécanique quantique, à savoir l'équation de Schrödinger. Aujourd'hui, la véritable force de la chimie computationnelle réside dans sa capacité à générer des données en analysant la fonction d'onde multiélectronique et ainsi rationaliser et prédire les propriétés physiques et chimique des systèmes moléculaires.

En outre, dans ce chapitre nous abordons succinctement en première partie les méthodes traditionnelles de chimie quantique et les approches dérivées de ce formalisme, en particulier la méthode ab initio Hartree Fock, les méthodes Post-SCF et la théorie de la fonctionnelle de densité DFT. Nous abordons en deuxième partie différentes approches utilisées dans la théorie de la densité électronique moléculaires pour l'étude de la réactivité chimique théorique. Cela comprend la théorie de l'état de transition TST pour élucider le mécanisme de la réaction, La DFT conceptuelle pour étudier la réactivité chimique ainsi que les approches basées sur l'analyse topologique de la densité électronique QTAIM et NCI pour identifier les interactions inter et intramoléculaires.

I.1. Equation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger indépendante du temps est un pilier de la mécanique quantique qui décrit le comportement des systèmes quantiques stationnaires, dont les propriétés ne dépendent pas explicitement du temps [1]. Elle prend la forme générale :

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

L'information obtenue par la résolution de l'équation de Schrödinger est une fonction d'onde totale du système Ψ , et l'énergie électronique totale E associée à cette fonction d'onde. H est l'opérateur hamiltonien indépendant du temps de l'équation qui donne l'énergie totale lorsqu'il agit sur le système.

L'opérateur hamiltonien est donné comme une somme d'opérateurs d'énergie cinétique et d'énergie potentielle :

$$H = T + V \quad (2)$$

Pour un système moléculaire isolé l'hamiltonien complet non relativiste et indépendant du temps, contenant N noyaux et n électrons est constitué de cinq termes :

$$H = -\sum_e \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_e^2 - \sum_N \frac{\hbar^2}{2M_N} \nabla_N^2 + \sum_{e,e'} \frac{1}{|\mathbf{r}_e - \mathbf{r}_{e'}|} + \sum_{N,N'} \frac{1}{|\mathbf{R}_N - \mathbf{R}_{N'}|} - \sum_e \sum_N \frac{1}{|\mathbf{r}_e - \mathbf{R}_N|} \quad (3)$$

T_e	T_N	V_{ee}	V_{NN}	V_{eN}
terme	terme	terme	terme	terme
cinétique des	cinétique des	de répulsions	de répulsions	d'attractions
électrons	noyaux	électrons –	noyaux –	électrons –
		électrons	noyaux	noyaux

I.2. Approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer [2] ont proposé de séparer les composantes électronique et nucléaire de la fonction d'onde Ψ afin de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger. Cette approximation considère que l'on traite uniquement le cas des électrons et supposer les noyaux fixes dans l'espace. L'hypothèse de Born-Oppenheimer est basée sur

le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus vite que les noyaux en raison de leurs masses nettement inférieures. Par conséquent, les noyaux sont considérés comme fixe dans l'espace et l'énergie cinétique des noyaux peut alors être négligée ($T_N = 0$).

D'autre part, Cette hypothèse conduit un terme d'énergie de répulsion coulombienne noyaux-noyaux constant. Ce terme être traité à part une fois les solutions électroniques établies et ajouté à la solution énergétique globale. Ce raisonnement conduit à l'équation électronique de Schrödinger et l'hamiltonien H du système peut alors s'écrire :

$$H_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 - \sum_{\pi} \sum_{\epsilon} \frac{Z_{\pi} e^2}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_{\pi}|} + \sum_{\pi} \sum_{\epsilon} \frac{Z_{\pi} Z_{\epsilon} e^2}{|\mathbf{R}_{\pi} - \mathbf{R}_{\epsilon}|} \quad (4)$$

La résolution exacte de l'équation de Schrödinger [1] n'est possible que pour les systèmes mono-électroniques comme l'atome d'hydrogène ou les systèmes hydrogénoïdes. Pour passer aux systèmes poly-électroniques, il est indispensable d'utiliser un certain niveau d'approximations pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

I.3. Méthode ab-initio Hartree-Fock-Roothan

I.3.1. Approximation du champ moyen de Hartree

Hartree a proposé en 1927 l'approximation du champ moyen [3] qui consiste à remplacer le terme d'interaction répulsive biélectronique par l'interaction de chaque électron avec un champ moyen $U_{(i)}$ créé par la totalité des autres électrons dans la résolution de l'équation de Schrödinger. Donc pour un système de n électrons il y aura n fonctions d'ondes monoélectronique $\Phi_{(i)}$ et conformément à l'approximation des électrons indépendants la fonction d'onde totale sera égale au produit de ces fonctions d'ondes

$$\Psi(1, 2, 3, \dots, n) = \Phi_1(1) \cdot \Phi_2(2) \cdot \Phi_3(3) \dots \Phi_n(n) \quad (5)$$

Par conséquent, en utilisant l'approximation de Hartree, il est possible de représenter l'hamiltonien global du système comme la somme de ses hamiltoniens monoélectroniques.

$$h_{(i)}^c = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{k=1}^n \frac{z_k e^2}{r_{ik}} + U_{(i)} \quad (6)$$

$h_{(i)}^c$ étant l'hamiltonien monoélectronique de cœur.

Ainsi à partir de l'équation de Schrödinger (eq.1) :

$$H_{Tot} \Psi_{Tot} = E_{Tot} \Psi_{Tot} \quad (7)$$

Et en utilisant la méthode quantique variationnel pour la minimisation. On multiplie à gauche par ψ^* et on intègre :

$$E_{Tot} = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (8)$$

Après intégration :

$$E_{Tot} = \sum_{i=1}^n H_{ii}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n J_{ij} \quad (9)$$

Avec : H_{ii}^c : Intégrale monoélectronique de cœur.

$$H_{ii}^c = \int \psi_{(i)} \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{k=1}^n \frac{z_k e^2}{r_{ik}} \right] \psi_{(i)} d\tau \quad (10)$$

J_{ij} : Intégrale biélectronique coulombienne.

I.3.2. Méthode de Hartree-Fock

Dans la méthode de Hartree la fonction d'onde totale (eq.8) est exprimée en fonction des fonctions d'onde de chaque électron occupant chacun sa propre orbitale. Chose qui ne satisfait pas les principes de l'indiscernabilité des électrons et l'exclusion de Pauli [4]. En fait, une fonction d'onde polyélectronique doit être antisymétrique par rapport à l'échange de deux électrons pour être physiquement acceptable.

Pour satisfaire à cette condition, Fock en 1928 [5] a proposé d'exprimer la fonction d'onde totale sous la forme d'un déterminant de Slater [6] construit sur la base de n spin-orbitales. Le déterminant de Slater fournit alors toutes les options pour saturer les orbitales par deux électrons (spin α et spin β), laissant à chacun d'entre eux occuper n'importe quelle orbitale pour former la fonction d'onde totale. Donc pour un système à couches fermées ($n=2m$), la

forme du déterminant s'exprime, en utilisant les orbitales de spin, de la manière suivante :

$$\Psi_e = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(1)\alpha(1) & \Phi_1(1)\beta(1) & \dots & \Phi_n(1)\alpha(1) & \Phi_n(1)\beta(1) \\ \Phi_1(2)\alpha(2) & \Phi_1(2)\beta(2) & \dots & \Phi_n(2)\alpha(2) & \Phi_n(2)\beta(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Phi_1(n)\alpha(n) & \Phi_1(n)\beta(n) & \dots & \Phi_n(n)\alpha(n) & \Phi_n(n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (11)$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est le facteur de normalisation.

Lorsque la fonction d'onde est exprimée à l'aide du déterminant de Slater (Eq :11) et après intégration l'énergie de Hartree-Fock sera :

$$E_e(1, 2, \dots, n) = 2 \sum_{i=1}^m H_{ii}^c + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (12)$$

K_{ij} : Intégrale biélectronique d'échange.

I.3.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothan

Pour les petits systèmes hautement symétriques, tels que les atomes et les molécules diatomiques, l'équation Hartree-Fock peut être résolue en cartographiant les orbitales sur un ensemble de points de grille, appelés méthodes numériques Hartree-Fock. Bien qu'il s'agît d'une stratégie très puissante mais les calculs sont très coûteux voir même impossible. Roothan et Hall [7] ont eu l'idée de décrire ces orbitales moléculaires par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques OM-CLOA, plus pratiques à utiliser permettant des expressions analytiques plus simples à résoudre.

$$\psi_k = \sum_{r=1}^N C_{kr} \varphi_r \quad (13)$$

Où C_{kr} sont les coefficients à faire varier, φ sont les fonctions de bases normées et N est la dimension de la base. En utilisant la méthode des variations l'énergie est minimisée par rapport aux coefficients.

L'application de la théorie OM-LCAO aux équations de Hartree-Fock conduit aux équations de Roothaan et Hall ; ce formalisme est connu sous le nom de formalisme de Hartree-Fock-Roothaan.

$$F \sum_{k=1}^N C_{kr} \varphi_r = E \sum_{k=1}^N C_{kr} \varphi_r \quad (14)$$

F : est l'opérateur matriciel de Fock

On multiplie les deux membres par φ_s et on obtient le système séculaire suivant :

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \varepsilon_k S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad (15)$$

où N est le nombre d'orbitales atomiques.

S_{rs} et F_{rs} sont respectivement l'intégrale de recouvrement et l'élément matriciel de Fock.

$$S_{rs} = \langle \Phi_r | \Phi_s \rangle \quad (16)$$

$$F_{rs} = \langle \Phi_r | F | \Phi_s \rangle \quad (17)$$

Les éléments de la matrice de Fock sont donnés par la relation suivante :

$$F_{rs} = h_{rs} + G_{rs} \quad (18)$$

h_{rs}^c est l'hamiltonien monoélectronique de cœur et s'écrit :

$$h_{rs}^c = \langle \Phi_r | h | \Phi_s \rangle \quad (19)$$

G_{rs}^c est l'élément de la matrice de densité et s'écrit :

$$G_{rs} = \sum_{tu} P_{tu} \left\{ \langle rs | tu \rangle - \frac{1}{2} \langle rt | su \rangle \right\} \quad (20)$$

Avec :

$$P_{tu} = \sum_k^{occ} C_{kr} C_{ks}$$

et

$$\langle rs | tu \rangle = \iint \varphi_{r(i)}^* \varphi_{s(i)} \frac{1}{r_{ij}} \varphi_{t(j)}^* \varphi_{u(j)} d\tau_i d\tau_j \quad (21)$$

I.3.4. Processus SCF de résolution des équations de Roothan

En effet, au lieu d'utiliser l'équation de Schrödinger, le problème donc revient à résoudre les équations de Roothan. Etant donné que l'élément matriciel de Fock F_{rs} (eq.19) dépend des coefficients le système séculaire (eq.17) est donc non linéaire. Un processus itératif est utilisé pour résoudre les équations de Roothan comme suit :

- ♦ **Initiation** : Utilisation d'un jeu de coefficients nul de départ C_{ks}^0 dans F_{rs} .

$$C_{ks}^0 = 0 \Rightarrow F_{rs}^0 = h_{rs}^c \quad (22)$$

$$\sum_{s=1}^N C_{ks}^1 (F_{rs}^0 - \varepsilon_k^1 S_{rs}) = 0 \quad (23)$$

Un système séculaire linéaire et la résolution conduit aux énergies ε_k^1 et aux coefficients C_{ks}^1

Étape 1 : Injection des coefficients C_{ks}^1 dans F_{rs} pour obtenir F_{rs}^1 .

Étape 2 : Jusqu'à convergence, le processus est répété de manière itérative.

$$|E_e^k - \quad \leq \varepsilon \quad \text{dont } \varepsilon \text{ est le test de convergence.}$$

Le processus itératif appelé méthode du champ auto-cohérent, à la convergence donne lieu à une distribution électronique cohérente correspondant à une énergie minimale invariable E_{HF} . Toutes fois, la méthode HF SCF est appliquée principalement en utilisant des fonctions d'ondes représenté par un seul déterminant de Slater. Il s'agit d'un exemple d'approximation du champ moyen. D'autant plus, le calcul HF SCF est basé sur un ensemble fini de fonctions de bases (eq.16), or l'équation de Schrödinger n'est résolue d'une façon exacte que pour une extension infinie et complète de bases $N = \infty$. Par conséquent, certaines propriétés comme l'énergie de dissociation de la molécule F_2 , par exemple, ne peut être décrite avec précision par cette méthode (énergie de dissociation négative). Ceci est dû à la faible prise en compte de la corrélation électronique.

I.3.5. Corrélation électronique

Les électrons ayant des spins opposés situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires exercent des forces répulsives instantanées les uns sur les autres en fonctions de leurs positions. La corrélation électronique est le nom donné aux effets négligés des interactions instantanées entre les particules. Cela conduit à une d'énergie E_{HF} qui doit être nécessairement plus grande que l'énergie exacte de l'état fondamental. C'est une petite énergie estimée jusqu'à 1%, mais son importance est cruciale car beaucoup de chimie se fait cette échelle d'énergie. A l'exemple de l'énergie de dissociation de la molécules F_2 et les forces de dispersion de London qui sont principalement dues à la corrélation électronique et ne sont pas correctement prises en compte par les méthodes HF.

L'énergie de corrélation électronique, selon Lowdin [8], est la différence entre l'énergie SCF et l'énergie non relativiste exacte du système.

$$E_{corr} = E_0 - E_{HF} < 0$$

Par conséquent, un traitement plus poussé de la corrélation électronique se révèle essentiel pour l'obtention de certaines propriétés du système tel que l'énergie de dissociation ou encore les propriétés thermochimiques. Ainsi, pour améliorer la précision de la méthode Hartree-Fock-Roothan on doit faire appel aux méthodes Post-SCF ou les méthodes DFT

I.4. Méthodes Post-SCF

Plusieurs extensions de la méthode Hartree-Fock-Roothan ont été développées pour permettre des calculs plus précis sur les systèmes moléculaires, en tenant compte des effets de la corrélation électronique. Cette précision est fondamentale pour traiter les propriétés chimiquement significatives des molécules, tel que les énergies de liaison, l'énergie de dissociation, les paramètres géométriques pour l'optimisation des structures ou encore les propriétés thermochimiques. Plusieurs autres propriétés physicochimiques sont calculées tel que, les moments dipolaires, les fréquences spectroscopiques, les propriétés magnétiques et les constantes de couplage RMN.

Pour cela, plusieurs méthodes dites post-SCF ont été développées dont les principales : CI (Configuration Interaction), CC (Coupled Cluster), MPn ou bien la DFT.

I.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)

La méthode d'interaction de configurations (CI) [9] est l'une des nombreuses méthodes Post-HF utilisées par les chimistes théoriciens pour aller au-delà de la limite Ab-initio Hartree-Fock. Cette méthode est basée sur le principe variationnel, analogue à la méthode HF-SCF. Pour prendre en considération la corrélation électronique, la méthode CI utilise une fonction d'état d'essai variationnelle résultant d'une combinaison linéaire de fonctions d'état de configuration construite à partir de spin-orbitales (SO). C'est une combinaison qui représente les différents états d'excitation d'un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales vacantes.

$$\Psi = \sum_{K=0}^A C_K \Phi_k^{\text{SO}} \quad (24)$$

Les orbitales moléculaires utilisées pour construire les déterminants de Slater excités sont tirés d'un calcul HF et maintenus fixes. Par conséquent, les déterminants de Slater Φ_k^{SO} , déterminent respectivement l'état fondamental ($k=0$) et les états excités (mono, bi, tri excités...) portés au nombre de spin-orbitales excités. Une combinaison très étendue de déterminants est nécessaire pour obtenir une bonne représentation. Le calcul d'une valeur exacte de l'énergie nécessitera une infinité de déterminants appelé Full CI. Toutes fois, La croissance factorielle du nombre de déterminants avec l'augmentation de la taille de la base constitue un problème majeur, rendant cette méthode limitée à des petits systèmes.

I.4.2 Méthode de Möller-Plesset (MPn)

La Méthode de Möller-Plesset MPn [10] est une approche alternative pour inclure la corrélation électronique se basant sur la théorie de perturbation. Il s'agit d'une adaptation de la théorie plus générale, connue sous le nom de théorie de perturbation à plusieurs corps (MBPT), développée par Rayleigh et Schrödinger.

L'hamiltonien total de la méthode Möller-Plesset est décrit par une combinaison de deux parties : un hamiltonien de référence H^0 et une partie perturbée λV .

$$H = H^0 + \lambda V \quad (25)$$

L'hamiltonien non perturbé d'ordre zéro H^0 considéré est issu de la somme des opérateurs monoélectronique de Fock, soit :

$$H^0 = \sum_{i=0}^N F_i \quad (26)$$

V étant la perturbation et λ le paramètre déterminant la taille de la perturbation compris entre 0 et 1; 0 pour un système non perturbé et 1 pour une perturbation maximale.

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \quad (27)$$

Selon la théorie des perturbations, si la perturbation V est faible par rapport à F l'opérateur peut être développé dans une série de Taylor en fonction de λ , donc :

$$E_n = E_n^0 + \lambda^1 E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (28)$$

$$\Psi_n = \Psi_n^0 + \lambda^1 \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad (29)$$

E_n^i correspond à la correction énergétique d'ordre i dans la méthode Möller-Plesset.

- La correction d'ordre 0, l'énergie (système non perturbé) sera égale à :

$$E^0 = \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle = \sum_i \varepsilon_i \quad (30)$$

La solution de la correction à l'ordre zéro est la somme des énergies orbitales.

- La correction d'ordre 1 sera donc égale à :

$$E^1 = \langle \Psi^0 | V | \Psi^0 \rangle = \sum_i \sum_{j>i} (J_{ij} - K_{ij}) \quad (31)$$

Ce qui donne :
$$E_{MP_1} = E^0 + E^1 = E_{HFR}$$

La correction d'ordre 0 et d'ordre 1 conduit à l'énergie Hartree-Fock donc l'énergie de corrélation nécessite un niveau supérieur.

- La correction d'ordre 2 sera calculée par :

$$E^2 = \frac{\langle \Psi^0 | V | \Psi^1 \rangle}{E^1 - E^0} \quad (32)$$

Pour la correction d'ordre 2, les déterminants pouvant agir sur la fonction d'onde HF sont les di-excitations d'après le théorème de Brillouin et donc l'énergie d'ordre 2 sera :

$$E^2 = \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs | tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u} \quad (33)$$

$$\text{Avec } \langle rs | tu \rangle = \iint \Phi_r(1) \Phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \Phi_t(2) \Phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 - \iint \Phi_r(1) \Phi_s(2) \frac{1}{r_{12}} \Phi_u(1) \Phi_t(2) d\tau_1 d\tau_2$$

L'énergie E^2 est donc l'énergie de corrélation à l'ordre 2 et l'énergie totale MP₂ correspond alors à :

$$E_{\text{MP}_2} = E_{\text{HFR}} + E^2 \quad (34)$$

La méthode MP₂ permet de récupérer une grande partie de l'énergie de corrélation électronique. Elle est très efficace et peu coûteuse requière dans la pratique des temps de calculs appréciable, proportionnels à N⁵, N étant le nombre d'électrons du système. Cette méthode n'est pas limitée à l'ordre 2, les ordres de perturbations supérieurs (MP₃, MP₄, ...) sont obtenus de la même manière mais utilisés rarement en raison de leurs couts computationnels.

I.5. Théorie de la Fonctionnelle de Densité DFT

I.5.1. Fondement de la théorie DFT

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) est une théorie performante qui permet de calculer la densité électronique des systèmes et de fournir une compréhension quantitative de leurs propriétés à partir des lois fondamentales de la mécanique quantique.

La théorie de la fonctionnelle de densité trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi 1927, qui ont postulé que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de densité électronique en appliquant localement des relations appropriées [11]. Cette théorie est utilisée par Thomas et Fermi pour décrire des systèmes de gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le modèle trop simpliste manquant de précision a rendu impossible de traiter des systèmes moléculaires. En 1964, Hohenberg et Kohn [12] ont repris les travaux de Thomas-Fermi et ont démontré que l'énergie d'un système est non dégénéré à N électrons et toutes les propriétés sont totalement déterminés par une densité électronique $\rho(r)$.

En mathématiques, une fonctionnelle est une entité qui associe un nombre à chaque fonction appartenant à une classe donnée. En d'autres termes, Il s'agit d'une fonction de la fonction, notée $F[f(r)]$, où r est la variable de la fonction f . Le but était de remplacer la fonction d'onde polyélectronique à $4N$ variables par la densité électronique avec $f(x,y,z)$ seulement.

I.5.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

- Premier théorème de Hohenberg et Kohn

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

$$\int \rho_0(r) d_r = n \quad (35)$$

$\rho_0(r)$ exprime la densité ponctuelle au point r et l'intégrale sur tout l'espace donne le nombre d'électrons. A rappeler que l'hamiltonien d'un système polyatomique est :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (36)$$

Avec
$$v(r_i) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (37)$$

$v(r_i)$: est le potentiel externe de l'électron i .

C'est le potentiel d'attraction de l'électron (i) par tous les noyaux qui sont externe par rapport au système électrons.

Donc l'énergie totale à l'état fondamental correspond à une fonctionnelle unique de la densité qui s'écrit :

$$E_0[\rho_0] = v_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + v_{ee}[\rho_0] \quad (38)$$

Donc pour calculer $E_0[\rho_0]$ il faut définir les 3 fonctionnelles.

$v_{ne}[\rho_0]$ étant le potentiel externe exercé au point r et s'écrit :

$$v_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr \quad (39)$$

La fonctionnelle de l'énergie peut donc s'écrire comme :

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr + F[\rho_0] \quad (40)$$

Avec
$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + v_{ee}[\rho_0] \quad (41)$$

Dans ce cas la fonctionnelle $F[\rho_0]$ reste inconnue.

- Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn

« Pour toute fonctionnelle de densité électronique d'essai $\rho_0'(r)$, qui satisfait les relations $\rho_0'(r) \geq 0$ et $\int \rho_0'(r) dr = n$ nous aurons la relation suivante $E_0[\rho_0'] \geq E_0[\rho_0]$ ».

C'est un théorème équivalent au principe variationnel de la mécanique quantique. Son importance provient du fait que l'état fondamental le plus stable correspond à une seule densité. Toutes fois, ce théorème ne propose pas une méthode pour déterminer la fonctionnelle de densité ρ_0 pour permettre le calcul de l'énergie E_0 sans déterminer au préalable la fonction d'onde.

I.5.3. Méthodologie de Kohn et Sham

Kohn et Sham ont proposé en 1965, une méthode pratique en utilisant les orbitales d'un système fictif de référence noté (s), constitué des n électrons non interagissant de même densité électronique que le système réel en interaction [13].

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (42)$$

Par conséquent l'hamiltonien du système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (43)$$

Avec
$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (44)$$

Par conséquent, les orbitales de Kohn et Sham θ_i^{KS} de l'électron i s'écrivent :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (45)$$

- Terme d'échange-corrélation

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel et le système fictif.

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (46)$$

Δv : la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre 2 charges ponctuelles.

$$\Delta v_{ee} = v_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (47)$$

L'énergie s'écrira alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta v_{ee}[\rho] \quad (48)$$

E_{xc} : est la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation, elle regroupe toutes les interactions électroniques non classique, définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta v_{ee}[\rho] \quad (49)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (50)$$

Trouver une bonne approximation pour le calcul de l'énergie d'échange-corrélation E_{xc} est la partie délicate de cette formule.

A partir du système de référence, les orbitales KS permettent de calculer de la densité électronique comme ρ_0 suit :

$$\rho_0 = \rho_s \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (51)$$

Et de calculer la cinétique du système T_s et donc l'énergie peut s'écrire comme :

$$E_v[\rho] = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (52)$$

L'équation aux valeurs propres de Kohn-Cham est donnée par :

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (53)$$

Avec :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (54)$$

v_{xc} est le potentiel d'échange-corrélation dans l'hamiltonien Kohn-Sham, défini comme étant la dérivée de l'énergie échange-corrélation E_{xc} par rapport à la densité électronique $\rho(r)$.

Le terme v_{xc} représente la principale différence entre une panoplie de fonctionnelles DFT. Plus ce terme est connu d'une manière précise, plus la fonctionnelle de densité sera déterminée avec précision et par conséquent l'énergie sera proche de l'énergie exacte. Plusieurs approximations pour déterminer ce potentiel ont été proposées par la suite, s'inscrivant dans le cadre du formalisme de Kohn et Sham.

I.5.4. Approximation locale LDA

L'approximation de la densité locale LDA est issue de l'analyse de gaz homogène d'électrons. Ce modèle stipule en première approche que la densité peut être localement constante. L'énergie d'échange-corrélation est définie dès lors par la formule :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho) dr \quad (55)$$

ϵ_{xc} est l'énergie d'échange-corrélation par électron dans un modèle à gaz homogène d'électrons dit Gellium, elle est définie comme étant la somme de deux contributions.

$$\epsilon_{xc}(\rho) = \epsilon_x(\rho) + \epsilon_c(\rho) \quad (56)$$

L'énergie d'échange proposée par Dirac [14] pour un gaz homogène d'électrons est donnée par la formule :

$$\epsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (57)$$

Ce qui donne :

$$E_x^{LDA} = \int \rho(r) \epsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (58)$$

L'expression analytique basée sur des calculs Monte Carlo de l'énergie de corrélation E_c^{LDA} a été développée par Vosko, Wilk et Nusair (VWN) en 1980 et donnée par la formule [15].

$$E_c^{LDA}[\rho] = E_c^{VWN}[\rho] \quad (59)$$

La deuxième approche de cette méthode et la version polarisée de spin, LSDA (Local Spin Density Approximation) (LSDA) où les densités électroniques $\rho_\alpha(r)$ et $\rho_\beta(r)$ sont introduit dans la densité totale. Cette méthode distingue entre les orbitales des électrons de spin opposés.

$$E_{xc}^{LSDA} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (60)$$

Dans la méthode LDA les électrons ont les mêmes orbitales Kohn-Sham θ^{KS} ce qui rend cette approximation applicable pour les systèmes à couches fermée. Quant aux systèmes à couches ouvertes la LSDA donne des meilleurs résultats.

1.5.5. Approximation du gradient généralisé GGA

Les approximations locales LDA/LSDA sont utilisées pour les systèmes où la densité varie très lentement avec la position comme c'est le cas pour les solides, matériaux ou polymères. Pour améliorer ces modèles la méthode GGA a apporté une correction en introduisant un gradient de la densité électronique de spin dans l'énergie d'échange.

L'énergie échange-corrélation s'écrit :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad (61)$$

Où f est la fonction des densités de spin et de leurs gradients.

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (62)$$

L'énergie d'échange associée à une fonctionnelle GGA est exprimée généralement sous la forme :

$$E_x^{GGA} = E_x^{LDA} - \int F(s)\rho^{4/3}(r)dr \quad (63)$$

Où F est le gradient de la densité réduite.

$$S(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{4/3}(r)} \quad (64)$$

La fonctionnelle $F(s)$ dans (l'eq.63) est déterminée soit par des données empiriques sur l'énergie d'échange des gaz nobles proposé par Becke en 1988 [8] ou à partir de

considérations physiques [9]. La méthode GGA a vu le développement de nombreuses fonctionnelles. Parmi les plus connues, la fonctionnelle d'échange de Becke (B88) [16] et de Perdew et Wang (PW86) [17]. Il y a aussi la fonctionnelle de corrélation de Lee Yang et Parr (LYP) [18] et de Perdew et Wang (PW91) [19].

I.5.6. Fonctionnelles DFT hybrides B3LYP

Les fonctionnelles Hybrides sont basées sur l'approche de la connexion adiabatique de système de densité sans interactions et système en interaction totale [20]. Alors que le système sans interaction peut être identifié par l'approximation HF, le gaz d'électrons homogène en interaction complète peut être approximé par les fonctionnelles LDA et GGA. Dans ce contexte, des fonctionnelles hybrides ont été développées qui sont un mélange de fonctionnelles d'échange HF et fonctionnelles d'échange-corrélation.

La fonctionnelle hybride la plus répandue est la B3LYP proposée par Becke en 1993 [21]. C'est une fonctionnelle à trois paramètres empiriques d'ajustement qui combine les fonctionnelles locale d'échange Becke et d'échange HF avec les fonctionnelles de corrélation locale VWN et du gradient LYP.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (65)$$

Les coefficients a_0 , a_x et a_c sont déterminés de manière semi-empirique pour reproduire les meilleurs lissages avec des valeurs expérimentales des énergies d'atomisations des molécules.

$$a_0 = 0.20 \quad a_x = 0.72 \quad a_c = 0.81$$

I.6. Bases d'orbitales atomiques

Le processus itération auto-cohérent SCF de la méthode HFR qui utilise l'approximation OM-CLOA calcul toutes les intégrales mono et biélectronique sur une base d'orbitales atomique OA. Ce qui permet de définir les coefficients C_{kr} de départ et les injecter dans la matrice de Fock. En 1928, les fonctions d'onde de Hartree-Fock ont été résolues par méthode numérique pour traiter les atomes à plusieurs électrons. Les NHFO ont permis la reproduction correcte de la fonction d'onde exacte de près et à grande distance des noyaux. Toutes fois, cette méthode présente le défaut majeur de ne pas posséder de forme analytique. Slater en

1931 a surmonté ce problème en proposant les bases STO, élaboré dans le but de reproduire les NHFO par un lissage des courbes des intégrales [22]. L'expression de la base STO est donnée par la formule :

$$\Psi_{nlm} = N_n \cdot r^{n^*-1} \cdot e^{-\zeta r} \cdot Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (66)$$

n^* : nombre quantique effectif.

N_n : constante de normalisation.

ζ : exposant de Slater.

$Y_{lm}^{(\theta, \phi)}$: les harmoniques sphériques.

Les STO présentent une structure analytique simple, néanmoins, le lissage qui concerne la partie radiale rend le calcul des intégrales complexe et difficile à réaliser.

Boys [23,24], en 1951 a proposé la base GTO qui utilise les fonctions cartésiennes de Gauss. Par la suite, Pople a décidé d'utiliser une combinaison de fonction GTO pour reproduire les STO. L'avantage est de permettre un calcul facile des intégrales et la réduction du temps de calcul.

Ces fonctions sont des puissances de (x,y,z) multiplié par $e^{-\alpha \cdot r^2}$, α est une constante qui détermine l'extension radiale de la fonction.

$$\phi_{GTO} = N \cdot x^i \cdot y^j \cdot z^k \cdot e^{-\alpha \cdot r^2} \quad (67)$$

Où, les exposants i, j et k sont des nombres entiers simulant les nombres atomiques n, l et m la somme i, j et k définie le type de l'orbitale.

$$i + j + k = 0 \quad \text{GTO type s}$$

$$i + j + k = 1 \quad \text{GTO type p}$$

$$i + j + k = 2 \quad \text{GTO type d}$$

Les GTO permettent le calcul des intégrales multicentriques. Elles possèdent la propriété mathématique dite le produit de multiplication : « Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C ». Par conséquent une intégrale à deux centres se réduit à une intégrale monocentrique.

Plusieurs GTO sont nécessaires pour imiter de façon adéquate une STO.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (68)$$

d_{λ} est le coefficient de contraction de la gaussienne primitive g_{λ} et k est le degré de contraction.

L'ensemble des bases dans un calcul de chimie quantique est déterminé par un certain nombre de combinaisons. Pour la base minimale STO-3G il faudrait une contraction de trois gaussiennes primitive PGTO pour que l'ajustement des parties radial soit satisfaisant et approcher une STO.

Les couches de valences responsables de la liaison chimique doivent être représentées avec une meilleure précision que les orbitales des couches internes. Pour cette raison, Pople et al., [24] a développé le niveau de valence partagé (split). Pour offrir une meilleure flexibilité pour s'ajuster.

La base Split Valence Double Zeta (SV-DZ) telle que 3-21G ou 6-31G, le nom spécifie le schéma de contraction utilisé pour former l'ensemble de base. Le chiffre de la première partie à gauche représente le nombre de GTO contractées pour représenter les orbitales de cœur. En deuxième partie, les orbitales de la couche de valence sont représentées avec deux fonctions de bases, appelées fonctions internes et externe. Dans le cas de la base 6-31G, la fonction de base interne est composée de trois GTO contractées, tandis que chaque fonction de base externe est une fonction gaussienne unique pour la couche de valence.

La base Split Valence triple Zeta (SV-TZ) tel que 6-311G considère six gaussiennes primitives pour les orbitales de cœur et un ensemble de base de valence à triple division, composées de 3,1 et 1 gaussiennes primitives respectivement.

Les fonctions de polarisation sont rajoutées à l'ensemble des bases pour décrire la déformation des nuages électronique et les distorsions dues à l'environnements. Ainsi, un jeu de fonctions d'un nombre quantique supérieur est introduit à tous les atomes en deux cas de figure. Une variante où les orbitales de polarisation sont rajouté à tous les atomes excepté l'hydrogène, désigné par la notation astérisque (*) ou (d). Cependant, la notation double astérisque ou (d,p) désigne l'ajout des orbitales de polarisation à tous les atomes y compris l'hydrogène. Cette technique est nécessaire pour une bonne description de grandeurs comme l'énergie de dissociation, moment dipolaire ou la localisation des états de transition.

Pour les systèmes ayant de nombreux doublets libres, les espèces chargées ou même les birèmes à liaison d'hydrogène, l'ensemble de base doit être complété par des fonctions diffuses pour permettre à la densité électronique de s'étendre sur un plus grand volume.

Ces orbitales supplémentaires du même nombre quantique des orbitales de valence sont caractérisées par des composants α très faibles. Ainsi, la notation [+] désigne l'ajout des orbitales diffuses pour tous les atomes lourds et [++] l'ajout de ces orbitales à l'ensemble des atomes.

I.6.1 Approche du pseudo-potentiel

Dans les systèmes atomiques et moléculaires, les orbitales occupées peuvent être divisées en deux catégories : les orbitales de cœur et les orbitales de valence.

Les orbitales de cœur sont les orbitales les plus internes, situées près des noyaux atomiques, et les orbitales de valence sont les orbitales les plus externes, spatialement plus étendues que les orbitales de cœur. Pour les atomes lourds, il existe de nombreux électrons de cœur. Ces électrons ne sont généralement pas importants pour décrire les propriétés chimiques ; cependant, pour les représenter, de nombreuses fonctions de base sont nécessaires. De plus, pour ces éléments plus lourds, les effets relativistes deviennent importants.

Une façon de résoudre les deux problèmes simultanément c'est d'ajuster un potentiel effectif (ECP) pour décrire les électrons de cœur en utilisant des calculs relativistes, réduisant le problème de calcul en ne traitant explicitement que les électrons de valence [25,26]. La plupart des calculs du ECP donnent des résultats comparables à ceux obtenus en utilisant un ensemble de base tout-électron avec un coût de calcul inférieur. En outre, une fraction des effets relativistes (effets scalaires) peut également être récupérée, sans qu'il soit nécessaire d'effectuer un calcul relativiste complet [27].

Nous trouvons dans la littérature un très grand nombre de potentiels effectifs. Hay et Wadt [28] ont développé des ECP pour les métaux de transition en incorporant les corrections masse-vitesse et Darwin à un électron dans leurs potentiels pour les éléments les plus lourds ($Z > 36$). Weigend et Ahlrichs [29] ont développé des ensembles de base gaussiens (def2-basis set) de valence divisée, de valence triple-zéta et de valence quadruple-zéta à utiliser avec les PCU pour H à Rn, à l'exception des lanthanides.

Les fonctions de base du potentiel effectif à l'exemple du LanL2DZ et Stuttgart-ECP se rapprochent des orbitales du noyau, qui n'affectent guère les réactions et les propriétés dans la plupart des systèmes, car les potentiels effectifs ont été introduits pour réduire considérablement le nombre de fonctions de base et le temps de calcul. En particulier, pour les atomes de quatrième période ou plus tard, les fonctions de base ECP sont utilisées dans la plupart des cas, sauf pour les réactions et les propriétés dans lesquelles les électrons du noyau participent, et ont donné des résultats très précis. La fonction de base ECP la plus largement utilisée est la fonction de base ECP relativiste (RECP), qui incorpore les effets relativistes des électrons du noyau : Les fonctions de base ECP les plus connues sont LanL2DZ, du Los Alamos National Laboratory (USA), et les fonctions de base ECP relativistes de petit noyau (STRSC) et de grand noyau (STRLC) de Stuttgart (Allemagne). Parmi les autres, il y a les fonctions de base AIMP (ab initio model potential), qui ont été développées pour reproduire les potentiels ab initio des orbitales du noyau avec des nœuds afin de considérer les effets indirects des électrons de coeur.

Partie II. Réactivité chimique théorique

II.1. Théorie de l'état de transition TST

La théorie de l'état de transition est la plus importante et fructueuse théorie à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique [30]. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (*Transition State Theory*), d'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme *la théorie du complexe activé*, la théorie de vitesse absolue et *TST classique* [31,32].

La réaction avance suivant une « coordonnée de réaction », généralement considérée comme étant négatif au réactif, nul au TS et positif au produit [26]. La coordonnée de réaction conduit le réactif au produit le long d'un chemin où l'énergie est aussi faible que possible, et le TS est le point où l'énergie est au maximum. Dans le cas multidimensionnel c'est donc un premier point selle sur la surface d'énergie potentielle, un maximum dans la direction de coordonnée de réaction et un minimum le long de toutes les autres coordonnées (figure 1).

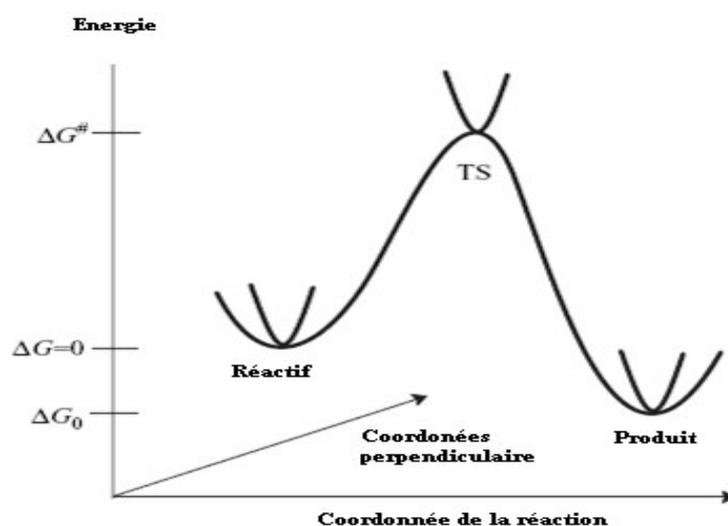


Figure 1. Illustration schématique du chemin de la réaction

II.2. Prédiction de la vitesse de réaction par la TST

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires [33-35]. Elle est basée sur quatre hypothèses :

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

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

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G}{RT}\right) \quad (69)$$

k_B : constante de Boltzmann

ΔS^\ddagger : entropie libre d'activation

h : constante de Planck

ΔH^\ddagger : enthalpie d'activation

R : constante des gaz parfaits

ΔG^\ddagger : enthalpie libre d'activation

T : température

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

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

L'équation d'Eyring introduit le même type de dépendance entre constante de vitesse d'une réaction élémentaire et température que la loi empirique d'Arrhenius. Cependant, l'énergie d'activation E_a que l'on peut déduire d'une étude cinétique expérimentale et l'enthalpie d'activation ΔH^\ddagger que l'on peut tirer du calcul de la surface d'énergie potentielle n'ont pas exactement la même signification physique. Il est important d'arriver à relier les deux afin de pouvoir établir une comparaison expérience/calcul. Ce lien dépend de la moléularité de la réaction élémentaire, ainsi que du milieu dans lequel elle se déroule (phase gazeuse/phase liquide). Ainsi, en phase gazeuse, il est clairement établi que :

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT(1 - \Delta n^\ddagger) \quad (70)$$

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

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

$$E_a \approx \Delta H^\ddagger + RT \quad (71)$$

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

II.3. Coordonnées intrinsèques de la Réaction (IRC)

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

On s'intéresse en particulier au chemin de réaction d'énergie minimale. En général, il est obtenu dans un système de coordonnées nucléaires pondérées en masse. La coordonnée de réaction associée à ce chemin, s , est alors appelée coordonnée intrinsèque de la réaction IRC pour (*Intrinsic Reaction Coordinate*) [36,37] et répond à l'équation suivante :

$$\frac{d\vec{x}}{ds} = \frac{-\text{grad}E_{\text{potentielle}}(\vec{x})}{|\text{grad}E_{\text{potentielle}}(\vec{x})|} = \mathbf{T} \quad (72)$$

\vec{x} : coordonnées nucléaires pondérées en masse

s : longueur du chemin

T : gradient normalisé (négatif).

La méthode de Gonzales-Schlegel peut être utilisée pour suivre l'IRC (en utilisant le mot clé IRC sur *Gaussian*). L'algorithme est illustré dans la figure 2. La méthode Gonzales-Schlegel semble à présent être une de meilleures méthodes pour le chemin IRC. Pour l'utilisation dans les méthodes de chemin de réaction, l'IRC, avec une exigence d'un pas faible, peut-être une méthode très sophistiquée.

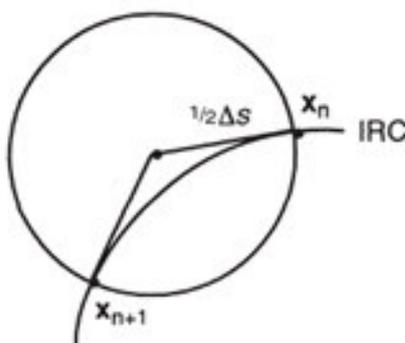


Figure 2. Illustration de la méthode d'optimisation contrainte de Gonzales-Schlegel pour suivre un IRC

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

II.4. Concepts chimiques et indices CDFT de réactivité

II.4.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

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

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

$$E = E[\rho]$$

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

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

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

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

Où μ est le multiplicateur de Lagrange :

$$v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (73)$$

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

F_{HK} : fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [38].

II.4.1.1. Potentiel chimique électronique μ

Selon Parr [39], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ . Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (74)$$

II.4.1.2. Dureté globale η

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

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (75)$$

μ : potentiel chimique électronique

$\rho(r)$: densité électronique

$v(r)$: potentiel externe du système

Les quantités μ et $\rho(r)$ peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations dN et $\delta v(r)$ respectivement. La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) [40] est définie comme la dureté (*hardness*) globale η du système.

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} \quad (76)$$

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit [39,40]:

$$\mu \approx (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (77)$$

$$\eta \approx (\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (78)$$

II.4.1.3 Indice d'électrophilie globale ω

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [42-44]. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire :

$$\Delta E = \mu^0 \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (79)$$

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

$$\Delta N_{\text{max}} = -\frac{\mu^0}{\eta} \quad (80)$$

La variation d'énergie devient

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (81)$$

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

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (82)$$

II.4.1.4. Indice de nucléophilie globale N

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [44] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [45]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al. [46] ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de diminuer sa densité

électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP , à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [46] :

$$N = \mathcal{E}_{HOMO(Nu)} - \mathcal{E}_{HOMO(TCE)} \quad (83)$$

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

II.4.2 Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le concept acide-base de Pearson HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) appliqué dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ et la dureté globale η d'une molécule. Toutes ces propriétés caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique. Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire les interactions *Soft-Soft*. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [47,48].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [49-51] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules.

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les indices de Parr.

II.4.2.1. Indices de Fukui f_k

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [52] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} \quad (84)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [53]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (85)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (86)$$

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

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

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

Il a été montré, pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site [54].

a) *Electrophilie locale* ω_k^f

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k^f [55]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+ .

$$\omega_k^f = \omega \cdot f_k^+ \quad (87)$$

avec $\sum \omega_k^f = \omega$

b) Nucléophilie locale N_k^f

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k^f [56]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k^f = N f_k^- \quad (88)$$

$$\text{avec } N = \sum N_k^f \quad (89)$$

II.4.2.2. Indices de Parr

Dans les réactions polaires et ioniques, la formation des centres pseudoradicaux est favorisée par le transfert de la densité électronique global GEDT (*global electron density transfer*) qui aura lieu du nucléophile vers l'électrophile. Dans les molécules non symétriques, une distribution non symétrique de la densité électronique aura lieu pendant le processus de GEDT. Ainsi, alors que certains atomes perdent moins de densité électronique dans l'espèce nucléophile, certains atomes gagnent plus de densité électronique dans l'espèce électrophile. Ces atomes pertinents correspondent aux centres les plus nucléophiles et les plus électrophiles des molécules réactives.

Dans le cas où une quantité équivalente à un électron est transférée lors d'une réaction polaire, le nucléophile devient un cation radical, tandis que l'électrophile devient un anion radical. Il est intéressant de noter que l'analyse de la densité de spin atomique (ASD) au niveau du cation radical et de l'anion radical donne une image de la distribution de la densité électronique dans l'électrophile et le nucléophile lorsqu'ils se rapprochent l'un de l'autre au cours de la réaction.

Sur la base de ces observations, Domingo a proposé en 2014 les fonctions de Parr $P(r)$ [57,58], qui sont données par les équations suivantes :

$$P_k^- = \rho_k^{rc} \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (90)$$

$$P_k^+ = \rho_k^{ra} \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (91)$$

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

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

a) Electrophilie locale ω_k^p

L'indice d'électrophilie locale ω_k^p [57] est défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Parr électrophilique p_k^+ .

$$\omega_k^p = \omega \cdot p_k^+ \quad (92)$$

b) Nucléophilie locale N_k^p

L'indice de nucléophile locale N_k^p est défini comme le produit de l'indice de nucléophilie globale N et l'indice nucléophilique de Parr p_k^- .

$$N_k^p = N \cdot p_k^- \quad (93)$$

II.4.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [56], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle aura lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile.

II.4.3.1. Modèle polaire ω_k^f / N_k^f

Un modèle polaire stipulant que l'interaction la plus favorisée entre un électrophile et un nucléophile aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de ω_k^f) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de N_k^f) [55].

II.4.3.2. Modèle polaire ω_k^p / N_k^p

Un modèle polaire stipulant que l'interaction la plus favorisée entre un électrophile et un nucléophile aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de ω_k^p) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de N_k^p) [57].

II.5. Analyse topologique des fonctions locales

L'analyse topologique des fonctions locales est basée sur la théorie des systèmes dynamiques gradients. Ce formalisme initié par H. Poincaré [59] est depuis plusieurs années présent dans de multiples domaines de la physique géométrique, mais son utilisation en chimie date de seulement d'une décennie. Richard Bader [60] fut un pionnier dans ce domaine puisqu'il proposa le premier l'analyse topologique de la densité électronique. Un des atouts de ce formalisme est de partager les systèmes moléculaires en différents domaines [60, 61] appelés bassins d'attracteurs selon des critères non empiriques qui s'appliquent à une fonction locale choisie selon les propriétés désirées.

La représentation visuelle du champ gradient $\vec{\nabla}V(r)$ peut se faire par les lignes de champs ou trajectoires, appelées aussi chemins de gradient. Ces chemins de gradient convergent aux points critiques (r_c) de la fonction « potentiel » définis par la condition $\vec{\nabla}V(r)|_{r=r_c} = \vec{0}$ (typiquement les attracteurs du système) [60].

Une fois les points critiques déterminés, il est alors possible de regrouper les trajectoires selon l'attracteur auquel elles aboutissent. L'ensemble des points de l'espace alors connectés à un même attracteur constitue son bassin. Une trajectoire ne peut appartenir qu'à un seul bassin et ne peut traverser sa surface, satisfaisant la condition de flux nul exprimée mathématiquement comme :

$$\vec{\nabla}V(r) \cdot \vec{n}(r) = 0 \quad (94)$$

où $\vec{n}(r)$ est un vecteur normal à la surface au point r .

Dans le cas d'une fonction potentiel à trois variables, on définit la matrice hessienne $H(r)$ de la fonction $V(r)$ comme :

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 V}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 V}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (95)$$

Le calcul des valeurs propres de la matrice hessienne diagonalisée (courbures du potentiel suivant les directions x, y et z) permet une classification des points singuliers associés à la fonction $V(\vec{r})$.

Il existe quatre classes de points :

- (3,+3) : 3 valeurs propres positives $\rightarrow V(r)$ a un minimum local à r_c .
- (3,-3) : 3 valeurs propres négatives $\rightarrow V(r)$ a un maximum local (attracteur) à r_c .
- (3,+1) : 2 valeurs propres positives et 1 valeur propre négative $\rightarrow V(r)$ a un minimum à r_c dans le plan des valeurs propres positives et un maximum suivant la direction perpendiculaire à ce plan (point selle).
- (3,-1) : 1 valeur propre positive et 2 valeurs propres négatives $\rightarrow V(r)$ a un maximum à r_c dans le plan des valeurs propres négatives et un minimum suivant la direction perpendiculaire (point selle).

II.5.1. Analyse topologique de la densité électronique QTAIM

Possédant l'outil mathématique apte à fournir une partition de l'espace en bassins, il reste à déterminer la fonction pertinente en chimie à analyser. Le but est de donner des définitions qualitatives et quantitatives sur la structure électronique des molécules ou solides étudiés. L'application des principes de la topologie en chimie a été faite en premier par Richard Bader [60], dans sa théorie des atomes dans les molécules (QTAIM). La fonction que Bader utilise dans sa théorie est la densité électronique $\rho(r)$. Les positions nucléaires d'un système moléculaire correspondent à des maxima locaux de la distribution de charge, ces points (3,-3) nommés NCP (*Nuclear critical point*), définissent des attracteurs dans le champ de gradient de la densité, chaque attracteur étant associé à un bassin. Bader a introduit la notion de

surface de flux nul (propriété générale des systèmes dynamiques gradients) pour définir les séparatrices entre les bassins atomiques, cette surface, satisfait l'équation :

$$\vec{\nabla}\rho(r) \cdot \vec{n}(r) = 0 \quad (96)$$

pour r appartenant à la surface interatomique

Dans la théorie QTAIM, la matrice hessienne diagonalisée s'écrit :

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (97)$$

où λ_1, λ_2 et λ_3 représentent les courbures de la densité par rapport aux trois axes cartésiens.

La trace de la matrice hessienne de la densité est le laplacien de la densité $\nabla^2 \rho(r)$.

$$\nabla^2 \rho(r) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (98)$$

Comme expliqué précédemment, les points critiques et leur connections caractérisent la topologie du gradient de la densité, les quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres (λ_i) non-nulles sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Points critiques dans la théorie QTAIM [60].

Objet topologique	Signe de λ_i	$(n(\lambda_i), \sum \frac{\lambda_i}{ \lambda_i })$	Appellation
Maximum local (attracteur)	-, -, -	(3,-3)	Noyaux (NCP)
Minimum local	+, +, +	(3,+3)	Cage critical point (CCP)
Point selle 1	+, +, -	(3,+1)	Ring critical point (RCP)
Point selle 2	-, -, +	(3,-1)	Bond critical point (BCP)

A titre d'exemple, la figure 3, représente le champ de vecteur $\vec{\nabla}\rho(r)$, dans le plan moléculaire de la molécule ClF_3 . Dans cette représentation, les trajectoires en rouge se terminent au voisinage de l'attracteur (noyau). Il y a en tout quatre bassins distincts :

- ✓ Trois bassins atomiques des atomes de fluor

- ✓ Un bassin pour l'atome du chlore, les lignes en noir représentent l'intersection des trois séparatrices avec le plan moléculaire.

La surface de flux nul, est définie par un ensemble de trajectoires de $\vec{\nabla}\rho(r)$ qui se terminent toutes sur un seul point, le point critique de liaison (BCP) où $\vec{\nabla}\rho(r) = \vec{0}$, il existe un BCP entre chaque paires d'atomes liés par un chemin de liaison, ce point se situe à l'intersection entre le chemin de liaison et la surface interatomique (séparatrice). Les deux trajectoires issues d'un point critique de liaison convergent vers deux attracteurs (noyaux).

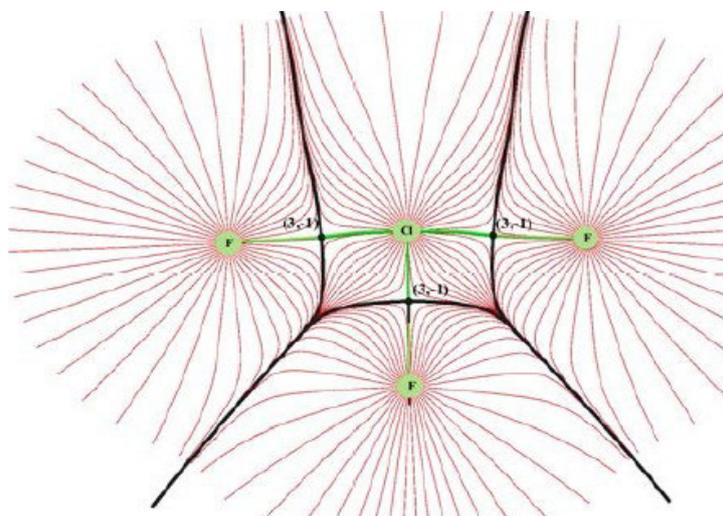


Figure 3. Bassins atomiques de ClF_3 calculé au niveau B3LYP/aug-ccpVTZ [62].

Les points noirs représentent les points selles (3,-1), les trajectoires partant de ces points et aboutissant aux attracteurs définissent les liaisons Cl—F.

L'introduction du concept de chemin de liaison permet de définir la structure moléculaire en termes de connections entre atomes, la représentation graphique des chemins de liaison et des points critiques de liaison forme le graphe moléculaire (figure 4), ce dernier constitue une définition non-ambigüe de la structure moléculaire et peut alors être utilisé pour suivre les changements structuraux le long d'un chemin réactionnel. Formellement, ces chemins ne peuvent cependant pas être assimilés à la liaison chimique entre les atomes [63].

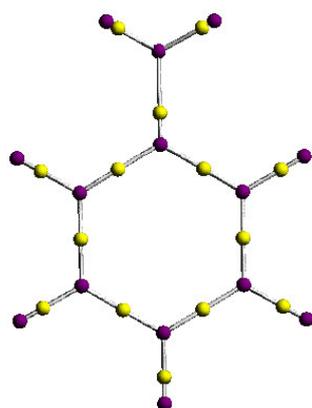


Figure 4. Graphe moléculaire de l'aniline : Chemin de liaison en blanc, points critiques de liaison en jaune, et les attracteurs en violet, calculé au niveau MP2/aug-cc-pVTZ [62].

II.5.1.1 Densité électronique au point critique de liaison (3,-1) ρ

Les interactions entre atomes liés peuvent être caractérisées et classées en fonction des propriétés de la densité électronique au point critique de liaison (BCP) et de la densité d'énergie au point critique de liaison (BCP). La valeur de la densité électronique au point critique de liaison, notée ρ_{BCP} , est connectée à l'ordre de liaison [64,65] qui reflète la force de liaison. En général,

- Si ρ_{BCP} est supérieur à 0.20 u.a. cas d'une liaison à électrons partagés
- Si ρ_{BCP} est inférieur à 0.10 u.a. cas d'une interaction sans partage d'électrons (par exemple : liaison ionique et interaction Van der Waals).

Il a été montré que ρ_{BCP} est fortement corrélée à l'énergie de liaison dans plusieurs types d'interactions [66-68].

II.5.1.2. Laplacien de la densité électronique au BCP $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$

La théorie QTAIM fournit non seulement une méthode pour définir et identifier les liaisons, mais permet également de caractériser et de catégoriser les liaisons, la propriété que Bader a utilisé pour cet effet est le laplacien de la densité électronique au point critique de liaison [69-71]. Le laplacien de la densité au BCP $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$ est la trace de la matrice hessienne.

Nous rappelons que le hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive et deux valeurs propres négatives, la première (λ_3 par convention) est associée à une direction le long

du chemin de liaison, les deux autres, λ_1 et λ_2 , négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 et λ_3 , le laplacien au BCP peut être soit positif ou négatif.

- On parle d'une interaction avec partage d'électrons quand le laplacien au BCP est négatif, $\nabla^2 \rho_{BCP}(r) < 0$ comme pour le cas typique des liaisons covalentes.
- Dans le cas d'un laplacien positif $\nabla^2 \rho_{BCP}(r) > 0$, la densité est environ dix fois plus faible au BCP (0.01 u.a.), on a une interaction sans partage d'électrons, propre aux liaisons ioniques, liaisons hydrogène ou interaction de Van der Waals.

Tableau 2. Descripteurs QTAIM au point critique (3,-1) BCP [72,73]

Interactions	Type de liaison	ρ_{BCP}	$\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$
A électron partagés	covalente	≥ 0.2	négatif
	polaire-covalente	≥ 0.2	négatif ou positif
Sans partage d'électrons	donneur-accepteur	≤ 0.1	positif
	ionique	≤ 0.1	positif

II.5.2. Analyse d'interaction non covalente NCI

Les interactions chimiques entre une protéine et un médicament, ou un catalyseur et son substrat, l'autoassemblage de nanomatériaux [74,75], certaines réactions chimiques [76, 77] sont dominées par des interactions non covalentes. Cette classe d'interactions couvre une large gamme d'énergies de liaison, et englobe les liaisons hydrogène, les interactions dipôle-dipôle et la dispersion de London [78] ainsi que des interactions définies récemment telles que les liaisons halogène, les interactions $CH \cdots \pi$ et $\pi \cdots \pi$. Les interactions répulsives, également appelées collisions stériques, ne doivent pas non plus être négligées.

L'indice d'interaction non covalente (NCI) est un nouvel outil topologique qui a récemment été ajouté à l'arsenal du chimiste théoricien [79]. NCI comble une lacune qui existait dans les méthodes topologiques pour la visualisation des interactions non covalentes. Basé sur la densité électronique et ses dérivées, il est capable de révéler des interactions aussi bien attractives que répulsives sous la forme d'isosurfaces, dont le code couleur révèle la nature de l'interaction.

En 2015, C. Narth et al. [79] de l'université Pierre et Marie Curie - Paris VI publient une excellente revue qui s'intitule : « *A complete NCI perspective : from new bonds to reactivity* ». Dans ce travail, les chercheurs ont donné les principales caractéristiques du NCI, ses similitudes et différences avec les approches précédentes. La visualisation de nouveaux types d'interaction était leur principal objectif. Étant basé sur la densité électronique, le NCI est non seulement très stable en ce qui concerne la méthode de calcul, mais il est également un outil approprié pour détecter de nouveaux mécanismes de liaison, puisque tous ces mécanismes devaient avoir un effet détectable sur la densité électronique. Enfin, C. Narth et al. [79] ont montré comment cet outil peut être utilisé pour comprendre les changements chimiques le long d'un processus d'une réaction chimique.

Si les méthodes topologiques (ELF et QTAIM) tentaient de rationaliser les structures moléculaires en interaction en étudiant les zones de forte densité électronique, la méthode NCI ("Non-Covalent Interaction") s'intéresse quant à elle aux interactions faibles ou non covalentes, c'est-à-dire aux zones de faible densité [80].

Cette nouvelle approche permet de visualiser et de quantifier relativement la force de telles interactions. La technique du NCI repose sur l'analyse et l'interprétation graphique de la densité électronique et de ses dérivées, à savoir les valeurs propres de son Hessien λ_2 et son gradient réduit $s(\rho)$ défini comme suit :

$$S(\rho) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (99)$$

La méthode NCI se base essentiellement sur la visualisation de ces endroits de l'espace où le gradient réduit (ρ) est proche de zéro. Alors que QTAIM se concentre sur les points critiques de la densité où le gradient disparaît (par exemple dans les points critique), la NCI généralise le concept et se concentre sur les endroits où le gradient de densité réduit est faible, c'est-à-dire des régions d'espace autour de ces points. Insister sur les surfaces d'espace sur lesquelles le gradient réduit prend une valeur définie, choisie pour être proche de zéro.

Ces isosurfaces à gradient réduit, sont appelés isosurfaces NCI, se caractérisent également par des valeurs de densité bien définies, car le gradient reste faible le long de chacun d'eux. Les isosurfaces du NCI entourent réellement les points critiques de QTAIM lorsqu'ils existent. Cependant, l'intérêt des isosurfaces du NCI [81] est de rester défini même lorsqu'aucun point

critique BCP n'est trouvé, ce qui permet d'analyser tous les types d'interactions intramoléculaires, y compris celles qui manquent dans le cadre QTAIM.

Afin de distinguer entre le type des interactions, la densité orientée par le signe de λ_2 est en outre utilisée. Un schéma de coloration est choisi pour classer les interactions, où :

- ✓ Les interactions **déstabilisantes** de type II sont colorées en rouge,
- ✓ Les interactions **stabilisatrices** de type I sont colorées en bleu
- ✓ Les interactions **faibles** délocalisées de type III sont colorées en vert.

Une intensité marquée des isosurfaces rouge et bleue (à savoir une couleur plus foncée) est associée à une densité locale plus élevée et donc à une interaction plus forte. Par exemple, la figure 5 représente les isosurfaces NCI en 3D pour un dimer phénol-phénol.

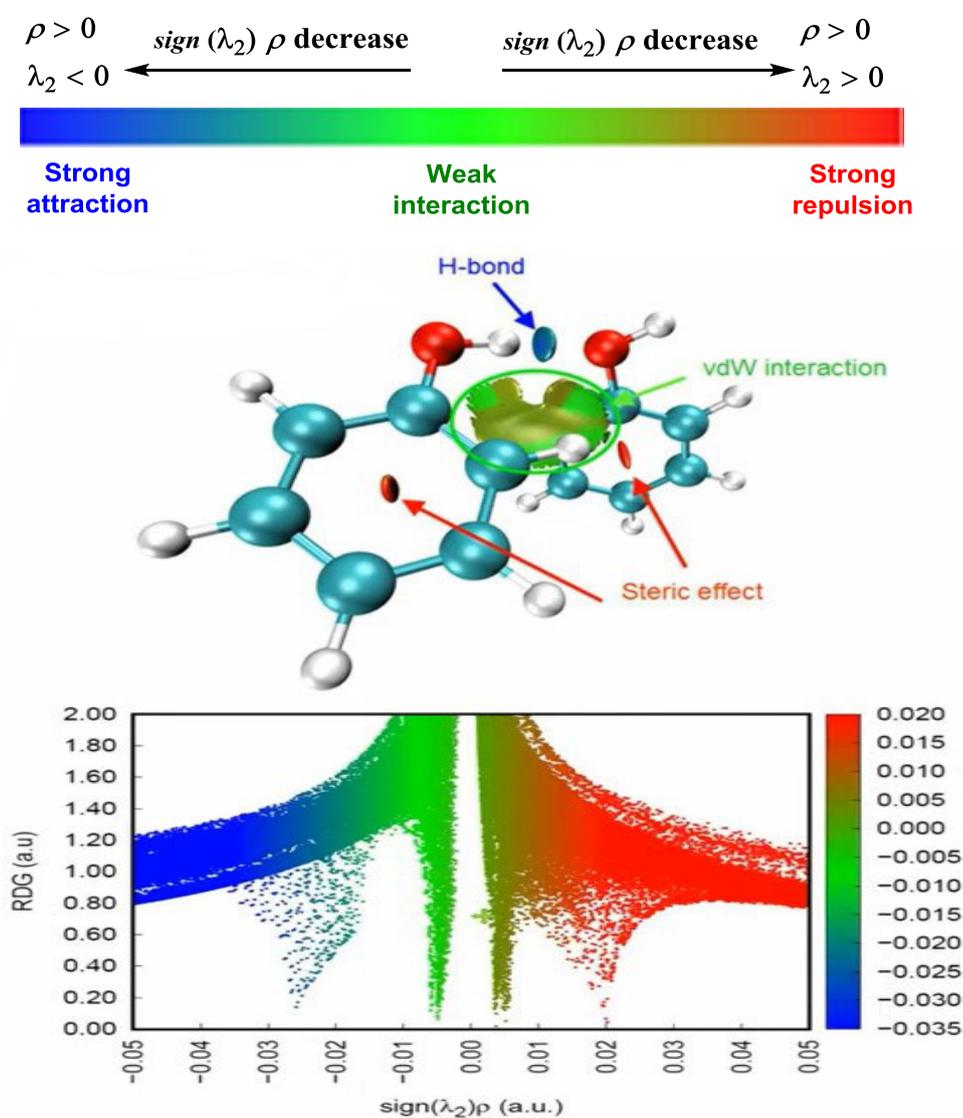


Figure 5. Représentation 3D des isosurfaces du NCI et le graphe correspondant 2D signe $(\lambda_2)\rho$ coloré pour un dimer phénol-phénol

Références

- [1] E. Schrödinger. Ann. Phys. Leipzig. 76 (1926) 361-373, doi: [10.1002/andp.19263840404](https://doi.org/10.1002/andp.19263840404).
- [2] M. Born, R. Oppenheimer. Ann. Phys. 389 (1927) 457-489, doi: [10.1002/andp.19273892002](https://doi.org/10.1002/andp.19273892002).
- [3] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, "Théorie de la structure moléculaire", Ed. Mir, Moscou, (1982).
- [4] W. Pauli, Phys. Rev. 58 (1940) 719, doi: [10.1103/PhysRev.58.716](https://doi.org/10.1103/PhysRev.58.716).
- [5] V. Fock, Z. Physik. 61 (1930) 126-148, doi: [10.1007/BF01340294](https://doi.org/10.1007/BF01340294).
- [6] J.C. Slater, Phys. Rev. 34 (1929) 1293; Phys. Rev. 38 (1931) 1109, doi: [10.1103/PhysRev.38.1109](https://doi.org/10.1103/PhysRev.38.1109).
- [7] C.C. Roothaan, Rev. Mod. Phys. 23 (1951) 69-89, doi: [10.1103/RevModPhys.23.69](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69).
- [8] P.O. Lowdin, Adv. Chem. Phys. 2 (1959) 207-322.
- [9] I. Shavitt, "Methods of electronic structure theory" Ed. H.F. Schaefer III, Plenum Press, NY, 189 (1977).
- [10] C. Møller, M.S. Plesset, Phys. Rev. 46 (1934) 618-622, doi: [10.1103/PhysRev.46.618](https://doi.org/10.1103/PhysRev.46.618).
- [11] (a) L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc. 23 (1927) 452-458, doi: [10.1017/S0305004100011683](https://doi.org/10.1017/S0305004100011683). (b) E. Fermi, Rend. Accad. 6 (1927) 602-607. (c) E. Fermi, Z. Physik. 48 (1928) 73-79, doi: [10.1007/BF01351576](https://doi.org/10.1007/BF01351576). (d) E. Fermi, Rend. Accad. Naz. Lincei. 7 (1928) 342.
- [12] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. A 136 (1964) 864-871, doi: [10.1103/PhysRev.136.B864](https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864).
- [13] W. Kohn, L. Sham, Phys. Rev. A 140 (1965) 1133, doi: [10.1103/PhysRev.140.A1133](https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133).
- [14] P.A.M. Dirac, Proc. Cambridge Philos. Soc. 26 (1930) 376-385, doi: [10.1017/S0305004100016108](https://doi.org/10.1017/S0305004100016108).
- [15] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys. 58 (1980) 1200-1211, doi: [10.1139/p80-159](https://doi.org/10.1139/p80-159).
- [16] A.D. Becke, Phys. Rev. A. 38 (1988) 3098-3100, doi: [10.1103/PhysRevA.38.3098](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098).
- [17] J.P. Perdew, W. Yue, Phys. Rev. B 33 (1986) 8800, doi: [10.1103/PhysRevB.33.8800](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8800).
- [18] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B 37 (1988) 785-789, doi: [10.1103/PhysRevB.37.785](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785).
- [19] (a) J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Phys. Rev. B, 46 (1992), 6671-6687, doi: [10.1103/PhysRevB.46.6671](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.46.6671); (b) J.P. Perdew, P. Ziesche, H. Eschrig, "Electronic structure of solids '91", Ed. Akademie Verlag, Berlin (1991).
- [20] J.P. Doucet, J. Weber, J. computer-aided molecular design, Academic Press, London, 1996.
- [21] A.D. Becke, J. Chem. Phys., 98 (1993) 5648-5652, doi: [10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [22] J.C. Slater, Phys. Rev. 36 (1930) 57-64, doi: [10.1103/PhysRev.36.57](https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57).
- [23] S.F. Boys, Proc. Roy. Soc. London A200 (1950) 542-554, doi: [10.1098/rspa.1950.0036](https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0036).
- [24] S.F. Boys, F. Bernardi, Molec. Phys. 19 (1970) 553-566, doi: [10.1080/00268977000101561](https://doi.org/10.1080/00268977000101561).
- [25] (a) W.J. Hehre, R.F. Stewart, J.A. Pople, J. Chem. Phys. (1969) 2657-2664, doi: [10.1063/1.1672392](https://doi.org/10.1063/1.1672392); (b) J.S. Binkley, J.A. Pople, W.J. Hehre, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 939-947, doi: [10.1021/ja00523a008](https://doi.org/10.1021/ja00523a008).
- [26] T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Olsen, "Molecular Electronic-Structure Theory", Wiley, England (2000), ISBN: 9781118531471.
- [27] (a) F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", 1st Edition, Wiley, (1999) ISBN: 0471980854; (b) F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", 2nd Edition, Wiley, (2007), ISBN: 0470011874.
- [28] E.R. Davidson, D Feller Chem Rev., 86 (1986) 681-696, doi: [10.1021/cr00074a002](https://doi.org/10.1021/cr00074a002).
- [29] (a) P.J. Hay, W.R. Wadt, J Chem Phys 82 (1985) 299-310, doi: [10.1063/1.448975](https://doi.org/10.1063/1.448975) ; (b) P.J. Hay, W.R. Wadt, J Chem Phys 82 (1985) 270-283, doi: [10.1063/1.448799](https://doi.org/10.1063/1.448799).
- [30] F. Weigend, R. Ahlrichs, Phys. Chem. Chem. Phys. 7 (2005) 3297-3305, doi: [10.1039/B508541A](https://doi.org/10.1039/B508541A).
- [31] H. Eyring, J. Chem. Phys., 3 (1935) 107, doi: [10.1063/1.1749604](https://doi.org/10.1063/1.1749604).

- [32] M.G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.*, 31 (1935) 875-894, doi: [10.1039/TF9353100875](https://doi.org/10.1039/TF9353100875).
- [33] H. Eyring, *Chem. Rev.*, 17 (1935) 65-77, doi: [10.1021/cr60056a006](https://doi.org/10.1021/cr60056a006).
- [34] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 12771-12800, doi: [10.1021/jp953748q](https://doi.org/10.1021/jp953748q).
- [35] E. Wigner, *Trans. Faraday Soc.*, 34 (1938) 29-41, doi: [10.1039/TF9383400029](https://doi.org/10.1039/TF9383400029).
- [36] K.J. Laidler, *"Theories of chemical reaction rates"*, McGraw-Hill Inc., NY, (1969).
- [37] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* 14 (1981) 363-368, doi: [10.1021/ar00072a001](https://doi.org/10.1021/ar00072a001).
- [38] C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523-5527, doi: [10.1021/j100377a021](https://doi.org/10.1021/j100377a021).
- [39] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palk, *J. Chem. Phys.*, 68 (1978) 3801-3807, doi: [10.1063/1.436185](https://doi.org/10.1063/1.436185).
- [40] R.G. Parr, W. Wang, *"Density Theory for atoms and Molecules"*, Oxford University Press, NY, Oxford, (1989).
- [41] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 7512-7516, doi: [10.1021/ja00364a005](https://doi.org/10.1021/ja00364a005).
- [42] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922-1924, doi: [10.1021/ja983494x](https://doi.org/10.1021/ja983494x).
- [43] P. Perez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117-3125, doi: [10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0).
- [44] L.R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem.*, A106 (2002) 952-961, doi: [10.1021/jp012603i](https://doi.org/10.1021/jp012603i).
- [45] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 441-4423, doi: [10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
- [46] (a) L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 73 (2008) 4615-4624, doi: [10.1021/jo800572a](https://doi.org/10.1021/jo800572a); (b) P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, 865 (2008) 68-72, doi: [10.1016/j.theochem.2008.06.022](https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.06.022).
- [47] L.R. Domingo, M. Duque-Norena, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.*, 895 (2009) 86-91, doi: [10.1016/j.theochem.2008.10.014](https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.10.014).
- [48] R.G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 1827-1836, doi: [10.1021/ja00984a014](https://doi.org/10.1021/ja00984a014).
- [49] R.G. Pearson, *"Hard and Soft Acids and Bases"*, Dowden, Hutchinson and Ross, Inc., Stroudsburg, (1973).
- [50] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 1793-1874, doi: [10.1021/cr990029p](https://doi.org/10.1021/cr990029p).
- [51] P. Geerlings, F. De Proft, *Int. J. Mol. Sci.*, 3 (2002) 276309, doi: [10.3390/i3040276](https://doi.org/10.3390/i3040276).
- [52] A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, 3 (2002) 310-323, doi: [10.3390/i3040310](https://doi.org/10.3390/i3040310).
- [53] R.G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4049-4050, doi: [10.1021/ja00326a036](https://doi.org/10.1021/ja00326a036).
- [54] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 5708-5711, doi: [10.1021/ja00279a008](https://doi.org/10.1021/ja00279a008).
- [55] P.K. Chattaraj, S. Nath, A.B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 9143-1945, doi: [10.1021/j100088a009](https://doi.org/10.1021/j100088a009).
- [56] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417-4423, doi: [10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6); (b) P. Perez, L.R. Domingo, A.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117-3125, doi: [10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0); (c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, *"The electrophilicity index in organic chemistry"* In *"Theoretical Aspects of Chemical Reactivity"*, Ed A. Toro-Labbé, Elsevier Science: Oxford, 19 (2007) 139-202.
- [57] L.R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.*, 7 (2009) 3576-3583, doi: [10.1039/B909611F](https://doi.org/10.1039/B909611F).
- [58] L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Sáez, *RSC Adv.* 3 (2013) 1486-1494, doi: [10.1039/C2RA22886F](https://doi.org/10.1039/C2RA22886F).
- [59] H. Poincaré, *"Les méthodes nouvelles de la mécanique céleste"*, Gauthier-Villars et fils, (1892).

- [60] R.F.W Bader, "International Series of Monographs on Chemistry", 22 (1990). ISBN 0-19-855168-1.
- [61] R.F.W Bader, H. Essen, J. Chem. Phys. 80 (1984) 1943, doi: [org/10.1063/1.446956](https://doi.org/10.1063/1.446956).
- [62] M. Amaouch, "Applications des approches topologiques ELF et QTAIM dans un contexte quasi-relativiste à 2 composantes." Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2016. URL: <https://www.theses.fr/2016PA066496.pdf>.
- [63] R.F.W. Bader, J. Phys. Chem. A 113 (2009) 10391-10396, doi: [10.1021/jp906341r](https://doi.org/10.1021/jp906341r).
- [64] R.F.W. Bader, T.S. Slee, D. Cremer, E. Kraka. J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 5061-5068, doi: [10.1021/ja00353a035](https://doi.org/10.1021/ja00353a035).
- [65] D. Cremer, E. Kraka. "A description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy" Croat. Chem. Acta 57 (1984) 1259-1281.
- [66] R.J. Boyd, S.C. Choi, Chem Phys Lett 129 (1986) 62-65, doi: [10.1016/0009-2614\(86\)80169-5](https://doi.org/10.1016/0009-2614(86)80169-5).
- [67] M.T. Carroll, R.F.W. Bader, Mol Phys 65 (1988) 695-722, doi: [10.1080/00268978800101351](https://doi.org/10.1080/00268978800101351).
- [68] M. Domagala, S.J. Grabowski, J. Phys. Chem. A 109 (2005) 5683-5688, doi: [10.1021/jp0511496](https://doi.org/10.1021/jp0511496).
- [69] R.F.W. Bader, P. MacDougall, C. Lau. J. Am. Chem. Soc. 106 (1984) 1594-1605, doi: [10.1021/ja00318a009](https://doi.org/10.1021/ja00318a009).
- [70] A. Ulman, Chem. Rev., 96 (1996), 1533-1554, doi: [10.1021/cr9502357](https://doi.org/10.1021/cr9502357).
- [71] F. Schreiber, Prog. Surf. Sci., 65 (2000) 151-257, doi: [10.1016/S0079-6816\(00\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6816(00)00024-1).
- [72] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, J. Chem. Phys. 117 (2002) 5529-5542, doi: [10.1063/1.1501133](https://doi.org/10.1063/1.1501133).
- [73] P. Macchi, D.M. Proserpio, A. Sironi, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 13429-13435, doi: [10.1021/ja982903m](https://doi.org/10.1021/ja982903m).
- [74] H. Fenniri, M. Packiarajan, K.L. Vidale, D.M. Sherman, K. Hallenga, K.V. Wood, J.G. Stowell, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 3854-3855, doi: [10.1021/ja005886l](https://doi.org/10.1021/ja005886l).
- [75] P. Kruse, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, R.A. Wolkow. Nano Lett. 2 (2002) 807-810, doi: [10.1021/nl025628h](https://doi.org/10.1021/nl025628h).
- [76] S.S. Sheiko, F.C. Sun, A. Randall, D. Shirvanyants, M. Rubinstein, H. Lee, K. Matyjaszewski. Nature 440 (2006) 191-194, doi: [10.1038/nature04576](https://doi.org/10.1038/nature04576).
- [77] G.A. DiLabio, P.G. Piva, P. Kruse, R.A. Wolkow J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 16048-16050, doi: [10.1021/ja0460007](https://doi.org/10.1021/ja0460007).
- [78] P.A. Kollman. Chem. Rev. 10 (1977) 365-371, doi: [org/10.1021/ar50118a003](https://doi.org/10.1021/ar50118a003).
- [79] C. Narth, Z. Maroun, R.A. Boto, R. Chaudret, M.L. Bonnet, J.-P. Piquemal, J. Contreras-García, "A complete NCI perspective: From new bonds to reactivity" In "Applications of Topological Methods in Molecular Chemistry" A. Esmail, C. Remi, L. Christine, S. Bernard, Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, Vol. 22 (2016) 491-527, DOI: [10.1007/978-3-319-29022-5_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-29022-5_18).
- [80] L.I. Karaouzene, "Etude ab initio des Propriétés Physiques des Semiconducteurs à Base de Niture à Hétérointerfaces" Thèse de doctorat, Université Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, (2018), URL: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/14281/1/Etude-ab-initio-des-Proprietes-Physiques-des-Semiconducteurs-a-Base-de-Niture-a-Heterointerfaces.pdf>.
- [81] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A.J. Cohen, W.T. Yang. J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 6498-6506, doi: [org/10.1021/ja100936w](https://doi.org/10.1021/ja100936w).

Chapitre III

Compréhension de la régiosélectivité des réactions de cycloadditions [3+2] catalysée par le Cuivre(I) et le Ruthénium(II) d'un azide dérivé du ribose avec un alcène terminal

Compréhension de la régiosélectivité des réactions de cycloadditions [3+2] catalysée par le Cuivre(I) et le Ruthénium(II) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal

Résumé

LA réaction de cycloaddition (32CA) de l'azide dérivé de ribose et l'alcyne terminal catalysée par le cuivre(I) CuAAC, par le ruthénium(II) RuAAC et la réaction non catalysée a été étudié théoriquement. Des calculs DFT ont été effectués pour rationaliser la régiosélectivité et le mécanisme de cette réaction de cycloaddition. En absence de catalyseur, deux chemins de réaction ont été étudiés, indiquant que la réaction 32CA lente nécessitant une barrière d'activation élevée avec une régiosélectivité limitée. Cette réaction se déroule selon un mécanisme asynchrone en une seule étape avec un caractère polaire très faible. L'utilisation des sels Cu(I) comme catalyseur conduit à une réaction en plusieurs étapes. Les caractéristiques connues de la réaction CuAAC telles que la cinétique de second ordre observée pour les espèces Cu(I) impliquant deux atomes de cuivre et la régiosélectivité 1,4-marquée ont été vérifiés. La coordination du cuivre à l'alcyne modifie le mécanisme en un mécanisme polaire par étapes. Les barrières énergétiques calculées indiquent la formation exclusive du régioisomère 1,4. En revanche, la cycloaddition azide-alcyne catalysée par le ruthénium (II) (RuAAC), étudiée en utilisant le mécanisme de Fokin en utilisant le complexe [Cp*RuCl], le chemin de réaction 1,5 régioisomérique est plus favorisé.

I. Introduction

La méthodologie la plus populaire utilisée pour obtenir les 1,2,3-triazoles était la cycloaddition [3+2] de la fonction azide et la fonction alcyne de Huisgen en 1963 [1]. Cette cycloaddition est un processus relativement lent qui nécessite souvent des conditions de températures élevées. Toutefois la réaction de cycloaddition [3+2] de Huisgen d'un azide et un alcyne terminal conduit à un mélange d'isomères 1,4- et 1,5- disubstitués [2-4].

La réaction de cycloaddition [3+2] (32CA) de Huisgen a été rajeunie par deux groupes de chercheurs indépendants, celui de Meldal [5] et celui Sharpless [6] lorsque la version catalysée par Cu de la réaction 32CA a été découverte et classée comme une réaction de clic. La cycloaddition azide-alcyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) permet le contrôle de la régiosélectivité en faveur de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués dans des conditions très douces [7].

Un procédé pour former l'isomère 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué correspondant était également nécessaire. En 2005, ce problème a été résolu par Fokin, Jia et al, qui ont montré qu'en échangeant le cuivre par un complexe de ruthénium, cette classe d'isomères était

également accessible. C'est une autre découverte dans le domaine des réactions de clic concerne la réaction de cycloaddition azide-alcyne catalysée par le ruthénium (II) (RuAAC) qui a fourni exclusivement les régioisomères 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués [8].

Bien que la 32CA d'un azide avec un alcyne soit connu en chimie des glucides depuis plus de 60 ans [9], son application pour la préparation de glycoconjugués est devenue particulièrement attrayante avec le développement de la variante catalysée par le cuivre(I) [10]. Cette approche pratique permet la synthèse rapide de glucides conjugués dans lesquels le cycle triazole hétérocyclique sert de maille pour joindre la fraction du glucide à une autre biomolécule [11,16].

L'objectif principal de la présente contribution est de réaliser une étude computationnelle sur la réaction de cycloaddition [3+2] thermique non catalysée, puis catalysée par le cuivre (I) et catalysée par le ruthénium (II) de l'azide dérivé du ribose, 1-O-Méthyl-2,3-O-isopropylidène-5- (méthylèneazide) - β -D-ribofuranose **1** avec l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol **2** conduisant au 1,4- et / ou 1,5- régioisomères de 1,2,3-triazole (schéma 1). Pour cela, nous avons utilisé les mécanismes proposés par Fokin pour la CuAAC et la RuAAC. Le rôle des catalyseurs Cu / Ru sur la cinétique et la régiosélectivité de l'étape de réaction catalysée par le métal 32CA a été élucidé par le calcul des énergies d'activation pour toutes les voies régioisomériques possibles.

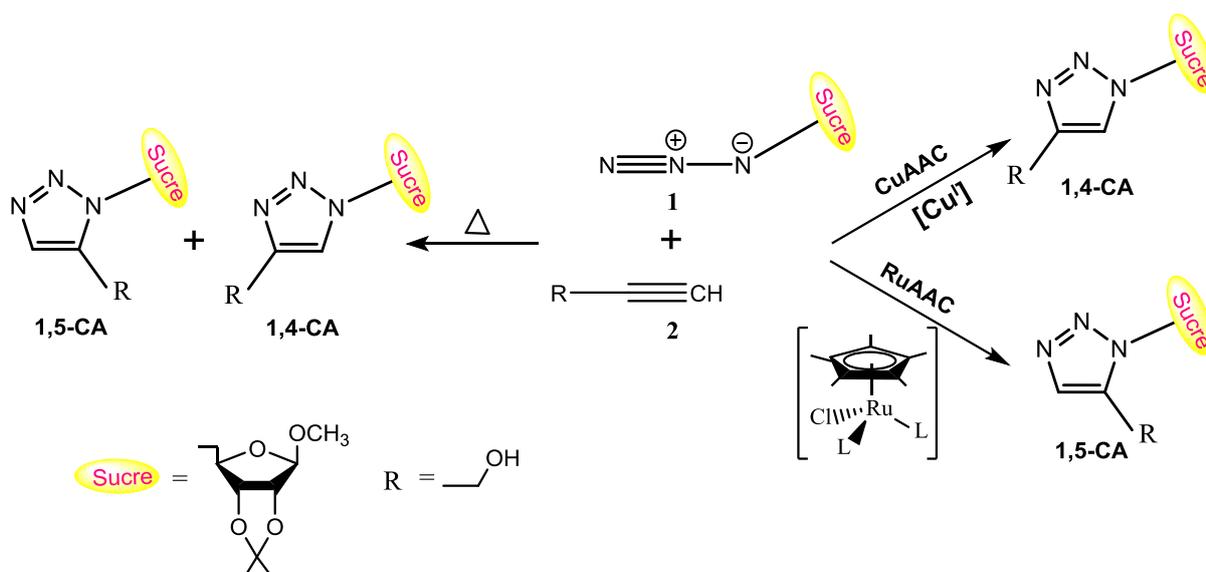


Schéma 1. Représentation schématique de la réaction non catalysée et catalysée CuAAC / RuAAC entre l'azido dérivé du ribose **1** et l'alcyne terminal **2**.

II. Méthodologie de calculs

- Les géométries d'équilibre et les énergies ont été calculées à l'aide de la fonctionnelle B3LYP [17,18] en combinaison avec l'ensemble de bases standards 6-31G (d) [19] pour les atomes non métalliques et les potentiels effectifs LanL2DZ [20] pour les atomes Cu, Ru et Cl.
- Une étude très récente [21], basée sur la théorie de la densité d'électrons moléculaires (MEDT), montre que la méthode B3LYP / 6-31G (d,p) (LanL2DZ pour le métal) est un niveau de calcul adéquat pour l'étude des réactions 32CA catalysées par un métal.
- Tous les calculs effectués dans ce travail ont été réalisés à l'aide du package Gaussian 09 [22].
- Les points stationnaires ont été identifiés avec les calculs de fréquence de vibration harmonique. Les minima réels sont vérifiés par l'absence de fréquences imaginaires et un état de transition est caractérisé par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire.
- La coordonnée de réaction intrinsèque (IRC) a été suivie pour vérifier que le TS reliait les deux minima, réactif et produit en utilisant la méthode d'intégration de second ordre de Gonzalez-Schlegel [23-24].
- Les effets du solvant ont été pris en compte par une optimisation complète ou par des calculs d'énergie en un point au niveau des structures en phase gazeuse en effectuant des calculs de champ de réaction auto-cohérent (SCRF), à l'aide du modèle PCM développé par le groupe de Tomasi [25].
- La polarité des réactions 32CA a été évaluée en calculant le transfert global de densité électronique (GEDT) [26] en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA) [27].
- Les indices de réactivité globale CDFT et les fonctions de Parr ont été calculés à l'aide des équations données dans le Chapitre théorique.

Partie I Etude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] non catalysée d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne terminal : réaction AAC

Introduction

Les réactions de cycloaddition font partie des processus les plus importants présentant un intérêt à la fois synthétique et mécanistique en chimie organique. La compréhension actuelle des principes sous-jacents des réactions de Diels-Alder (DA) et des cycloadditions dipolaires-1,3 (32CA) est le fruit d'une interaction fructueuse entre la théorie et l'expérience [28]. Le concept général des 32CA a été introduit par Huisgen et ses collaborateurs au début des années 1960 [29]. Les travaux de Huisgen ont jeté les bases de la compréhension du mécanisme des réactions de cycloadditions concertées. Un dipôle est un système de trois atomes sur lesquels sont répartis quatre électrons π . Il existe une grande variété de dipôles qui comprennent une combinaison d'atomes de carbone, d'oxygène et d'azote dans leurs structures. D'autre part, les dipôlarophiles peuvent être des alcènes ou des alcynes substitués.

Compte tenu de l'importance de ces réactions, de nombreux efforts ont été déployés pour caractériser les réactifs de ces réactions de cycloadditions et pour élucider leurs mécanismes réactionnels [30-38]. Cependant, la réaction de cycloaddition 32CA impliquant le composé à trois atomes (TAC) azide avec des dérivés alcynes demeurent d'une importance particulière permettant la formation d'hétérocycles 1,2,3-triazoles substitués d'un grand intérêt pharmaceutique et industriel. Toutefois, de nombreuses études récentes ont classé l'azide comme étant un composé linéaire à trois atomes (L-TAC) avec une réactivité type zwitterionique dans les cycloadditions 32CA.

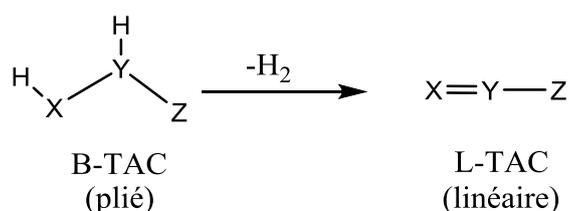


Schéma 2. Relation chimique entre un composé à trois atomes TAC B- (plié) et L- (linéaire)

I. Résultats et discussion

I.1. Étude structurale et mécanistique de la réaction 32CA non catalysée AAC

La présente étude comprend trois parties, dans lesquelles la première nous avons réalisé une étude structurale et mécanistique de la réaction de cycloaddition [3+2] 32CA non catalysée (AAC) de l'azide dérivé du ribose 1-O-Methyl-2,3-O-isopropylidene-5-(methyleneazide)- β -D-ribofuranose (**1**) et l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol (**2**). Cette cycloaddition sous contrôle thermique conduisant au mélange d'isomères triazoliques 1,4- et 1,5-disubstitués est illustrée dans le schéma 3.

Les énergies totale et relative B3LYP/6-31G (d) à la température 373,15 K des points stationnaires des réactifs (1) et (2), des états de transition TS-1,4 et TS-1,5 et des cycloadduits CA-1,4 et CA-1,5 sont reportées dans le tableau 1.

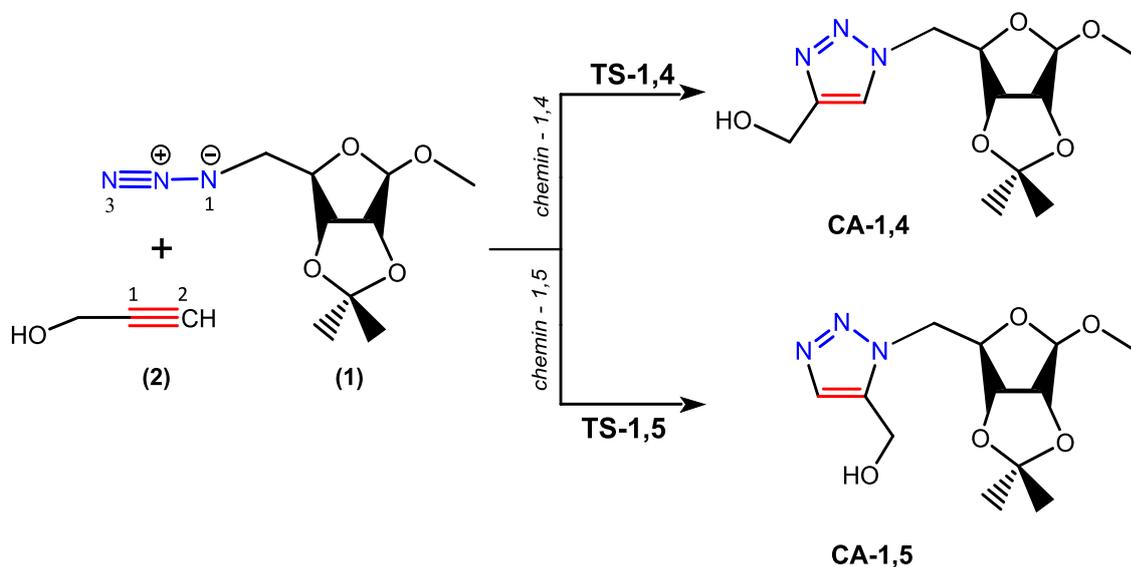


Schéma 3. Représentation schématique de la réaction 32CA non catalysée AAC entre l'azide dérivé du ribose **1** et l'alcyne terminal **2**.

Tableau 1. Énergies totales B3LYP / 6-31G (d), énergie (MP3+MP4)/2 moyenne (E, en u.a.) et les énergies relatives (ΔE , en kcal.mol⁻¹) en phase gaz des points stationnaires impliqués dans les chemins de réaction 1,4 et 1,5 de la réaction 32CA entre l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne **2** à 373,15 K.

Système	B3LYP/6-31G (d)		(MP3+MP4)/2	
	E	ΔE	E	ΔE
1	-817.048944		-815.117502	
2	-191.852437		-191.395986	
TS-1,4	-1008.872241	18.29	-1006.474047	24.75
TS-1,5	-1008.871416	18.80	-1006.472003	26.03
CA-1,4	-1009.016468	-72.22	-1006.629339	-72.70
CA-1,5	-1009.010255	-68.32	-1006.624474	-69.65

^a par rapport aux réactifs

Les calculs DFT B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse donnent des barrières d'activation de 18,29 et 18,80 kcal.mol⁻¹ pour les chemins réactionnels 1,4- et 1,5- respectivement. Ces barrières d'activation élevées révèlent que la réaction non catalysée est cinétiquement défavorisée. De plus, la très petite différence de 0,51 kcal.mol⁻¹, indique que la régiosélectivité est très limitée et que les deux cycloadduits CA-1,4 et CA-1,5 coexistent et forment un mélange. Le caractère fortement exothermique de cette réaction -72,22 et -68,32 kcal.mol⁻¹ respectivement rend la formation des deux cycloadduits CA-1,4 et CA-1,5 irréversible.

Un calcul plus précis résultant de la moyenne E(MP3+MP4)/2 avec une base 6-311G(d,p) donne des barrières d'activation de 24,75 et 26,03 kcal.mol⁻¹ pour les deux chemins réactionnel 1,4- et 1,5- cette fois-ci en faveur de de la formation du cycloadduit CA-1,5. La réaction se révèle toujours cinétiquement défavorisée avec des barrières assez élevées. Une différence $\Delta(\Delta E)$ de 1,78 kcal.mol⁻¹ confirme la coexistence des deux cycloadduits CA-1,4 et CA-1,5.

L'effet du solvant a été pris en compte par un calcul single point sur les géométries optimisées en phase gazeuse et en utilisant le modèle PCM (polarizable continuum Model) de Tomasi. Étant donné que cette cycloaddition a été effectuée dans un solvant binaire CH₂Cl₂/H₂O, à 373,15 K, nous avons pris la valeur $\epsilon=43,64$ comme constante diélectrique du

milieu. Ainsi, les valeurs B3LYP/6-31G(d) calculées obtenues des énergies libres pour les deux chemins réactionnels ont été calculées. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Données thermodynamiques dans le solvant modèle PCM à 373.15K pour la réaction AAC de l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne **2**.

	H (u.a.)	ΔH (kcal/mol)	S (Cal/MolK)	ΔS (Cal/MolK)	G (u.a.)	ΔG (kcal/mol)
1	-816.774467		144.167		-816.860196	
2	-191.784542		72.721		-191.827786	
TS-1,4	-1008.537380	19.18	175.931	-40.88	-1008.641997	34.43
TS-1,5	-1008.537175	19.31	175.452	-41.27	-1008.641561	34.71
CA-1,4	-1008.679185	-69.81	168.243	-48.57	-1008.779231	-51.68
CA-1,5	-1008.675102	-67.24	167.561	-49.25	-1008.774743	-48.87

^a par rapport au réactifs

Après l'inclusion de l'énergie au point zéro et les corrections thermiques pour les énergies électroniques et les entropies, les énergies libres d'activation de TS-1,4 et TS-1,5 augmentent de 34,43 et 34,71 kcal.mol⁻¹. Ces valeurs élevées sont une conséquence des entropies d'activation défavorables associée à ce processus. De plus, ces réactions AAC sont caractérisées par un comportement exergonique par des valeurs entre 51,69 et 48,87 kcal.mol⁻¹.

I.2. Élucidation du caractère polaire de la réaction AAC

Dans une réaction polaire, il y a un transfert de la densité électronique de l'espèce nucléophile vers l'espèce électrophile, qui est mesuré par la valeur GEDT calculée au TS de la réaction, plus la valeur GEDT au TS est grande, plus la réaction est polaire. A noter que, le concept de GEDT vient de l'observation que le transfert de la densité électronique qui a lieu du nucléophile à l'électrophile le long d'une réaction polaire n'est pas un processus local, mais un processus global impliquant les deux entités en interaction et dépendant des interactions électrophiles/nucléophiles qui ont lieu entre elles. Les géométries des états de transition TSs impliqués dans la réaction 32CA de l'azide **1** avec l'alcyne **2** sont représentées sur la figure 1.

L'analyse des GEDT aux niveaux de calcul DFT B3LYP/6-31G(d) en phase gaz des états de transitions TS-1,4 et TS-1,5 partagés entre les deux entités de l'azide **1** vers l'alcyne **2**, sont de

0,08 pour TS-1,4 et 0,10 e pour TS-1,5. Les valeurs GEDT négligeables indiquent le caractère polaire très faible de ce procédé de cycloaddition en accord avec une faible différence d'électrophilie $\Delta\omega = 0,55\text{eV}$ entre l'azide **1** et l'alcyne **2** (voir tableau 3).

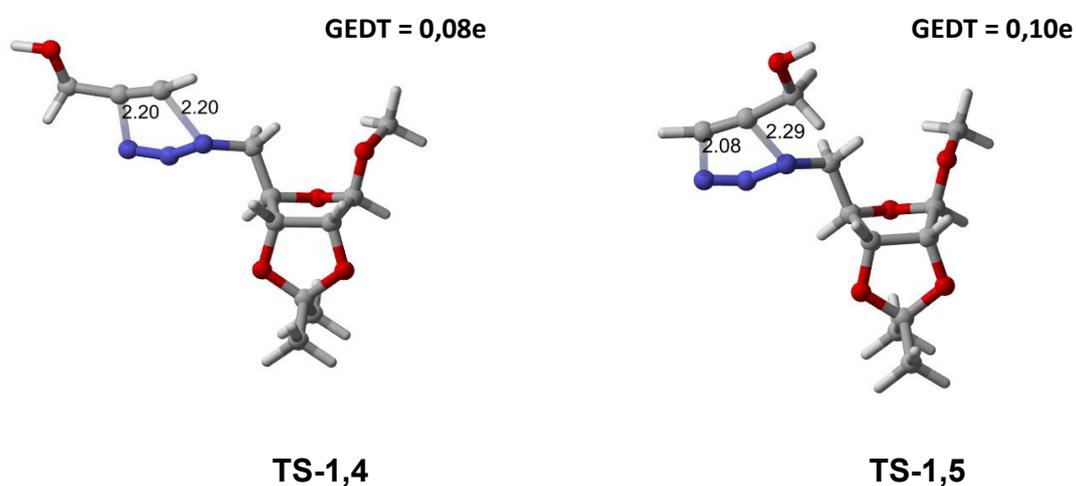


Figure 1. Structures B3LYP/6-31G(d) des états de transition de la réaction 32CA non catalysées AAC. Les distances de liaisons formées sont données en (Å).

Un calcul IRC a été effectué pour relier les deux états de transitions aux réactifs et aux produits. Les courbes correspondantes $E=f(\text{RC})$ sont données dans la figure 2. L'optimisation des structures des deux extrémités des IRC conduit à des structures de mêmes énergies que les réactifs et les produits. L'analyse détaillée des deux chemins réactionnels régioisomériques associés à la réaction 32CA indique qu'elle suit un mécanisme en une seule étape.

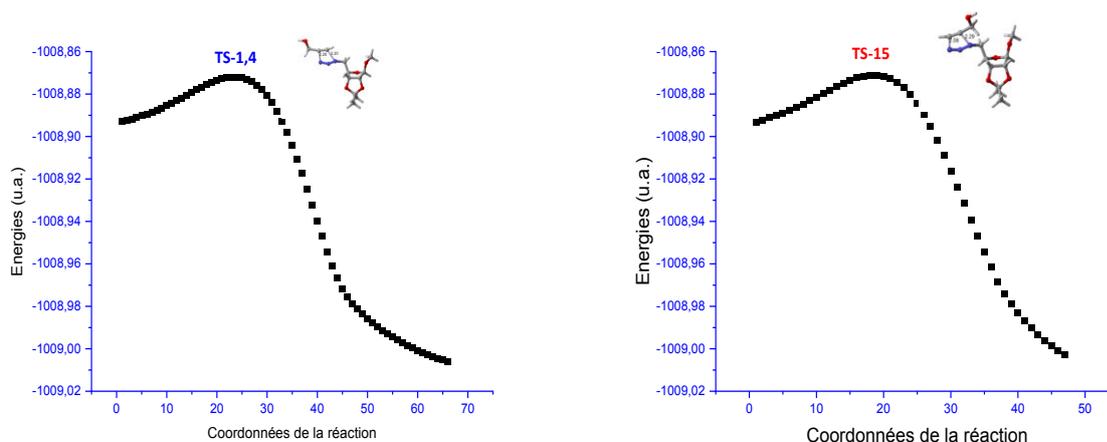


Figure 2. IRC de la réaction 32CA conduisant aux deux chemins réactionnels -1,4 et 1,5.

I.3. Étude CDFT de la réaction AAC

I.3.1. Indices globaux

Afin de mettre en évidence le faible caractère polaire de la réaction AAC, nous avons calculé les indices globaux de la réactivité définis dans la CDFT [39]. Comme les échelles, de l'électrophilie et de la nucléophilie globale sont données au niveau B3LYP/6-31G(d), la présente analyse a été réalisée à ce niveau de calcul. Les indices globaux, à savoir le potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilie globale (ω) et la nucléophilie globale (N) de l'azide **1** et l'alcyne **2** sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3. Les indices globaux, potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie ω et nucléophilie N en (eV) au niveau B3LYP/6-31G (d) de la réaction AAC entre l'azide **1** et l'alcyne **2** à 373,15K

	μ	η	ω	N
1	-3.80	5.91	1.22	2.36
2	-3.28	7.99	0.67	1.84

L'analyse du tableau 3 montre que

- Le potentiel chimique électronique μ de l'azide **1** (-3,80 eV), est plus élevé que celui de l'alcyne **2** (-3.28 eV). Par conséquent, le transfert de charge GEDT aura lieu de l'azide **1** vers l'alcyne **2**. Cependant, la faible différence de potentiel chimique électronique peut indiquer un caractère non polaire de la réaction [40].
- Selon les échelles d'électrophilicité et de nucléophilicité, l'azide **1** avec une électrophilie, $\omega = 1.22$ eV et une nucléophilie N = 2,36 eV, est classé comme un électrophile modéré et comme un nucléophile modéré. Alors que l'alcyne participe en tant qu'électrophile et nucléophile marginale dans cette réaction 32CA (tableau 3).
- Compte tenu du caractère nucléophile modéré de l'azide et du caractère électrophile faible de l'alcyne, on s'attend à ce que la réaction 32CA entre l'azide et l'alcyne ait un caractère polaire faible.
- On remarque bien que la faible différence d'électrophilie entre l'azide **1** et l'alcyne **2** ($\Delta\omega = 0.55$ eV) indiquant un faible caractère polaire de cette réaction 32CA, non catalysée AAC.

Comme indiqué, les azides sont des TAC zwitterioniques qui participent à des réactions 32CA de type-zw, dont la faisabilité dépend de leur caractère polaire, qui est en fonction des comportements nucléophiles/électrophiles des réactifs. Cependant, afin de caractériser la réactivité pseudoradical d'un TAC, l'indice pr , qui inclut l'indice de dureté et l'indice de nucléophilie du TAC, a été récemment introduit sous la forme $pr=N/\eta$.

- Les A-TAC avec des valeurs $pr > 0,90$ peuvent être liés à des espèces à caractère très doux, avec des valeurs de dureté η faibles et un potentiel d'ionisation faible.
- Les P-TAC ont des indices pr faibles, montrant une réactivité de type zw.

Le calcul montre que l'azide **1** possède une valeur pr de 0,40, indiquant qu'il aura une faible réactivité de type pdr. Ce faible indice pr pseudoradical de l'azide **1** (inférieur à 0,90) [41], 0,40, indique que ce TAC ne présentera pas une réactivité de type-pdr dans les réactions 32CA. Par conséquent, l'analyse des deux chemins réactionnels régioisomères associés à cette réactions 32CA indique qu'ils suivent un mécanisme en une étape de type zwitterioniques non polaire.

I.3.2. Indices locaux

En ce qui concerne la réactivité locale, l'analyse des indices locaux de Parr aux sites réactifs de l'azide **1** indique que l'azote N_1 est activé nucléophilement avec une valeur de 0,48 eV tandis que l'azote N_3 a un caractère bivalent avec une nucléophilie locale de 0.35eV et une électrophilicité de 0.66eV. Même tendance pour le Carbon C_2 de l'alcyne qui est le site le plus électrophile/nucléophile avec les valeurs de 0,30 et 0,69 eV respectivement (Tableau 4)

Tableau 4. Les indices locaux de Parr, en (eV) au niveau B3LYP/6-31G (d) de la réaction AAC entre l'azide **1** et l'alcyne **2** à 373,15K

\underline{k}	P_k^+	P_k^-	ω_k^P	N_k^P
N₁	-0.01	0.20	-0.02	0.48
N₃	0.54	0.15	0.66	0.35
C₁	0.15	0.19	0.10	0.35
C₂	0.44	0.38	0.30	0.69

Par conséquent, l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable le long de l'attaque nucléophile de l'azide sur l'alcyne dans un processus polaire aura lieu entre le centre le plus nucléophile de l'azide, l'azote N1, et le centre le plus électrophile de l'alcyne, le carbone C2 favorisant la formation du cycloadduit 1,4-. En parallèle une autre interaction électrophile-nucléophile est possible par l'attaque nucléophile de l'alcyne sur l'azide entre le carbone C2 de l'alcyne et l'azote N3 de l'azide conduisant ainsi à la formation du second cycloadduit 1,5- (tableau 4). Cette compétition entre les deux chemins réactionnels explique la coexistence des deux produits.

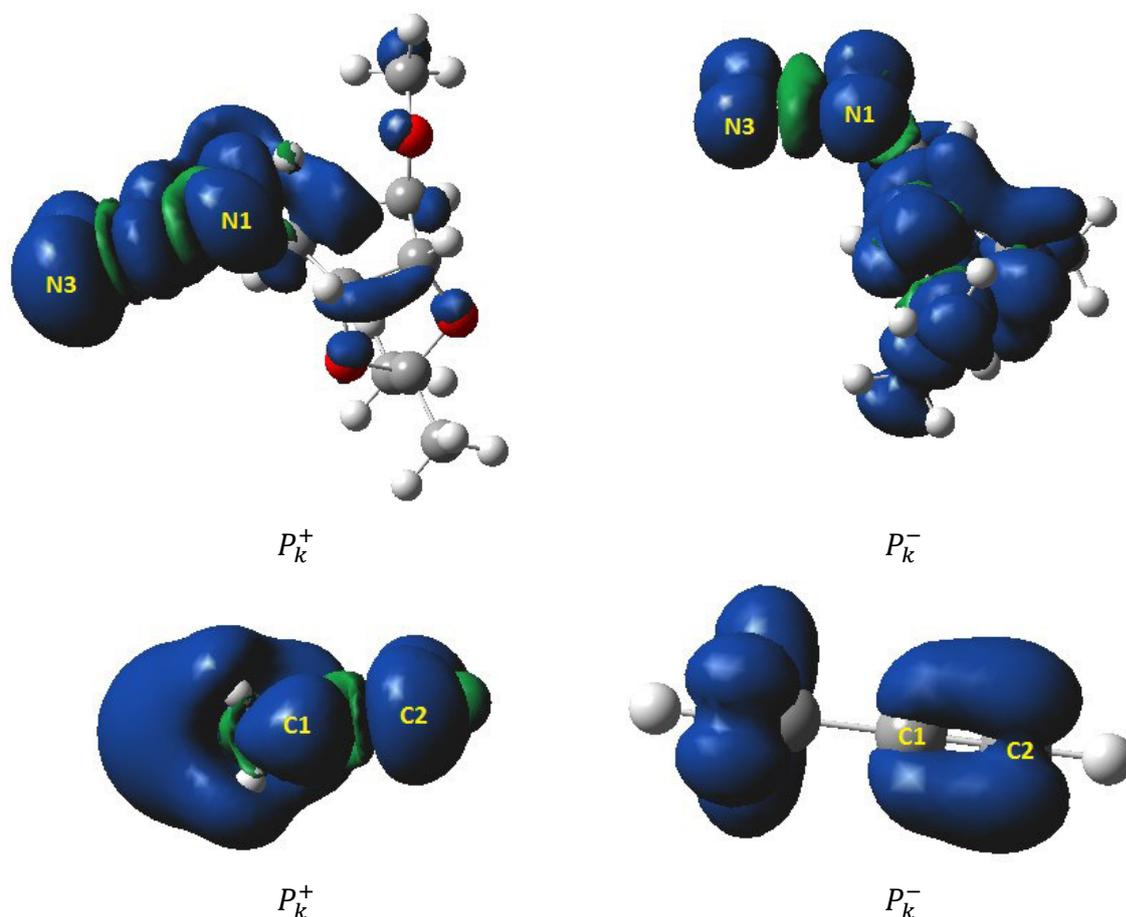


Figure 3. Représentation 3D cartes de spins de densité atomique ASD des anions radicaux et des cation radicaux ainsi que les valeurs des fonctions de Parr P_k^- et P_k^+ de l'azide 1 et de l'alcyne 2.

I.4. Conclusion

- ✓ La réaction 32CA non catalysée de l'azide dérivé de ribose **1** avec l'alcyne terminal **2** (AAC) conduisant à un mélange 1,4- et 1,5-triazole di-substitué comme cela a été réalisée expérimentalement, a été étudié théoriquement au niveau B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse et en solution.
- ✓ L'étude du profil énergétique a montré que les deux chemins réactionnels passent par des énergies d'activation élevées de l'ordre de 18 kcal.mol⁻¹. L'énergie d'activation similaire associée à la formation des deux régioisomères justifie la coexistence des deux produits CA-1,4 et CA-1,5.
- ✓ L'analyse des indices de réactivité CDFT à l'état fondamental des réactifs suggère que cette réaction AAC possède un caractère polaire relativement faible. Ce comportement est confirmé par l'analyse de la GEDT calculée aux niveaux des deux états de transition TS-1,4 et TS-1,5.
- ✓ La compétition entre les deux chemins réactionnels constatée par l'analyse des indices locaux de la réactivité confirme les constatations expérimentales.

Partie 2 Étude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le cuivre (I) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne vrai : réaction CuAAC

Introduction

La catalyse joue un rôle clé dans de nombreux processus industriels, ainsi que dans la synthèse de divers composés biologiquement actifs [43-46]. Au cours des deux dernières décennies, la synthèse organique a considérablement progressé grâce à la procédure simple et réalisable de la chimie clic, découverte par Sharpless [7]. Le prototype de la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC) est l'une des réactions les plus connues et les plus réussies et elle a été utilisée très fréquemment dans presque tous les domaines de la chimie [47-52]. L'alcyne et les azotures réagissent en présence d'un catalyseur au cuivre(I) pour produire du 1,2,3-triazole dans des conditions bénignes et de manière hautement régiosélective dans les réactions CuAAC.

L'importance des composés triazoliques en chimie médicinale est indéniable. La diversité des structures chimiques de cette famille, en particulier, les 1,2,3-triazoles et leurs activités biologiques révélées ont fait de ces composés des cibles attrayantes en chimie organique synthétique depuis l'introduction du concept de chimie clic. En effet, la CuAAC doit son utilité en partie à sa grande compatibilité avec les groupes fonctionnels (alcools, acides carboxyliques, amines) dans différents systèmes de solvants, y compris l'eau.

Dans le domaine de la chimie des glucides [53], la réaction clic a été utilisée pour la synthèse de glycoconjugués [54] et de macrocycles glucidiques [55] où un sucre possédant une fonction azide est greffé sur un saccharide [56], un peptide [57] ou une chaîne polymère [58]. Cette méthodologie a également été récemment employée pour la synthèse d'inhibiteurs de glycosidase [59].

Afin de lier un glucide à d'autres groupes fonctionnels, par une liaison covalente telle qu'un cycle 1,2,3-triazole, la modification des squelettes de sucre par fonctionnalisation avec des groupes azide et alcynes, respectivement, est nécessaire. Cette stratégie conduit à des composés hybrides aux propriétés chimiques améliorées.

La réaction CuAAC est une réaction extraordinairement robuste, qui peut être réalisée dans une grande variété de conditions et presque n'importe quelle source de cuivre peut être utilisée comme pré-catalyseur [60]. Avant de détailler le mécanisme de cette réaction, différents systèmes catalytiques au cuivre seront brièvement discutés.

II.1. Principales sources de cuivre dans la CuAAC

Plusieurs stratégies pour obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel ont été proposées dans la littérature.

II.1.1. Les sels de cuivre Cu(II)

L'ion Cu(II) étant le plus stable thermodynamiquement parmi les trois états les plus courants du cuivre (0, +1 et +2), il doit être réduit in situ, avant de pouvoir être utilisé comme catalyseur du cuivre Cu(I) dans la réaction CuAAC. Meldal et Sharpless ont utilisé dans leurs travaux, des quantités en excès de l'ascorbate de sodium comme agent réducteur sacrificiel des ions Cu(II) [5,6]. La méthode de choix pour la préparation des 1,2,3-triazoles était sa combinaison avec un sel de cuivre(II), tel que le sulfate de cuivre pentahydraté ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, étant donné que ces complexes sont stables et disponibles dans le commerce [61]. Le principal avantage de ce protocole est sa compatibilité avec l'oxygène et l'eau, ce qui permet d'utiliser le CuAAC dans des milieux biologiques (schéma 4) [62,63]. Cette réaction est réalisée avec deux à dix équivalents de l'espèce Cu(II) dans un mélange d'eau et de solvant organique, les plus utilisés étant l'alcool aqueux, le THF ou le DMSO pour assurer la solubilité des réactifs hydrophobes [64-66].

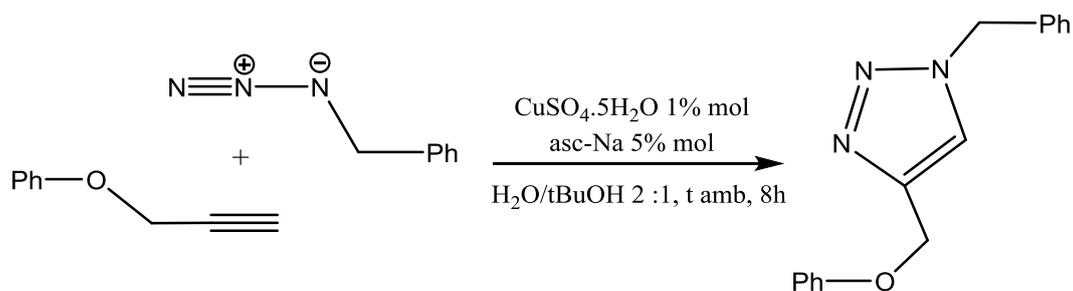


Schéma 4. Réaction CuAAC impliquant des sels de cuivre Cu(II)

Le cuivre(II) peut être réduit par irradiation lumineuse avec l'ajout d'un photosensibilisateur. Chow et al. [67-69] ont étudié la réduction du complexe [Cu(II)(Acétylacétonate)₂] en présence de benzophénone dans le méthanol. Ainsi, le complexe [Cu(I)(Acac)] est formé après une irradiation à 350 nm.

II.1.2. Utilisation directe des sels Cu(I)

Certains systèmes catalytiques à base de cuivre(I) très actifs [70] ou recyclables [71], qui ne nécessitent pas de réducteur sacrificiel, ont également été rapportés. Le cuivre(I) est apporté généralement sous forme d'iodure de cuivre CuI, de bromure de cuivre CuBr ou sous forme de complexes tels que [Cu(OTf)(C₆H₆)] [72], [Cu(Ph₃P)₃Br] [73] ou [Cu(NCCH₃)₄][PF₆] [74]. Les ligands polydentés donneurs d'azote sont très utilisés comme la tris(triazolyl)méthylamine (schéma 5). Le groupe de Matyjaswski [75] a comparé l'effet accélérateur de divers ligands polyamines et a trouvé que les tétradentates comme le tren fournissaient plus d'accélération (par exemple, la constante de vitesse est 50 fois plus grande avec CuBr en présence de tren qu'avec CuBr seul).

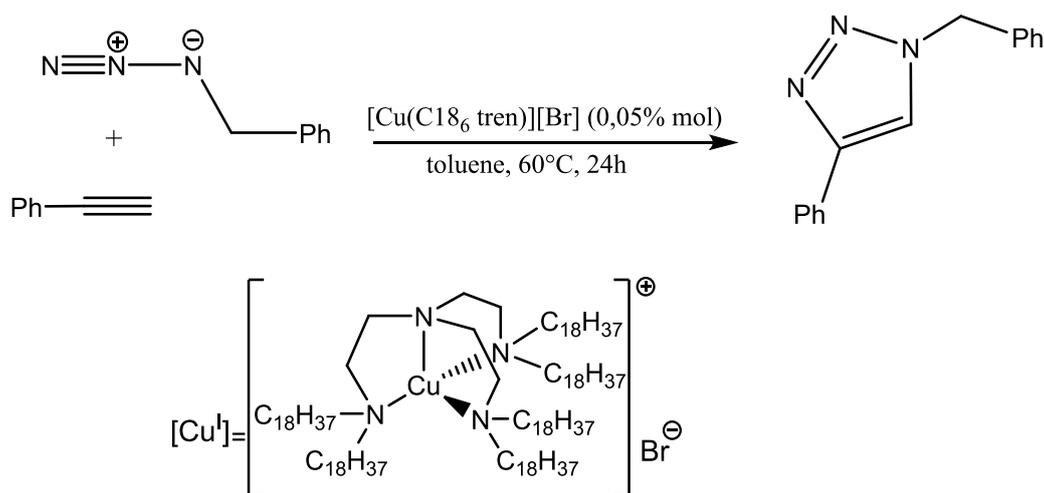


Schéma 5. Réaction CuAAC en utilisant le catalyseur Cu(I)-tren [76]

II.1.3. Oxydation du Cu(0)

Dans le système cuivre-métal, le catalyseur est introduit sous forme de fil ou de copeaux de cuivre [61] ou bien de nanoparticules de cuivre [77,78]. Le catalyseur Cu(I) actif est formé par comproportionnement du couple Cu(II)/Cu(0). Cette procédure est particulièrement pratique dans les applications de synthèse parallèle ou lorsque les substrats ne tolèrent pas l'ascorbate ou ses produits d'oxydation (Schéma 6). Cependant, le coût exorbitant des nanopoudres de cuivre en limite l'utilisation [79]

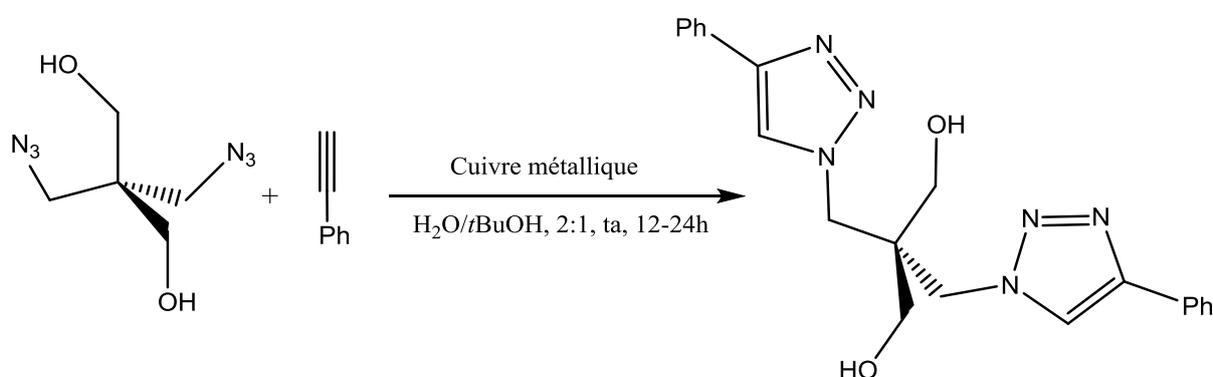


Schéma 6. La réaction CuAAC en utilisant les copeaux de cuivre métallique

II.2. Mécanisme réactionnel de la CuAAC

Tout mécanisme proposé pour le couplage alcyne-azide catalysé par le Cu(I) doit tenir compte du grand nombre de preuves expérimentales qui distinguent cette transformation. Le mécanisme doit justifier l'ensemble des étapes élémentaire de la CuAAC qui possède un large éventail de réactifs d'alcynes et d'azotures et tolérer une large gamme de groupes fonctionnels. La réaction fonctionne dans une variété de solvants, tolère une large gamme de valeurs de pH et fonctionne bien sur une large gamme de températures.

Dans le CuAAC, la voie en une seule étape est exclue par la présence de centre métallique, en faveur du processus par étapes [37]. Les calculs DFT combinés aux études cinétiques ont identifié deux mécanismes possibles dans le CuAAC pour la formation du triazole.

II.2.1. Mécanisme mononucléaire de la CuAAC

Sharpless et ses collègues [5] ont proposé le premier mécanisme CuAAC en supposant la formation de l'intermédiaire Cu-acétylure mononucléaire à l'aide des études cinétiques et des calculs DFT (schéma 7).

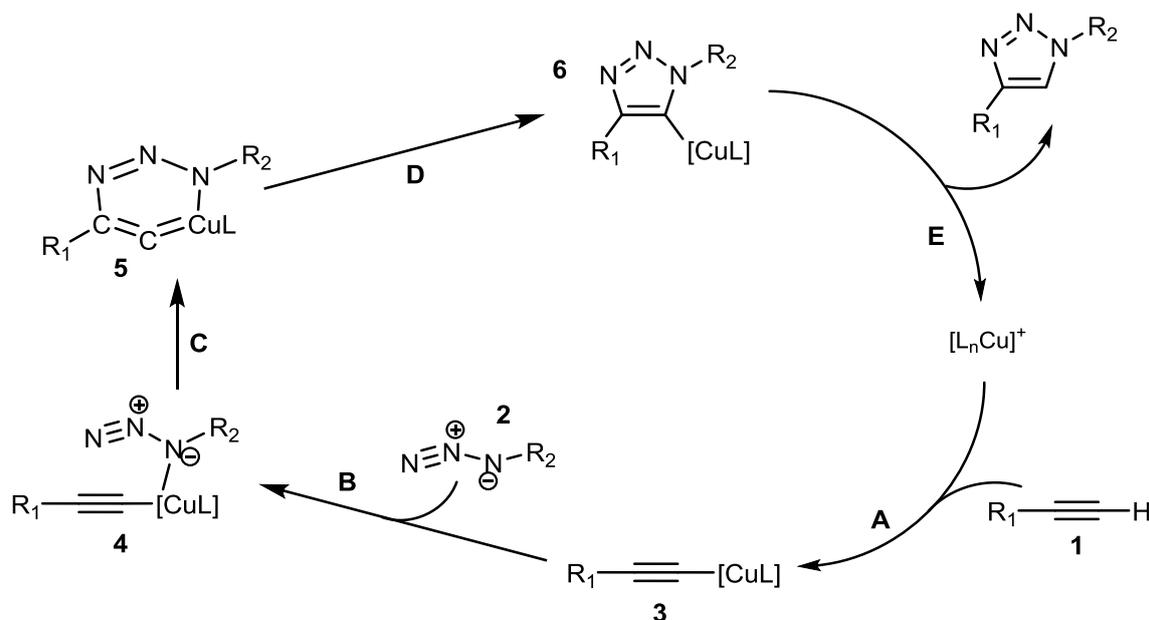


Schéma 7. Mécanisme réactionnel de la CuAAC en supposant un processus mononucléaire proposé par Sharpless et Fokin (2002)

Selon cette étude, le cycle catalytique de la cycloaddition azoture alcyne catalysée par le cuivre (I), est composé de cinq étapes.

🚦 Étape A

Le cycle catalytique commence par la formation d'un complexe π -cuivre-alcyne (**3**). La coordination de l'alcyne (**1**) au cuivre acidifie l'hydrogène terminal de l'alcyne et conduit à la déprotonation du complexe ce qui permet la formation d'une espèce acétylure de cuivre Cu-acétylure. Il convient de noter que la déprotonation dans des milieux aqueux est réalisable sans avoir besoin d'une base, car les calculs révèlent que l'interaction du cuivre (I) avec le système π de l'alcyne terminal, abaisse le pKa du proton terminal de près de 10 unités, ce qui facilite la déprotonation. Pour permettre

la compétition avec la liaison de l'azide (**2**), des ligands labiles autour de l'atome de cuivre sont nécessaires.

Étape B

L'azide (**2**) est ensuite activé par coordination au cuivre. Le déplacement de l'azoture en ligand génère un complexe acétylure-azoture de cuivre (**4**). Cette étape est synergique pour les deux partenaires réactifs. La coordination de l'azoture procure des propriétés β -nucléophile à l'acétylure, tandis que l'extrémité de l'azoture devient encore plus électrophile [80].

Étape C

La complexation des deux réactifs les arrange face à face. Ensuite une attaque nucléophile au niveau de l'atome N de l'azoture par le β -carbone de l'acétylure générant le métallacycle à 6 chaînons avec le cuivre (**5**) au degré d'oxydation III.

Étape D

Le métallacycle positionne correctement l'azide pour une contraction du cycle par l'association transannulaire de la paire d'électrons de l'azote N substitué avec l'orbitale π^* C–Cu pour former le dérivé triazolyl-cuivre (**6**).

Étape E

La protonation du triazolyl-Cu suivie de la dissociation du produit 1,4-triazole met fin au cycle catalytique de la réaction et régénérer le catalyseur Cuivre.

II.2.2. Mécanisme dinucléaire de la CuAAC

Une étude mécanistique ultérieure menée par Fokin et son équipe a démontré que les complexes mononucléaires d'acétylure de cuivre devenaient plus réactifs vis-à-vis des azotures en présence d'un catalyseur de cuivre exogène. Les résultats expérimentaux ont montré que deux centres de cuivre eurent impliqués dans le processus CuAAC pour former le 1,2,3-tiazole 1,4-disubstitué. L'étude cinétique indique que le processus catalytique est de deuxième ordre pour le cuivre, ce qui soutient l'hypothèse qu'une espèce dinucléaire avec deux atomes de cuivre opère dans des rôles spécialisés discrets ; l'un forme une liaison pure σ Cu–acétylure, et l'autre agissant uniquement par une faible π -complexation.

- Le cycle catalytique proposé commence par une interaction de type π du Cuivre $[\text{Cu}]^a$ avec l'alcyne (**1**). Dans une séquence rapide l'attaque du second cuivre $[\text{Cu}]^b$ avec une interaction π pousse l'atome de cuivre $[\text{Cu}]^a$ à remplacer le H acide de l'alcyne terminal formant la liaison σ de l'acétylure de cuivre (**2**).
- L'azide entre en suite dans la réaction avec le second cuivre $[\text{Cu}]^b$, qui est attaqué par l'atome N qui porte une charge partielle négative pour former un complexe réactif (**3**). La triple liaison de l'alcyne se transforme ainsi en une double liaison et les électrons sont transférés vers l'azide pour ouvrir la triple liaison N–N.
- L'intermédiaire dinucléaire (**4**) se forme par l'attaque nucléophile de l'azote terminal de l'azide par le β -carbone de l'acétylide. Les cuivres ne peuvent plus être distingués et s'échangent plus rapidement que la formation de la seconde liaison covalente C–N.
- L'intermédiaire se décontracte et la seconde liaison C–N est formée conduisant au cycle à 5 chaînons triazolyl-cuivre (**5**). Le triazole 1,4-disubstitué est ensuite isolé par protonation et le catalyseur est régénéré (figure 5).

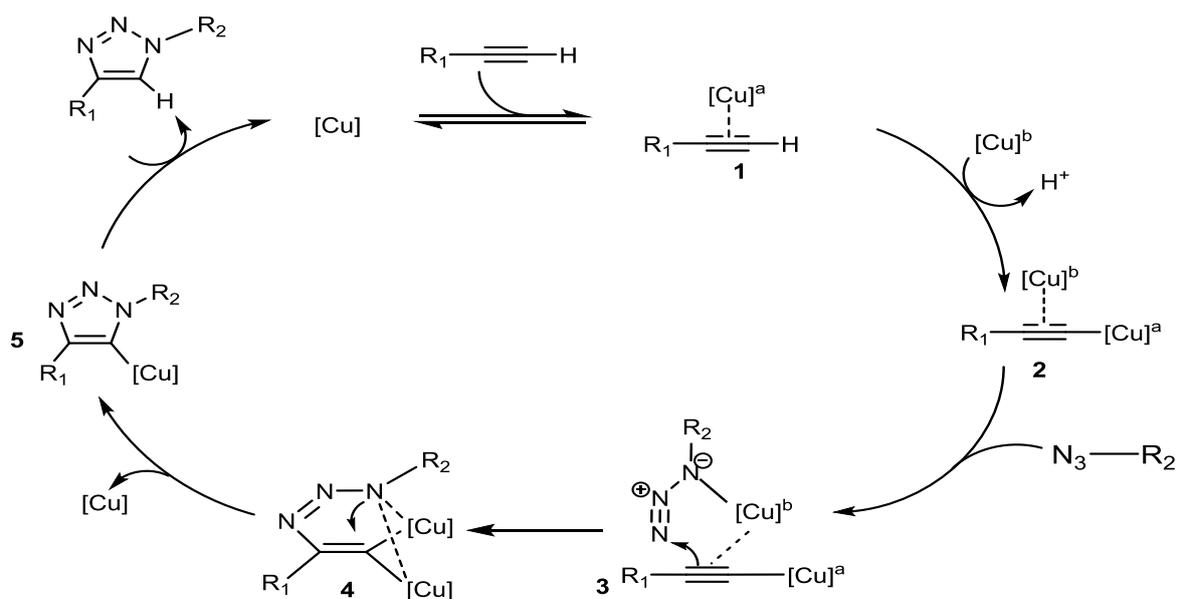


Schéma 8. Le cycle catalytique proposé par Fokin et Finn (2005) pour la réaction CuAAC, basé sur l'introduction d'un second atome de Cu(I).

II.3. Résultats et discussion

Dans cette section, la réaction de cycloaddition 32CA de l'azide dérivé du ribose 1-O-Methyl-2,3-O-isopropylidène-5-(méthylène-azide)- β -D-ribofuranose (**1**) et l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol (**2**) catalysée par le cuivre(I) CuAAC (schéma 9) est étudiée théoriquement pour élucider les différentes étapes du mécanisme réactionnel.

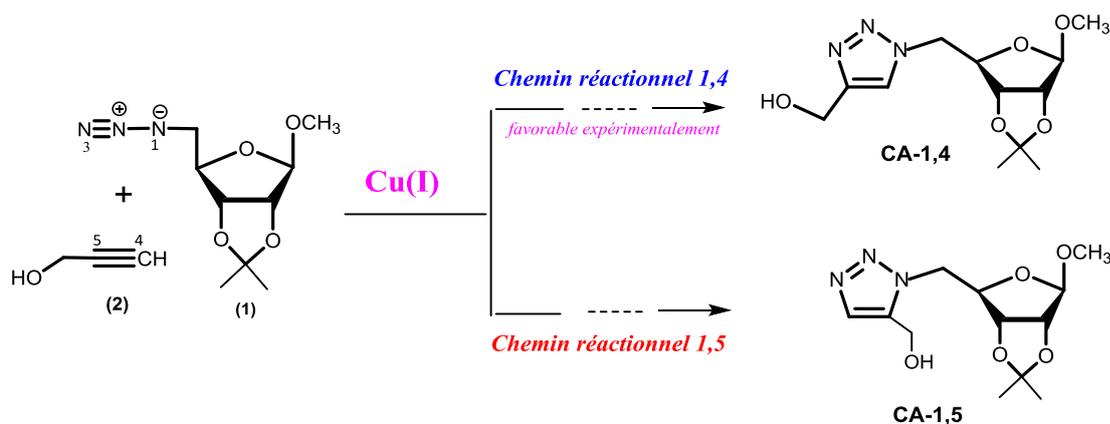


Schéma 9. Réaction de cycloaddition CuAAC de l'azide dérivé du ribose **1** et l'alcyne terminal **2**

II.3.1. Profil réactionnel de la CuAAC

Le chemin de réaction 1,4 régioisomérique de la réaction 32CA catalysée par le cuivre (I) de l'azide dérivé du ribose **1** avec l'alcyne terminal **2** est illustré dans le schéma 10. Le chemin de la réaction 1,4 (chemin réactionnel 1,4 favorable expérimentalement) a lieu via un mécanisme par étapes impliquant deux états de transition **TS1-1,4** et **TS2-1,4** et un intermédiaire **INT-1,4**. Le chemin réactionnel défavorable (chemin réactionnel 1,5) est supposé se produire également via un mécanisme par étapes impliquant deux états de transition **TS1-1,5** et **TS2-1,5** et un intermédiaire **INT-1,5** (Schéma 11).

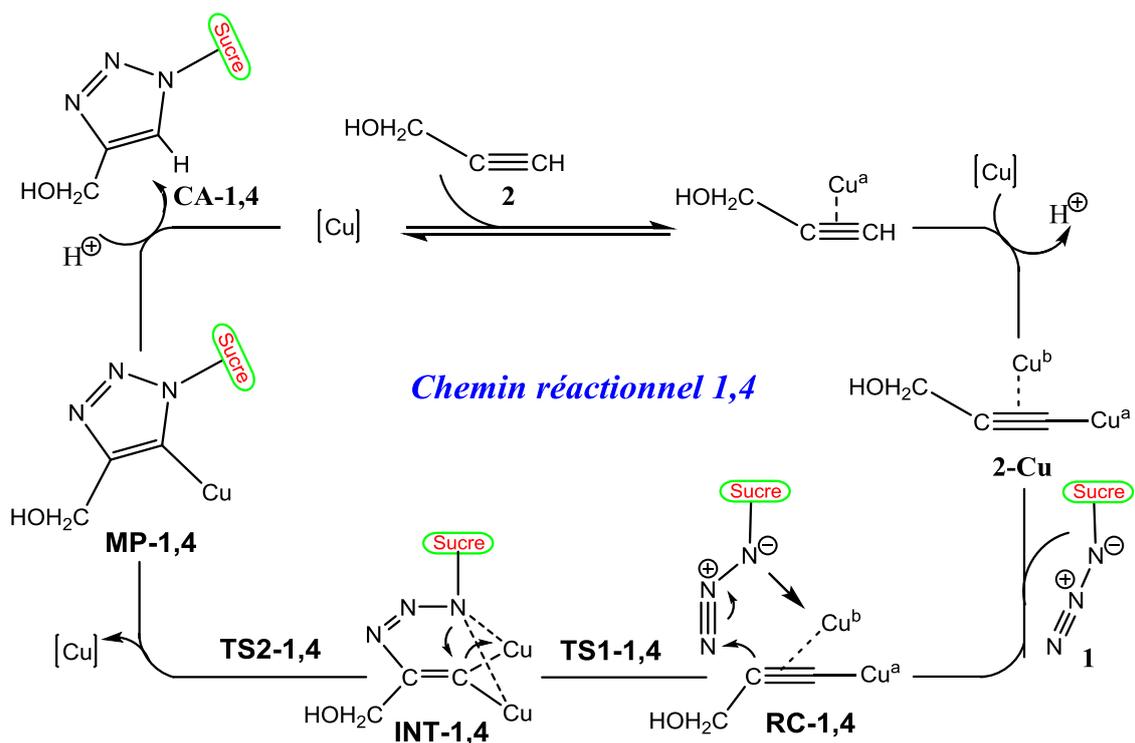


Schéma 10. Mécanisme réactionnel de la CuAAC de la réaction de l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne terminal **2** pour le chemin réactionnel exclusif 1,4

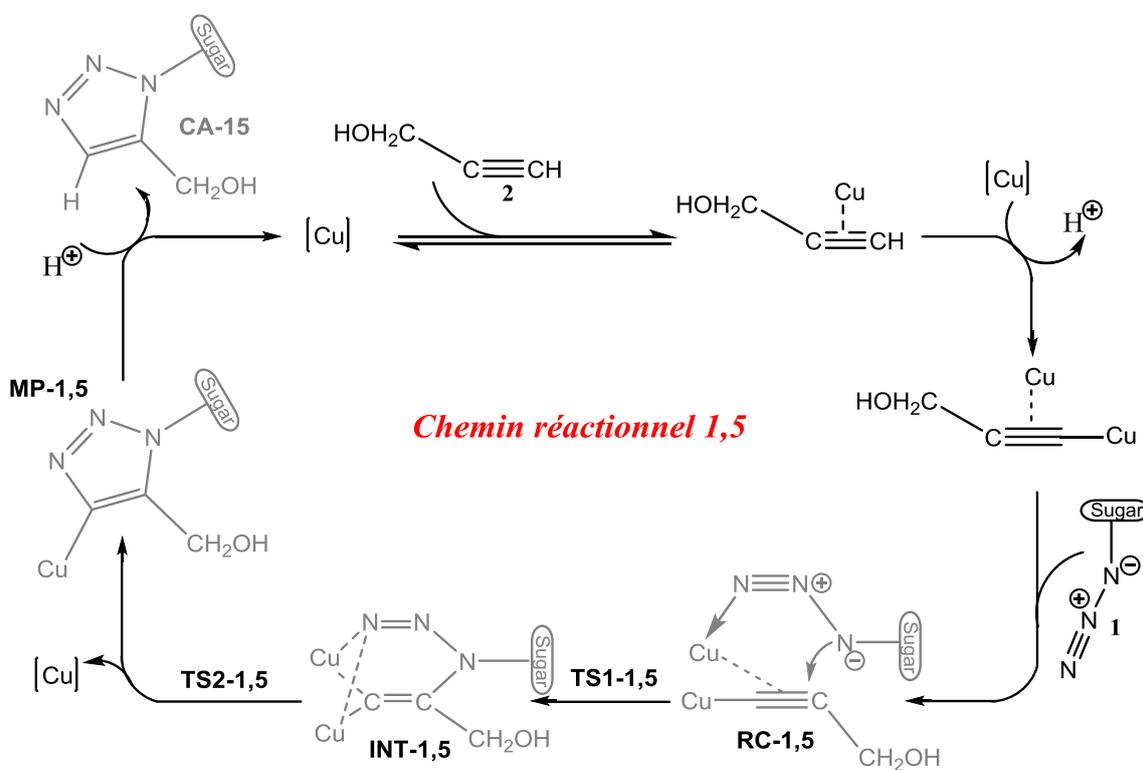


Schéma 11. Mécanisme CuAAC défavorisé de l'azide dérivé de ribose (**1**) et l'alcyne terminal (**2**) suivant le chemin de réaction 1,5

Les énergies totales et relatives au niveau B3LYP/6-31G (d) (LanL2DZ pour Cu) de tous les points stationnaires impliqués dans les chemins de réaction 1,4 et 1,5 de la réaction CuAAC sont données dans le tableau 4.

Tableau 5. Energies totales (E , en u.a.) et relatives^a (ΔE , en kcal/mol) au niveau B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pour Cu) des points stationnaires impliqués dans les chemins 1,4 et 1,5 de la réaction CuAAC entre l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne **2**

Régio-	Structure	E	ΔE
	1	-817.048944	
	2-Cu	-736.290567	
<i>Chemin réactionnel 1,4</i>	RC-1,4	-1553.347231	-4.84
	TS1-1,4	-1553.331649	4.93
	INT-1,4	-1553.344623	-3.21
	TS2-1,4	-1553.342738	-2.02
	MP-1,4	-1553.432074	-58.08
<i>Chemin réactionnel 1,5</i>	RC-1,5	-1553.344910	-3.39
	TS1-1,5	-1553.317110	14.06
	INT-1,5	-1553.331192 ^b	5.22
	TS2-1,5	-1553.328457 ^b	6.94
	MP-1,5	-1553.432654	-58.45

^a par rapport au réactifs

^b localisés au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pour Cu) // B3LYP/6-31G(d)

Une comparaison des énergies relatives obtenues pour les deux chemins réactionnels régioisomériques, nous permet de dresser quelques conclusions intéressantes.

(i) La différence considérable de 7,68 kcal/mol entre les énergies d'activation associée aux deux chemins réactionnels justifie la régiosélectivité complète conduisant à la formation exclusive du produit 1,4-disubstitué 1,2,3-triazole via le chemin réactionnel 1,4 comme attendu expérimentalement pour la réaction CuAAC [94].

(ii) L'énergie d'activation de la réaction étudiée est réduite de 18,29 kcal/mol pour le processus non catalysé AAC à 9,77 kcal/mol pour le processus catalysé par le Cu (CuAAC). Ce gain énergétique illustre le rôle déterminant du catalyseur Cu (I) dans l'accélération de la

réaction 32CA conduisant à la formation du produit 1,4-disubstitué 1,2,3-triazole via le chemin de réaction 1,4. La surface d'énergie potentielle (PES) des deux chemins de réaction : chemin réactionnel 1,4 et chemin réactionnel 1,5 sont représentés sur la figure 3.

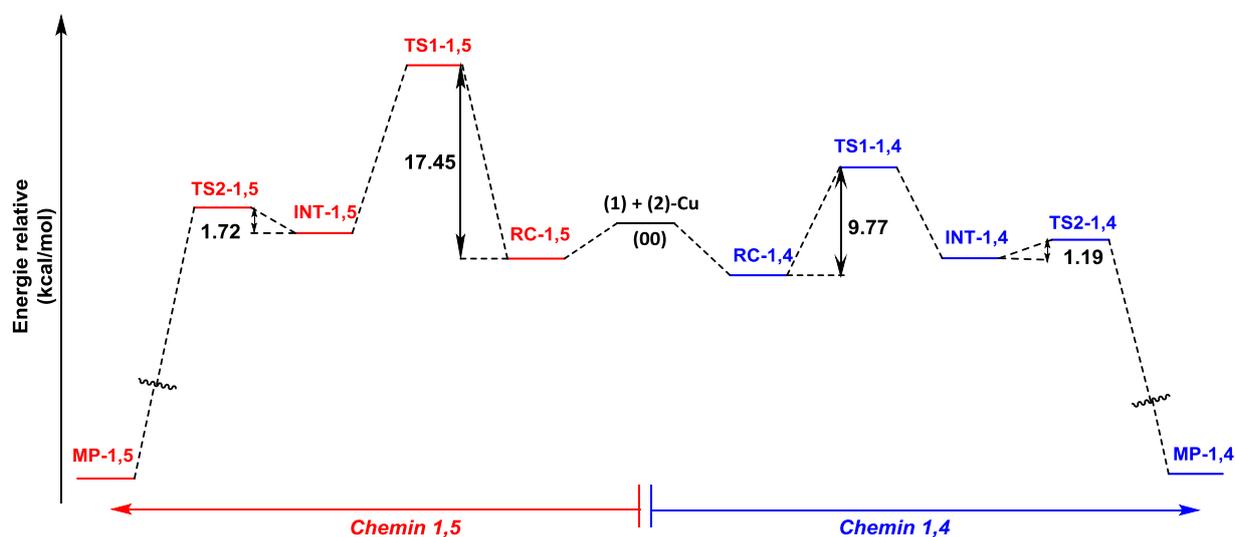


Figure 4. Représentation schématique du profil énergétique (kcal/mol) pour les chemins réactionnels 1,4 et 1,5 de la réaction CuAAC étudiée.

II.3.2. Description du mécanisme CuAAC

Dans la présente étude, les calculs théoriques sont effectués en considérant le mécanisme proposé par Fokin et ses collaborateurs [81-83]. L'analyse de la SEP pour le chemin réactionnel 1,4 montre que :

✚ Étape 1

Il est connu que les espèces de cuivre ont tendance à former des complexes polynucléaires avec une mobilité élevée des ligands au centre du cuivre. Dans le cas de la réaction CuAAC, le catalyseur de cuivre (I) hydrosoluble, à l'approche du substrat alcyne terminal, forme un intermédiaire complexe π transitoire [84]. La π -coordination de l'alcyne **2** en Cu^{a} (I) conduit à une augmentation de l'acidité de l'alcyne terminal. La déprotonation en milieu aqueux est suivie par la formation d'acétylure de cuivre. En même temps, un autre cuivre (I), Cu^{b} (I), se coordonne à la triple liaison de l'alcyne **2** formant un acétylure de cuivre (I) π, σ -dinucléaire (**2-Cu**) (schéma 10). Le cuivre (I) peut

héberger deux molécules d'eau en tant que ligand, ce qui stabilise les structures de transition et augmente la vitesse de réaction.

Étape 2

L'azide dérivé du ribose **1** est activé par la coordination de α -N du dipôle **1** en Cu^b (I) de 2-Cu formant un complexe réactif (**RC-1,4**) (schéma 10). La coordination de l'azote proximal de l'azide **1** avec un centre Cu (I) amène le cuivre à adopter une disposition tétraédrique [85-91]. En outre, l'autre centre de cuivre Cu^a (I) active le fragment d'alcyne. Cette structure conduit les substrats à accéder à une position appropriée dans la sphère de coordination. Les résultats DFT (tableau 4, figure 3) montrent qu'à ce stade du mécanisme par étapes, le processus est exothermique de 4,84 kcal/mol.

Étape 3

Dans l'étape suivante de ce mécanisme, l'azote terminal de l'azide **1** dans **RC-1,4** se lie au deuxième carbone de l'alcyne **2** formant la première liaison C–N, ce qui conduit à la formation du complexe réactionnel intermédiaire **INT-1,4**. Cependant, la formation de l'intermédiaire métallacyclique du cuivre est l'étape cinétiquement déterminante (rate-determining step RDS), via un état de transition **TS1-1,4** de 9,77 kcal/mol. Les résultats de DFT ont montré que ce processus est endothermique de 3,21 kcal/mol.

Étape 4

La suite de la progression de la réaction montre que l'intermédiaire métallacyclique du cuivre **INT-1,4** est un complexe de courte durée. A travers un état de transition **TS2-1,4** qui donne une très faible barrière énergétique de 2,02 kcal/mol. Cette étape est suivie par le détachement de α -N du cuivre pour se lier à l'atome de carbone.

Étape 5

La fermeture du cycle triazole générant le complexe 1,2,3-triazole-cuivre **MP-1,4** est exothermique avec 58,08 kcal/mol. Le catalyseur de cuivre (I) associé à la structure 1,4-disubstituée **CA-1,4** du 1,2,3-triazole est formé illustrant le mécanisme sous-jacent CuAAC.

De nombreuses études ont montré une forte relation entre le caractère polaire et la faisabilité des réactions organiques [93], plus la GEDT au niveau des TSs est important, plus la réaction est polaire et donc rapide. Les charges atomiques NPA calculées ont été réparties entre les structures azide et acétylure. Les valeurs GEDT correspondantes sont indiquées dans la figure 5. Le GEDT développé le long de l'attaque nucléophile de l'alcyne **2** vers l'azide **1** est : 0,73e au **RC-1,4**, 0,35e au **TS1-1,4**, 0,15e à l'intermédiaire **INT-1,4** et 0,47e au **TS2-1,4**. Le caractère polaire élevé de cette réaction 32CA est en accord clair avec la forte augmentation de la nucléophilie de l'alcyne avec la coordination au cuivre(I). Les géométries des deux états de transition et de l'intermédiaire impliqués dans ce chemin de réaction régioisomérique 1,4 sont données sur la figure 5.

Dans le cadre de cette étude, l'analyse de la SEP pour le chemin réactionnel 1,5, l'autre voie conduisant au 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué montre que :

- ✓ Le calcul de l'énergie d'activation (tableau 4) pour le mécanisme par étapes le long du chemin de réaction 1,5 défavorisé donne une valeur élevée de 14,06 kcal/mol à TS2-1,5.
- ✓ La RDS correspond à la formation du complexe réactionnel **INT-1,5**. A partir de cet intermédiaire, la barrière de 1,72 kcal/mol pour la contraction du cycle formant le complexe métal-triazole **MP-1,5** est exothermique avec 58,45 kcal/mol via l'état de transition **TS2-1,5**. Les géométries des TSs et de l'intermédiaire impliqué dans ce chemin de réaction régioisomérique sont données dans la figure 5.

II.3.3. Géométries des points stationnaires impliquées dans le mécanisme CuAAC

Les géométries du complexe réactif **RC-1,4**, des TSs (**TS1-1,4** et **TS2-1,4**) associées à la réaction 32CA entre l'azide (**1**) et l'alcyne (**2**), le complexe métallacyclique **INT-1,4** et du complexe métal-triazole sont données dans la figure 5. La longueur de la liaison C₅-N₃ au niveau du TS1 correspondant est de 1,86 Å, tandis que la distance entre l'atome de cuivre Cu^b et N₁ devient 2,20 Å. La longueur des liaisons Cu^b-N₁ et C₅-N₃ au niveau du complexe intermédiaire **INT-1,4** correspondant respectivement à 2,00 Å et 1,41 Å. Enfin, au niveau du **TS2-1,4** associé au processus de fermeture du cycle, la longueur de la liaison de formation C₄-N₁ est de 2,28 Å.

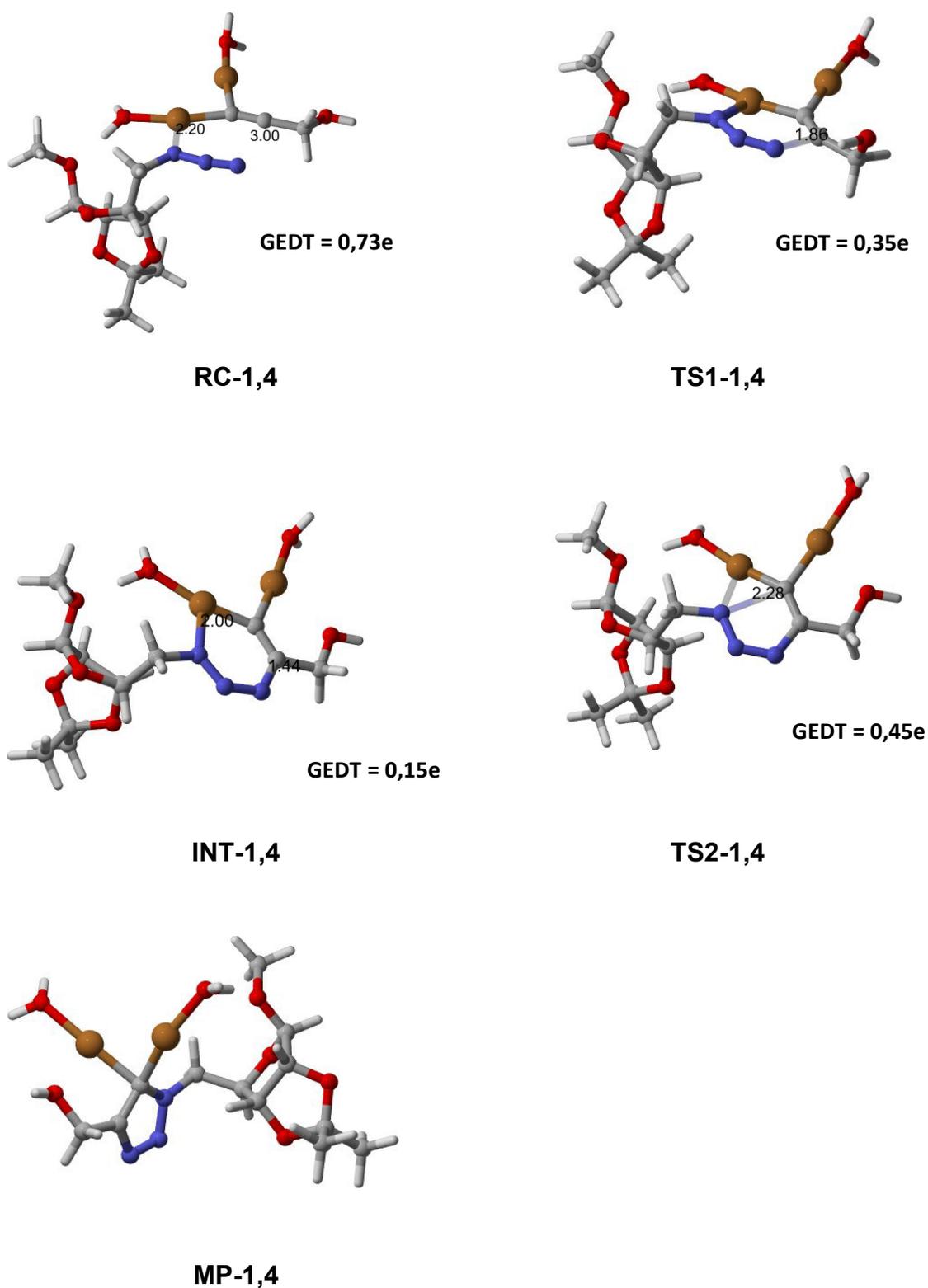


Figure 5. Géométries optimisées des points stationnaires impliquées dans la réaction CuAAC du chemin réactionnel 1,4. Les longueurs de liaison sont données en (Å).

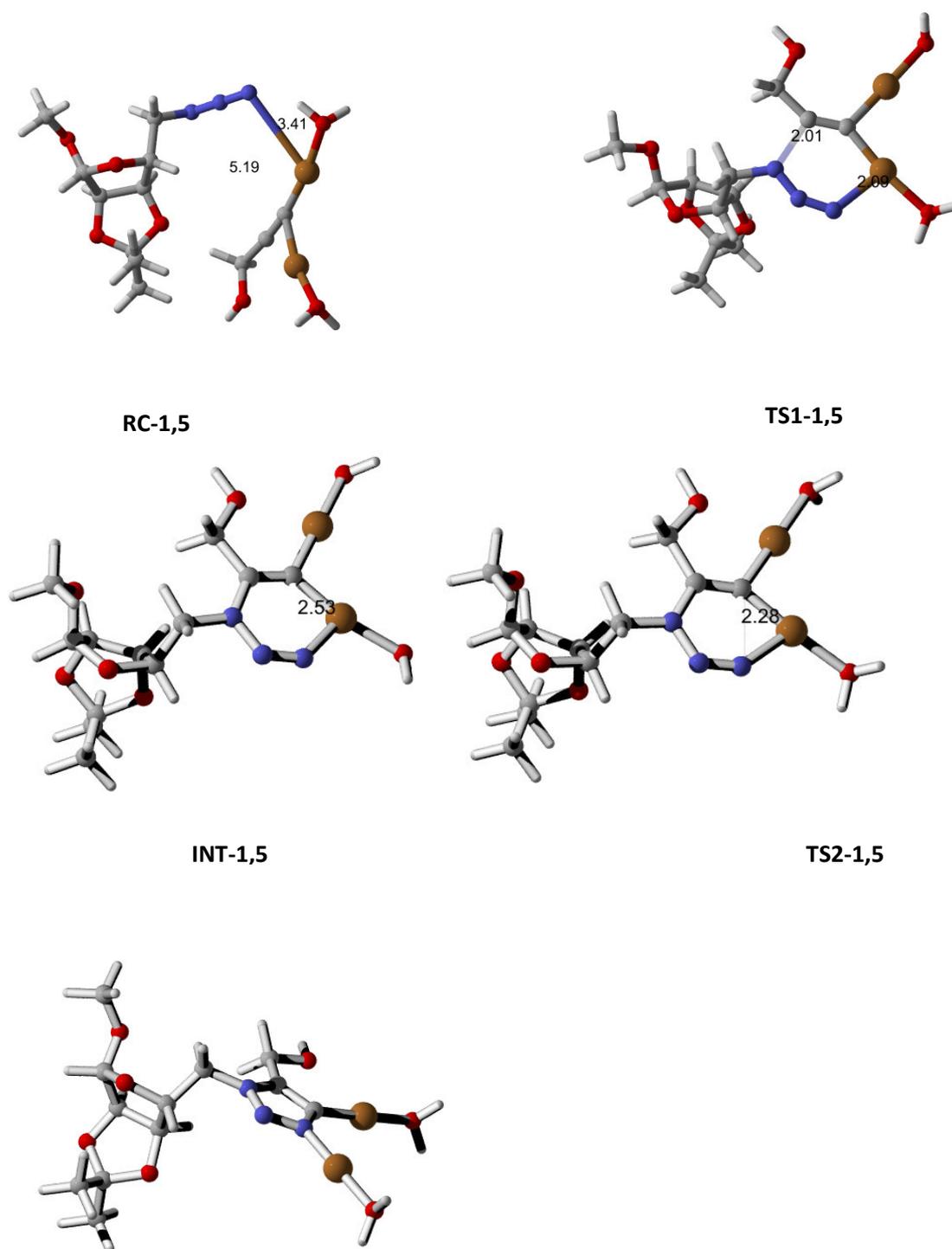


Figure 6. Géométries optimisées des espèces impliquées dans la réaction CuAAC du chemin de réaction défavorisé 1,5. Les longueurs de liaison sont données en (Å).

II.3.4. Étude CDFT de la réaction CuAAC

Deux étapes (étape 1 & 2) de la réaction CuAAC de l'azide dérivé de ribose (**1**) et l'alcyne (**2**) ont été analysées à l'aide des indices globaux et locaux déterminés dans le cadre de la CDFT. Il est connu que les études consacrées aux réactions de Diels-Alder et 32CA ont montré que les indices globaux sont des outils puissants qui permettent la compréhension du comportement des cycloadditions polaires [36].

II.3.4.1. Analyse des indices globaux

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile de l'azide (**1**) et des deux complexes (**2-Cu**) et (**RC-1,4**) (voir schéma 12), nous avons calculé les potentiels chimiques électroniques μ , les duretés chimiques η , les indices d'électrophilie globale ω et les indices de nucléophilie globale N (tableau 6). Ces quantités sont définies dans le chapitre 2.

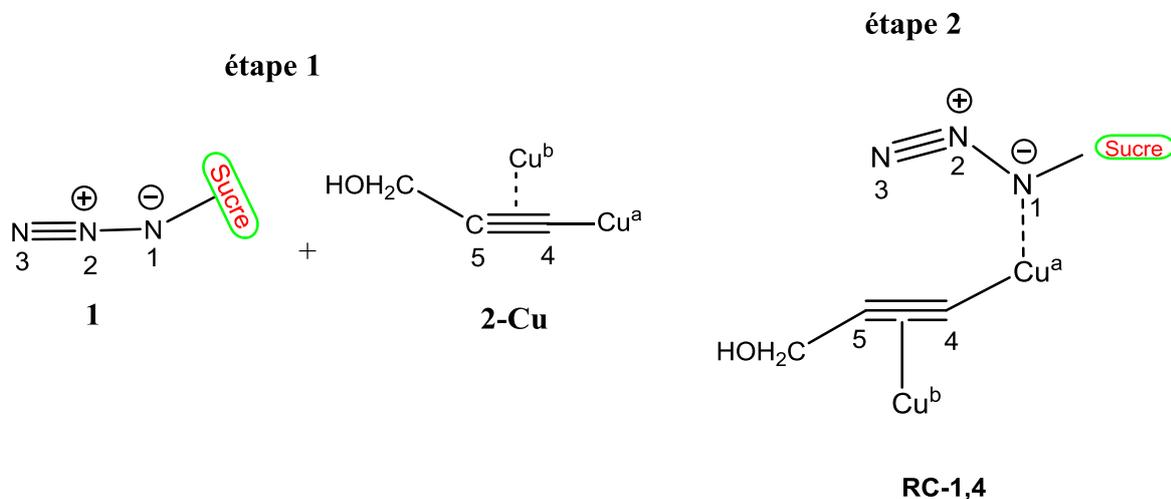


Schéma 12. Les structures des réactifs impliqués dans l'étape 1 & 2 du mécanisme CuAAC de la réaction de l'azide (**1**) et l'alcyne (**2**).

Tableau 6. Énergies HOMO et LUMO (u.a.), potentiel chimique électronique (μ , en u.a.), dureté (η , en u.a.), l'électrophilie global (ω , en eV) et la nucléophilie global (N, en eV) de l'azide (1) et des complexes (2-Cu) et (RC-1,4).

Structure	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N
Azide (1)	-0.24828	-0.03117	-3.80	5.90	1.22	2.36
2-Cu	-0.18937	-0.06436	-3.01	3.53	1.75	3.95
RC-1,4	-0.17572	-0.04582	-0.11	3.53	1.28	4.32

L'analyse du tableau 6 montre que :

- Le potentiel chimique électronique du complexe **2-Cu** ($\mu = -3,01$ eV) est plus élevé que celui de l'azide (**1**), $\mu = -3,80$ eV, ce qui indique qu'au niveau de l'état de transition TS, la GEDT aura lieu des fragments de 2-Cu(I) vers l'azide ce qui en bon accord avec la GEDT calculée à TS1-1,4 (figure 4).
- Selon les échelles d'électrophilie et de nucléophilie, l'azide (1) est un électrophile modéré, $\omega = 1,22$ eV, et un nucléophile modéré, $N = 2,36$ eV.
- La coordination du cuivre(I) au carbone (C4) de l'alcyne augmente l'indice d'électrophilie ω du complexe acétylure-cuivre(I)-dinucléaire **2-Cu** correspondant (1,75 eV) et plus nettement son indice de nucléophilie N à 3,95 eV. Cette valeur élevée indique que ce complexe participera en tant que nucléophile fort dans les réactions CuAAC avec un caractère polaire important.
- Le complexe réactif **RC-1,4** présente un indice d'électrophilie $\omega = 1.28$ eV et un indice de nucléophilie N de 4.32 eV. Donc il est classé comme un électrophile modéré [92], et un nucléophile fort [92].

II.3.4.2. Analyse des indices locaux

Les études récentes axées sur les réactions de cycloaddition polaires ont montré que la voie régioisomérique la plus favorable est celle qui implique la formation d'une liaison entre le centre le plus électrophile et le centre le plus nucléophile des réactifs. Par conséquent, il est souhaitable de disposer d'indices de réactivité locaux capables de caractériser ces centres pertinents dans les molécules organiques. Les réactions de cycloaddition à fort caractère

polaire ont montré que l'analyse de l'électrophilie locale ω_k^p au niveau du réactif électrophile et de la nucléophilie locale N_k^p au niveau du nucléophile dérivée des fonctions de Parr permet d'expliquer la régiosélectivité qui est observée expérimentalement. Ainsi, les valeurs des fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles, l'électrophilie locale et la nucléophilie locale au niveau de l'azide (1) et des complexes 2-Cu et RC-1,4 sont calculées et résumées dans le tableau 7 et schéma 13.

Tableau 7. Indices locaux de Parr de l'azide (1) et des complexes (2-Cu) et (RC-1,4).

Structure	k	P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
Azide	N ₁		0.20		0.48
	N ₃		0.15		0.35
2-Cu	C ₄	0.05		0.25	
	C ₅	-0.01		-0.06	
	Cu ^a	0.43		2.02	
	Cu ^b	0.32		1.51	
RC-1,4	N ₁	0.06	-0.03	-0.03	0.26
	N ₃	0.02	0.20	0.27	0.10
	C ₄	0.05	-0.02	-0.03	0.23
	C ₅	0.09	0.07	0.09	0.39

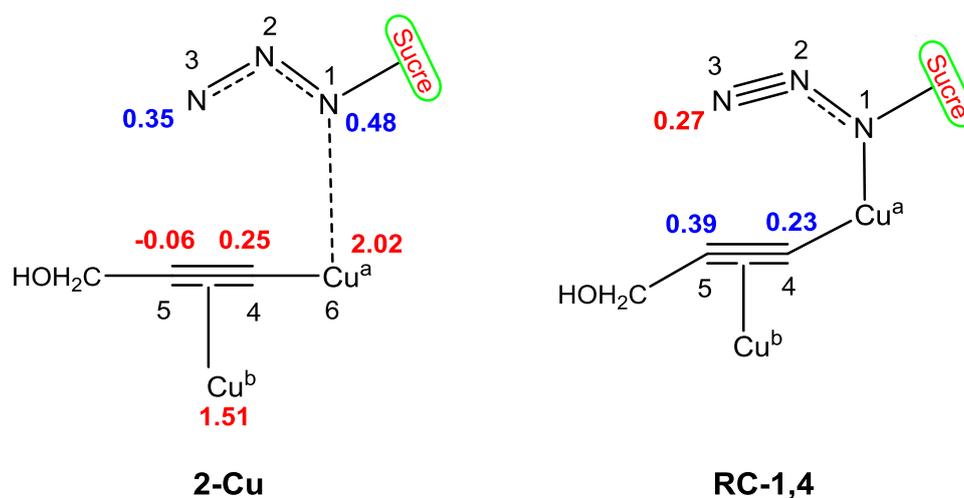


Schéma 13. Nucléophilies locales N_k^p (en bleu) et électrophilies locales ω_k^p (en rouge) de l'azide (1) et des complexes 2-Cu et RC-1,4 en utilisant les fonctions de Parr.

L'analyse du tableau 7 et schéma 13 montre que

- L'électrophilie locale $\omega_{Cu^a}^p > \omega_{Cu^b}^p$ indiquant ainsi que le cuivre Cu^a est le centre le plus électrophile du complexe **2-Cu**.
- L'azote N_1 est le centre le plus nucléophile de l'azide $N_k^p=0,48$ eV.
- Par conséquent, l'étape 1 du mécanisme CuAAC est caractérisé par la formation de première liaison simple la plus favorable correspondra au N_1-Cu^a , conduisant à la formation du complexe réactif **RC-1,4**.
- Pour la deuxième étape du mécanisme CuAAC (étape 2), les calculs des indices locaux de Parr pour le complexe **RC-1,4** présentent la plus grande activation électrophile au niveau de l'azote N_3 , $\omega_{N_3}^p = 0,27$ eV, et la plus grande activation nucléophile au niveau du carbone C_5 , $N_{C_5}^p = 0,39$ eV. Pour ce mode intramoléculaire, les deux entités nucléophiles et électrophiles sont présentes dans la même molécule. Par conséquent, la formation de la première liaison simple C-N aura lieu par l'attaque nucléophile du carbone C_4 de l'acétylure sur le N_3 de l'azide, en accord complet avec la régiosélectivité observée expérimentalement.

II.4. Conclusion

- ✓ La réaction de cycloadditions [3+2] du dérivé Azido du ribose ribose 1-O-Methyl-2,3-O-isopropylidene-5-(methylene-azide)- β -D-ribofuranose et de l'alcyne terminal- 2-propyn-1-ol conduisant au 1,2,3-triazole disubstitué a été étudiée en présence de catalyseurs Cu (I) CuAAC. Le mécanisme a été étudiée au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pur Cu). La molécule d'eau a été prise comme ligand dans cette modélisation.
- ✓ En effet, les calculs DFT expliquent la régiosélectivité complète de ces réactions CuAAC contrôlées cinétiquement qui donnent des 1,4-disubstitués-1,2,3-triazoles comme produit unique.
- ✓ La coordination du Cu(I) à l'alcyne produit des changements importants dans cette réaction 32CA en raison de la forte augmentation de la nucléophilie du complexe dinucléaire Cu(I)-acétylure correspondant. La formation du tiazole observé

expérimentalement a lieu par un mécanisme par étapes avec la formation d'un complexe intermédiaire.

- ✓ L'analyse des indices CDFT globale et locale permet d'expliquer correctement les comportements de la réaction 32CA catalysée par le cuivre(I). La coordination du cuivre à l'alcyne change le mécanisme d'un mécanisme non polaire en une étape à un mécanisme polaire par étapes, en conséquence du caractère nucléophile important du complexe dinucléaire Cu(I)-acétylure.
- ✓ L'analyse des indices locaux permet de caractériser le centre le plus nucléophile/électrophile du réactif. La régiosélectivité est correctement expliquée au moyen de l'interaction favorable entre deux centres qui a lieu le long du chemin réactionnel 1,4.

Partie 3 Étude théorique de la réaction de cycloaddition [3+2] catalysée par le ruthénium (II) d'un azide dérivé du ribose avec un alcyne vrai : réaction RuAAC

Introduction

Le succès du catalyseur au cuivre a incité les scientifiques à travailler sur différents analogues métalliques. Plusieurs métaux qui sont efficaces dans les réactions de transformation des alcynes ont été testés, y compris différents métaux de transition, Ag(I), Pd(0/II), Pt(II), Au(I/III) et Hg(II), cependant, un rendement raisonnable, une augmentation de la vitesse ou une grande sélectivité n'ont pas été observés [82]. L'effet catalytique des complexes de ruthénium sur les alcynes est connu, c'est pourquoi plusieurs complexes de ruthénium ont été testés comme catalyseur pour la cycloaddition d'azide-alcyne [96,97]. En 2005, Fokin et son équipe ont découvert que la catalyse au ruthénium était une réaction complémentaire à la catalyse au cuivre CuAAC, qui présente une régiosélectivité inversée. En utilisant le catalyseur Ru(II), les triazoles 1,5-disubstitués sont synthétisés à partir d'alcynes terminaux et contrairement à la réaction CuAAC la catalyse RuAAC peut être utilisée pour les alcynes internes [98].

III.1. Effet des ligands sur l'activité catalytique du ruthénium dans la RuAAC

Des expériences ont montré que l'activité catalytique et la régiosélectivité des complexes de Ru(II) change selon les ligands entourant l'atome métallique central [99]. Par exemple, dans la cycloaddition de l'azide de benzyle et du phénylacétylène dans le THF, un ligand complexe acétate comme $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ donne un produit triazole complètement 1,4-disubstitué avec un rendement de 46%. Les complexes $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ et $\text{RuHCl}(-\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ont également donné des triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements inférieurs à 5%. De même, ils produisent des traces de triazoles 1,5-disubstitués ou aucun. Lorsque le ligand cyclopentadiène (Cp) est utilisé avec Ru, un mélange de triazoles 1,4 et 1,5-disubstitués peut être obtenu si la réaction a lieu [8]. Le remplacement du composant Cp par Cp* (l'analogue pentaméthyle du Cp) a entraîné une conversion à 100 % en triazole 1,5-disubstitué [8].

L'ajout de plusieurs ligands au complexe [Cp*Ru] donne des résultats similaires pour obtenir des triazoles 1,5-disubstitués (voir schéma 14) [99].

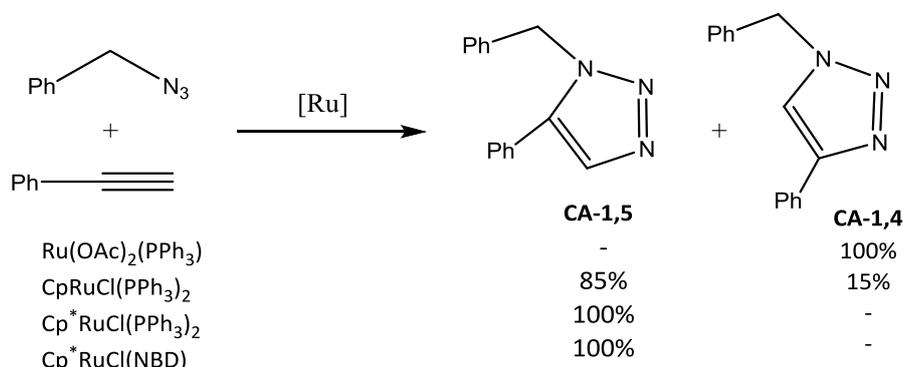


Schéma 14. Effet des ligands dans la réaction RuAAC du benzyl azide avec le phenyl acétylène sur la régiosélectivité [8].

Ces études ont révélé aussi que les variations dans l'environnement stérique autour de l'alcyne semblent avoir un effet significatif sur la régiosélectivité et l'activité catalytique. Bien que les cycloadduits 1,5-triazole soient produits en excellents rendements avec des azides aliphatiques primaires, faibles rendements 1,5-triazoles sont enregistrés via des azides tertiaires.

III.2. Mécanisme réactionnel de la RuAAC proposé par Fokin

Dans la littérature, en 2008, un mécanisme de réaction a été proposé par Fokin et testé avec des calculs DFT sur une réaction modèle, où le propyne et l'azide de méthyle ont réagi en présence de CpRuCl(PPh₃)₂ [99]. Plus tard, une autre étude expérimentale et computationnelle s'est concentrée sur la réaction d'alcyne terminaux avec des azides en présence de complexes de ruthénium à 16 électrons [100]. Selon le mécanisme proposé par Fokin pour la cycloaddition azide alcyne catalysée par le ruthénium RuAAC, la réaction débute par le déplacement des deux ligands (L), également appelés ligands spectateurs et par l'insertion des deux partenaires réactionnels, générant un intermédiaire activé. Un tel intermédiaire évolue par le couplage oxydatif des ligands générant l'intermédiaire ruthénacyclique à six chaînons. Comme indiqué par les auteurs, cette étape contrôle la régiosélectivité globale de la réaction. Le cycle catalytique se termine par une élimination réductrice sur l'intermédiaire qui libère le produit et régénère le catalyseur (voir schéma 15) [99].

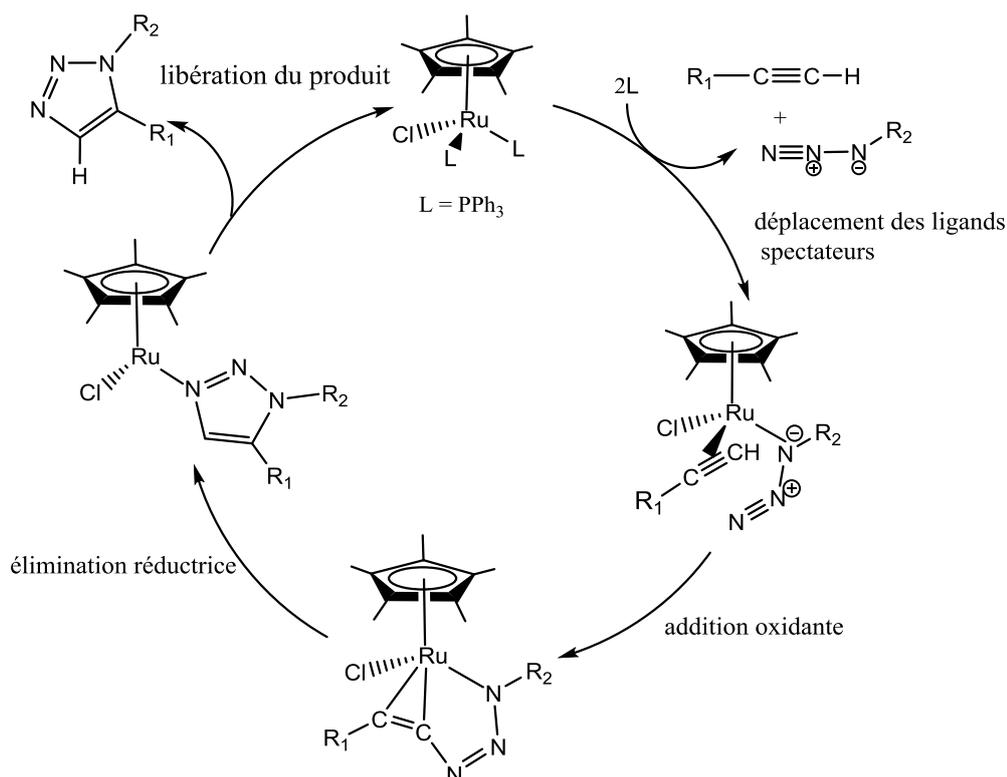


Schéma 15. Cycle catalytique de la réaction RuAAC proposé par Fokin.

Le catalyseur au ruthénium est activé par le déplacement des ligands spectateurs de phosphine permet la coordination de l'alcyne et de l'azide au centre métallique. Ainsi, un complexe Ru-azide-alcyne de type (η^2 -alcène) est formé.

L'azide peut se coordonner au centre métallique via l'azote secondaire proximal du carbone ou via l'atome d'azote primaire. Les deux modes de coordination sont connus, bien que le premier soit observé beaucoup plus fréquemment. L'alcyne peut également se coordonner au centre métallique de manière π dans deux orientations distinctes. Par conséquent, quatre complexes azide/[Ru]/alcyne activés, **MCA**, **MCB**, **MCC** et **MCD**, sont possibles, comme le montre la figure 7. Les complexes **MCA** et **MCC** conduisent au produit triazole 1,5-disubstitué, tandis que **MCB** et **MCD** entraîneraient la formation du 1,4-regioisomère.

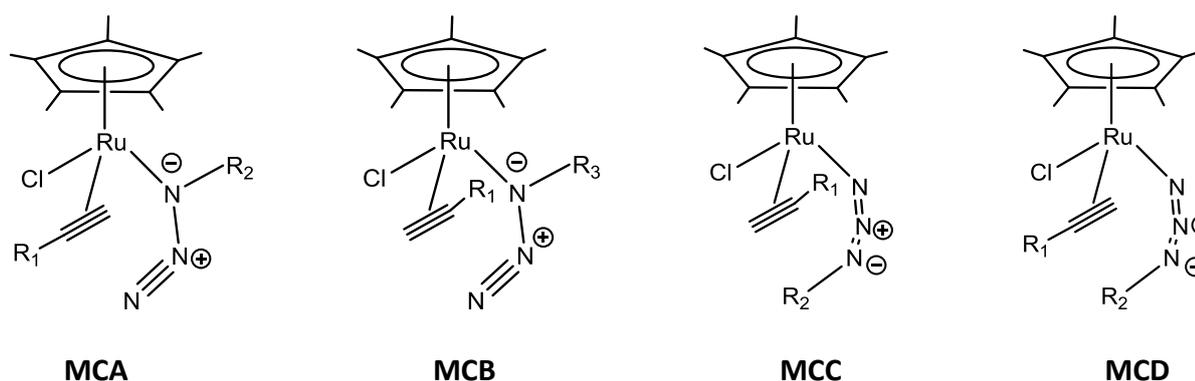


Figure 7. Structures des complexes activés azide/[Ru]/alcyne

III.3. Objectif du travail

L'objectif de cette étude est d'élucider le mécanisme de la réaction de cycloaddition 32CA de l'azide dérivé du ribose 1-O-Méthyl-2,3-O-isopropylidene-5-(méthylèneazide)- β -D-ribofuranose (**1**) et l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol (**2**) catalysée par le ruthénium(II) RuAAC (schéma 15). Dans ce but, l'ensemble des étapes du mécanisme RuAAC proposé par Fokin (2008) ont été étudié par des calculs DFT.

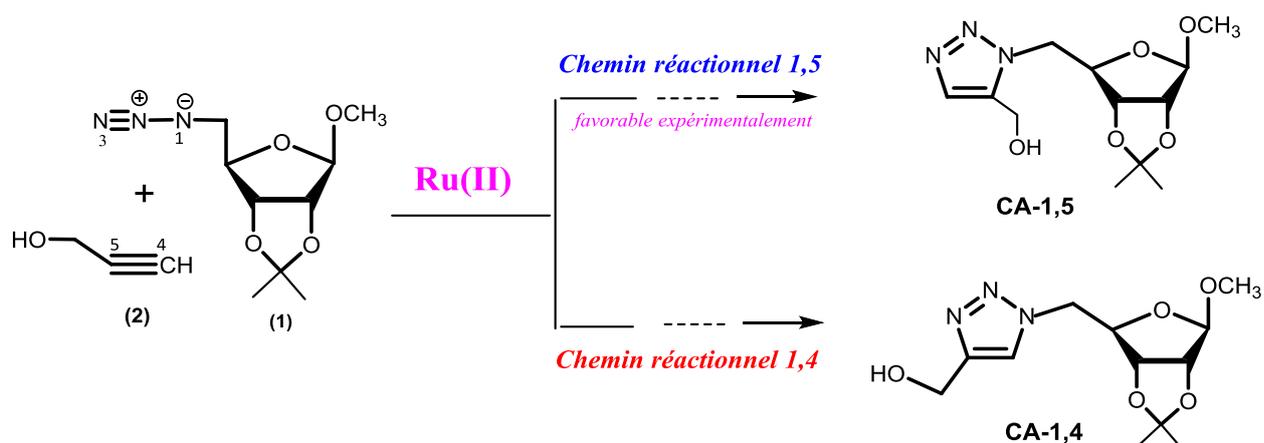


Schéma 16. Réaction de cycloaddition RuAAC de l'azide **1** avec l'alcyne **2**

III.4. Résultats et discussion

Dans la présente étude, le mécanisme des deux voies régioisomériques sont modélisées afin de définir la voie privilégiée menant à la synthèse du produit exclusif de la RuAAC de l'azide dérivé du ribose (**1**) avec l'alcyne (**2**) (Schéma 16 et 17).

Les énergies totales et relatives au niveau de la théorie B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pour Ru et Cl) de tous les points stationnaires impliqués dans les chemins de réaction 1,5 et 1,4 de la réaction RuAAC sont donnés dans le tableau 8. Les PES des deux chemins de réaction sont représentés sur la figure 8.

Tableau 8. Energies totales (*E*, en u.a.) et relatives^a (ΔE , en kcal/mol) au niveau B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pour Cu) des points stationnaires impliqués dans les chemins 1,5 et 1,4 de la réaction RuAAC entre l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne **2**

Régio-	Structure	E	ΔE
	AC-A	-1507.914002	
	TS1-A	-1507.912422	1.00 ^a
<i>Chemin réactionnel 1,5</i>	INT-A	-1507.939814	-16.20 ^a
	TS2-A	-1507.924676	-6.70 ^a
	Prod-A	-1508.028773	-72.02 ^a
	AC-B	-1507.914155	
	TS1-B	-1507.907020	4.48 ^b
<i>Chemin réactionnel 1,4</i>	INT-B	-1507.927196	-8.18 ^b
	TS2-B	-1507.923295	-5.74 ^b
	Prod-B	-1508.037530	-77.42 ^b

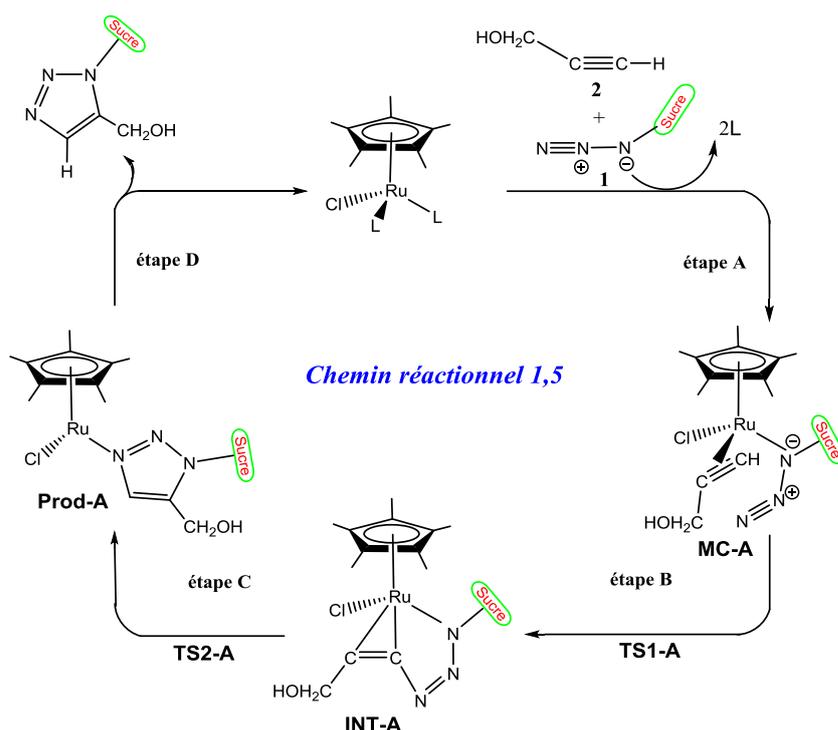


Schéma 17. Le mécanisme réactionnel de la RuAAC proposé par Fokin, appliqué sur l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne terminal **2** pour le chemin réactionnel 1,5 favorisé.

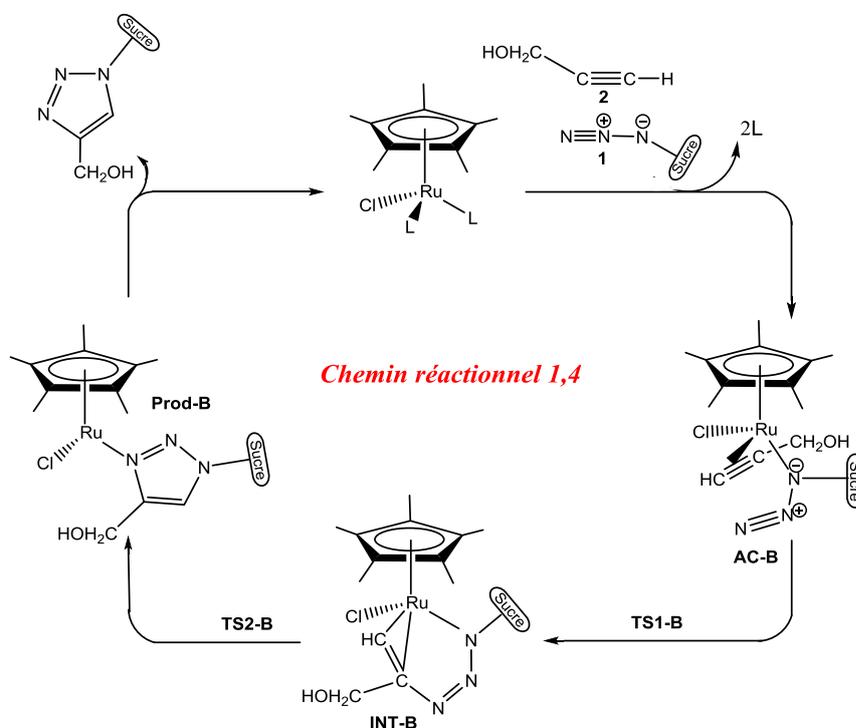


Schéma 18. Le mécanisme réactionnel de la RuAAC proposé par Fokin, appliqué sur l'azide dérivé de ribose **1** et l'alcyne terminal **2** pour le chemin réactionnel 1,4 défavorisé.

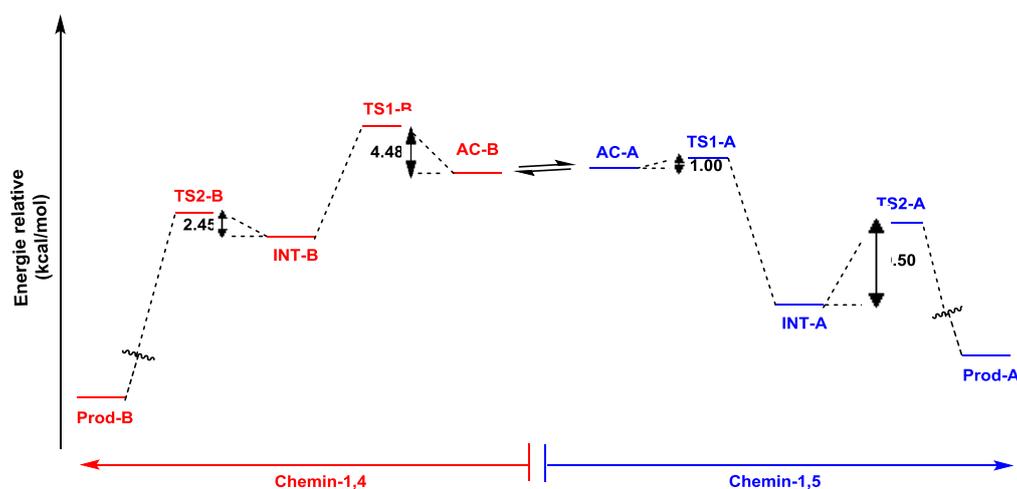


Figure 8. Représentation schématique du profil énergétique (kcal/mol) pour les chemins 1,5 et 1,4 de la réaction RuAAC étudiée

III.4.1. Étude mécanistique de la RuAAC

III.4.1.1. Formation du complexe réactif MC : étape A

Dans un premier temps, ce mécanisme évoque la formation d'un complexe π entre le centre de l'atome Ru du site activé du catalyseur [Cp**Ru*Cl] et l'alcyne **2**. Cette étape est suivie par la coordination de l'azide **1** sur le complexe alcyne-Ru [100]. L'ordre de coordination alcyne suivi par l'azide sur le centre de l'atome de Ru est prouvé expérimentalement [99]. Le détachement des ligands spectateurs L laisse place au complexe activé **MC**.

Des études mécanistiques soutenues par des calculs DFT [99], ont révélé que la formation du complexe réactif **MC** est déterminante pour le reste du mécanisme. Par conséquent, quatre complexes activés azide/[Ru]/alkyne, **MCA**, **MCB**, **MCC** et **MCD**, sont possibles, comme le montre la figure 7. L'azide peut se coordonner au métal [Ru] via l'azote proximal du carbone ou via l'atome d'azote distal. L'alcyne peut également se coordonner au centre métallique Ru par coordination sur la liaison π dans deux orientations différentes. On note que le mode de coordination de l'alcyne terminal **2** et de l'azide **1** dans le complexe activé **MC** est déterminante pour le contrôle régiosélectif de la cycloaddition. Cependant, deux combinaisons sont décisives :

- Les complexes activés **MCA** et **MCC** conduisent à la formation du 1,5-régioisomère 1,2,3 triazole (Figure 9).
- Les complexes activés **MCB** et **MCD** conduisent à la formation du 1,4-régioisomère 1,2,3 triazole (Figure 10).

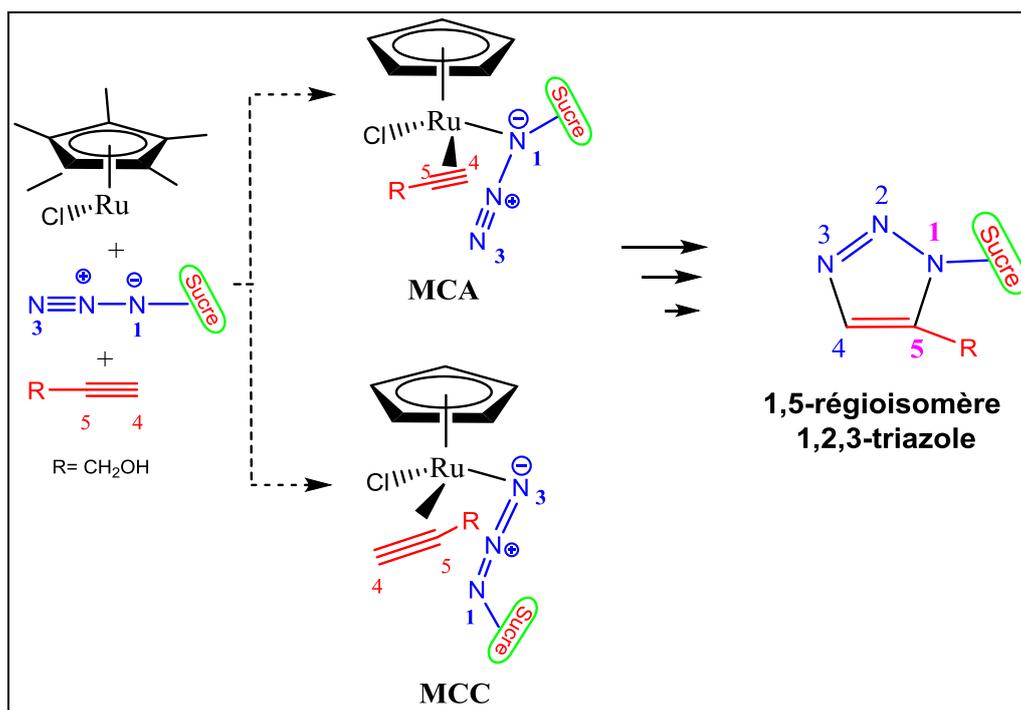


Figure 9. Deux modes de coordination du complexe $[Cp^*RuCl]$ alcyne avec l'azide pour la formation de 1,5-régioisomère 1,2,3 triazole.

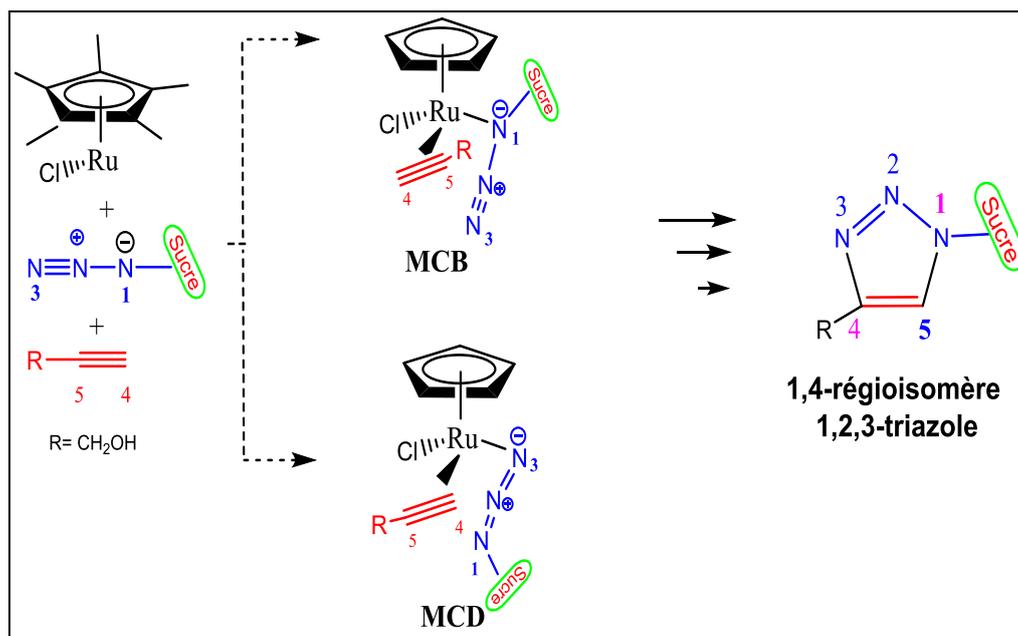


Figure 10. Deux modes de coordination du complexe $[Cp^*RuCl]alcyne$ avec l'azide pour la formation de 1,5-régioisomère 1,2,3 triazole.

Dans ce travail, une réaction modèle a été étudiée afin d'éliminer les effets stériques de l'azide conjugué (1) et de se concentrer uniquement sur les propriétés électroniques du mécanisme réactionnel. Dans ce but, la réaction catalysée par le ruthénium du phenylazide et du propyne a été modélisée (Figure 11).

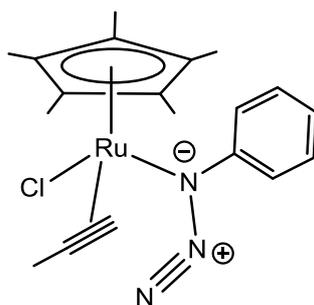


Figure 11. Complexe activé phenylazide/[Ru]/propyne

Les calculs DFT (tableau 9) montrent que l'énergie électronique de la configuration **A** du complexe activé phenylazide/[Ru]/propyne est la plus basse. L'énergie minimale de la structure **MCA**, est suivie par la configuration **D** avec 1,4 kcal/mol, les structures **B** et **C** sont relativement plus élevées avec 1,6 et 2,2 kcal/mol. Selon la distribution de Boltzmann, la configuration **A** est de 84,13%, largement favorisée par rapport aux autres configurations.

Tableau 9. Etude énergétique des 4 configurations possibles du complexe benzylazide/[Ru]/propyne

Complex	E (u.a.)	ΔE (kcal/mol)	% Boltzmann population
MC-A	-1242.862242	—	89.37
MC-B	-1242.859200	1.9	3.55
MC-C	-1242.859710	1.6	6.10
MC-D	-1242.857986	2.7	0.98

Afin de prédire la coordination du centre métallique du complexe $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ alcyne avec l'azide des calculs CFDT des fonction de Parr ont été effectués (Tableau 10). L'analyse des indices de Parr [101] au niveau complexe du $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ alcyne a indiqué que le noyau métallique [Ru] est le centre le plus électrophile du complexe, avec une valeur d'électrophilie de Parr élevée de 2,95. Tandis que l'atome d'azote N_1 présente la plus grande valeur de nucléophilie de Parr de 0.48. La valeur de la nucléophilie local de Parr au niveau de l'azote terminal N_3 est de 0,35.

Par conséquent, l'interaction nucléophile-électrophile la plus favorable le long de l'attaque nucléophile du complexe $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ alcyne sur l'azide dans un processus polaire aura lieu entre le centre le plus nucléophile de l'azide l'azote substitué, et le centre le plus électrophile du complexe qui est le centre métallique[Ru]. En outre, la différence importante entre les quantités des indices locaux de Parr des deux sites réactifs au niveau de l'azide suggère une coordination de type **MCA** [102].

Tableau 10. Indices locaux de Parr du complexe $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ alcyne et l'azide 1

k	P_k^+	P_k^-	ω_k^P	N_k^P
Ru	0.93	0.22	2.95	0.79
C₁	0.38	0.38	1.08	1.19
C₂	0.13	0.17	0.36	0.45
N₁	-0.01	0.20	-0.02	0.48
N₃	0.54	0.15	0.66	0.35

III.4.1.2. Couplage oxydatif du complexe réactif MC : étape B

L'addition oxydante est l'étape déterminante qui contrôle la régiosélectivité de la réaction RuAAC par la formation de la première liaison C-N. Cette liaison est formée entre le carbone le plus électronégatif et moins exigeant du point de vue stérique de l'alcyne et de l'azote terminal de l'azide.

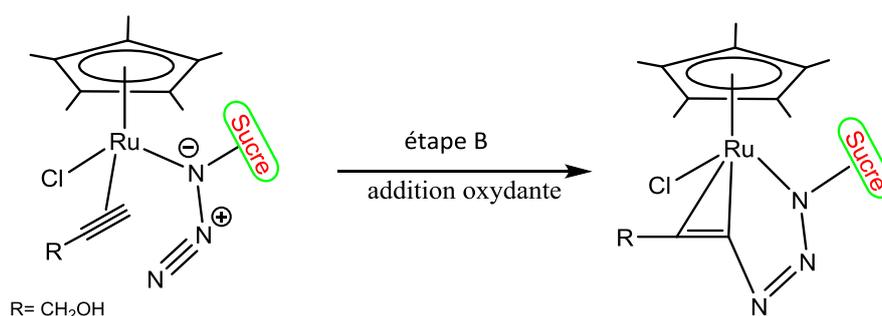


Figure 12. Modélisation de l'étape de l'addition oxydante de la réaction RuAAC phenylazide avec le propyne.

Afin de consolider les résultats énergétiques, la prédiction de la sélectivité chimique et de la réactivité du **MCA** est fournie sur la base de la DFT conceptuelle en termes d'indices électroniques globaux. Les résultats du potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilie globale (ω) et la nucléophilie globale (N) sont reportés dans le tableau 11.

Tableau 11. Indices globaux du complexe MCA benzylazide/[Cp**Ru*Cl]/propyne

Complexe	ϵ_{HOMO} (u.a.)	ϵ_{LUMO} (u.a.)	μ (u.a.)	η (u.a.)	ω (eV)	N (eV)
MCA	-0.18937	-0.06436	-0.13	0.13	1.75	3.95

La régiosélectivité de la RuAAC à ce niveau du mécanisme, le complexe activé MCA, est analysée en termes de différence des fonctions de Parr [101]. La valeur locale de la fonction de Parr décrit la réactivité/sélectivité du site spécifique dans la molécule. Dans une réaction de cycloaddition à grand caractère polaire, le chemin régio-isomérique le plus favorable

implique la formation de liaison par l'interaction entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile. Ainsi, l'analyse de l'électrophilie locale ω_k^p et de la nucléophilie locale N_k^p des complexes activés dérivés des fonctions de Parr électrophilique P_k^+ et nucléophilique P_k^- permet d'expliquer la régiosélectivité qui est observée expérimentalement. Les indices locaux dérivant de la DFT conceptuelle du complexe activé sont calculés et résumés dans le tableau 12.

Tableau 12. Indices locaux de Parr du complexe MCA benzylazide/[Cp*RuCl]/propyne

Complexe activé	k	P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
MCA	N₁	-0.05	0.01	-0.09	0.03
	N₃	0.22	0.02	0.38	0.09
	C₁	0.00	0.02	0.00	0.08
	C₂	0.02	0.16	0.04	0.62

L'analyse de l'électrophilie locale ω_k^p du MCA indique que l'azote terminal non substitué N₃ avec 0,38 eV, est centre électrophile dans ce complexe activé. Il est intéressant de noter que l'azote N₁ a une faible valeur d'électrophilie locale $\omega_k^p = -0,09$ eV. D'autre part, l'examen de la nucléophilie locale de Parr N_k^p du MCA a montré que le carbone terminal C₅ est le site le plus nucléophile de l'alcyne terminal avec $N_k^p = 0,62$ eV. Il faut noter que le carbone C₄ substitué par un phényle a présenté une très faible quantité N_k^p avec une valeur de 0,08 eV. Par conséquent, le chemin de réaction régioisomérique le plus favorable sera celui associé à la première formation de la liaison covalente C₅-N₃ impliquant l'atome d'azote non substitué de l'azide et l'atome de carbone substitué par le groupe phényle.

III.4.1.3. Elimination réductrice de l'intermédiaire INT-A : étape C

Le processus de couplage oxydatif est suivi par une élimination réductrice de l'intermédiaire métallacyclique pour libérer le produit 1,5 **Prod-A** et régénérer le catalyseur ou le complexe est activé pour d'autres cycles de réaction. Dans cette étape du mécanisme, l'alcyne **2** est détaché du Ru, et la deuxième liaison C-N est formée entre les deux autres extrémités de l'alcyne et de l'azide via l'état de transition **TS2-A** (figure 13). Le complexe Ru-triazole est formé entre le métal Ru et l'azote dégagé du cycle triazole dans un réarrangement ultérieur. L'énergie d'activation de l'état de transition **TS2-A** est de 6,70 kcal.mol⁻¹ et c'est alors l'étape cinétiquement déterminante RDS.

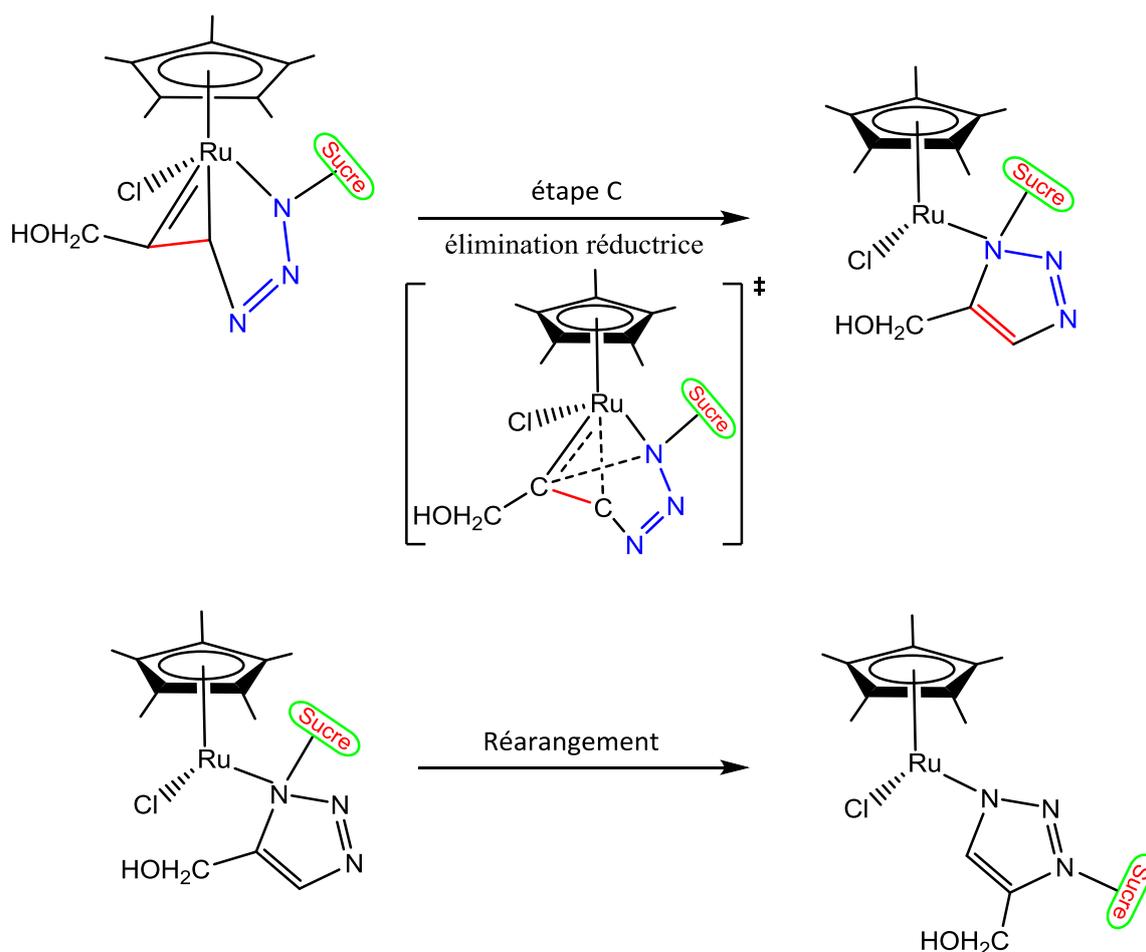


Figure 13. Elimination réductrice de l'intermédiaire métallacyclique

III.4.2. Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction RuAAC

L'analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction RuAAC pour les deux chemins réactionnels montre que ;

- ✚ L'étape du couplage oxydatif est l'étape décisive qui gouverne la régiosélectivité de la RuAAC. On peut donc s'attendre à ce que la formation du produit 1,5 ait lieu à partir de la structure **MCA**, puisqu'elle présente un chemin réactionnel facile. L'énergie relative calculée pour les deux configurations **MCA** et **MCB** indique une similitude énergétique pour les deux configurations $\Delta E = 0.09$ kcal/mol.
- ✚ L'interaction entre le carbone β de l'alcyne 2, plus électronégatif, et l'azote terminal le plus électrophile de l'azide 1 permet la formation de l'intermédiaire **INT-A** dans un processus de couplage oxydatif. Dans cette étape, la première liaison C-N passe par

l'état de transition **TS1-A**. Les calculs donnent une barrière d'activation de 1,00 kcal/mol. La génération de l'intermédiaire **INT-A**, un ruthénacycle à six chaînons, est prédite comme étant exothermique de 16,20 kcal/mol.

- ✚ 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 **INT-1** et dans la direction des réactifs nous a donné une structure de même énergie que le complexe de coordination MCA. On note qu'au cours de cette transformation, le degré d'oxydation du métal Ru croît de 2 unités et il passe de Ru (II) à Ru (IV).
- ✚ L'analyse du PES correspondant aux chemins réactionnels 1,5 et 1,4 (Figure 9) indique que le catalyseur au ruthénium (II) a le même comportement pour les deux voies régioisomériques. En effet, le chemin réactionnel-1,5 se produit via un mécanisme par étapes impliquant deux TS, **TS1-A** et **TS2-A**, et un intermédiaire, **INT-A**. Le chemin de réaction 1,4 a lieu également via un mécanisme par étapes impliquant deux TS, **TS1-B** et **TS2-B**, et un intermédiaire **INT-B**. Les PES des deux chemins de réaction sont représentés sur la figure 9.
- ✚ Un tel fait de transfert de densité électronique, de manière donneur-accepteur, a également été observé par transfert électronique de densité. Le GEDT observé le long de l'attaque nucléophile de l'alcyne **2** vers l'azide **1** est de 0,73 e au complexe **MCA** et de faible valeur (0,07 e) à **TS1-A**. La valeur GEDT à l'intermédiaire **INT-A** de 0,53e, montre un flux de la densité d'électrons de l'azide **1** vers l'alcyne **2** pour expliquer la formation de la liaison sigma C-N dans le complexe intermédiaire. Le GEDT développé le long de l'attaque nucléophile de l'alcyne **2** vers l'azide **1** est de 0,54 e à **TS2-A**.
- ✚ Le chemin réactionnel 1,4 menant au produit 1,2,3-triazole 1,4-regioisomère est également étudié (schéma 17). L'étape déterminante est le couplage oxydatif lors de la formation du complexe **MCB**. Cette étape est suivie de l'élimination réductrice pour former le produit triazole **Prod-B** via l'état de transition **TS2-B** (5,74 kcal/mol).

Une comparaison des énergies relatives obtenues pour les deux chemins régioisomériques de réaction permet de dresser quelques conclusions intéressantes :

- ✓ L'énergie d'activation de l'état de transition **TS1-B** correspondant est de 4,48 kcal/mol. Par rapport à **TS1-A**, la différence d'énergie est d'environ 3,48 kcal/mol. Ce résultat indique que la voie 1,4 menant au produit 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué est cinétiquement défavorisée.
- ✓ L'énergie d'activation est réduite de 18,80 kcal/mol pour le procédé non catalysé à seulement 1,00 kcal/mol pour la réaction RuAAC. Bien que les résultats expérimentaux pour cette réaction ne soient pas disponibles, les énergies d'activation calculées indiquent que la réaction catalysée par Ru devrait être une réaction rapide et le catalyseur Ru joue un rôle déterminant dans l'accélération de la vitesse de réaction et la régiosélectivité de la réaction étudiée.

III.4.3. Analyse des géométries des structures impliquées dans la réaction RuAAC

Les géométries des TS et de l'intermédiaire impliqués dans les chemins régioisomériques 1,5 et 1,4 sont illustrées sur la Figure 14 et 15, respectivement.

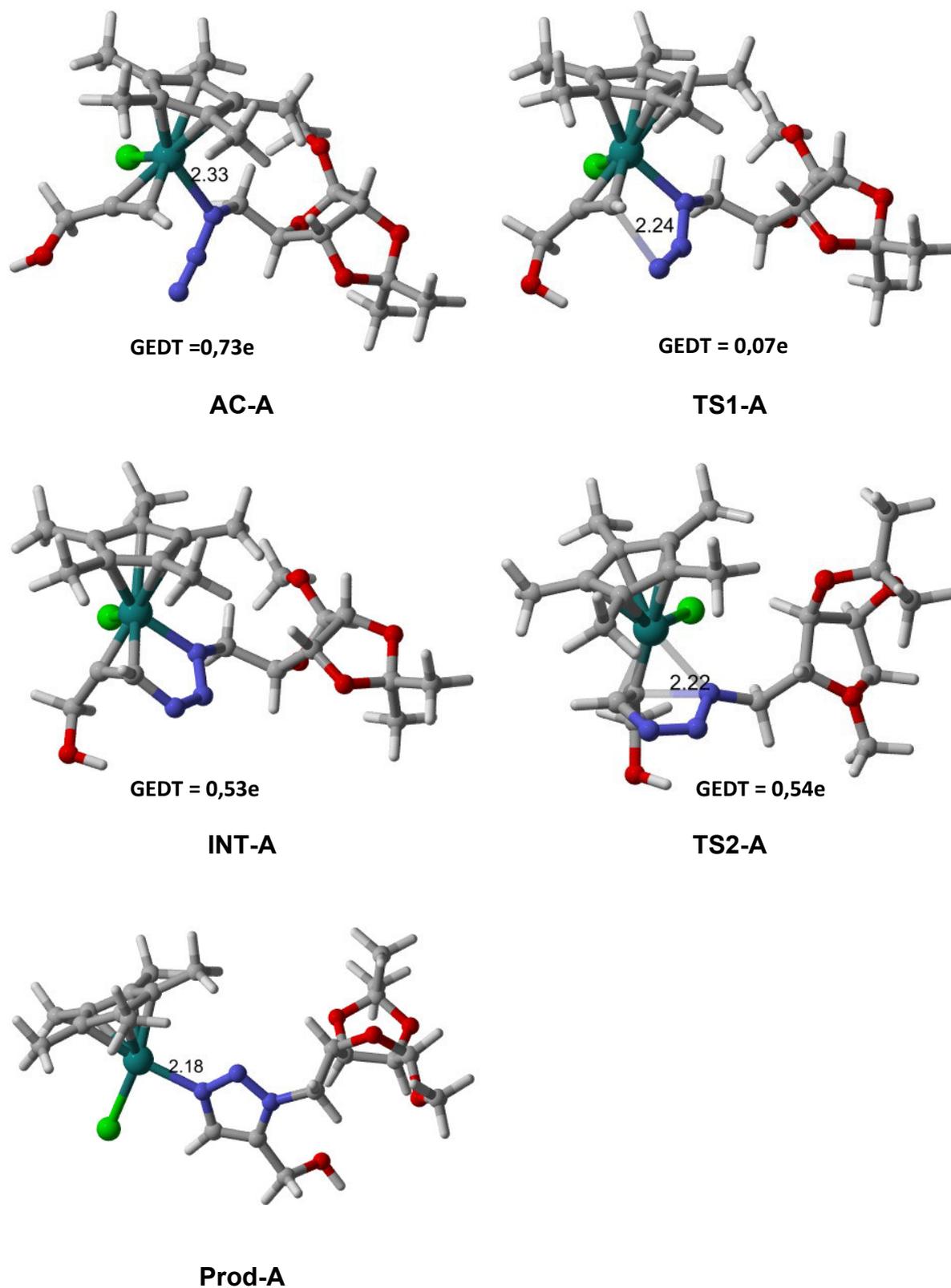


Figure 14. Géométries optimisées des espèces impliquées dans la réaction RuAAC du chemin de réaction 1,5. Les longueurs de liaison sont données en (Å)

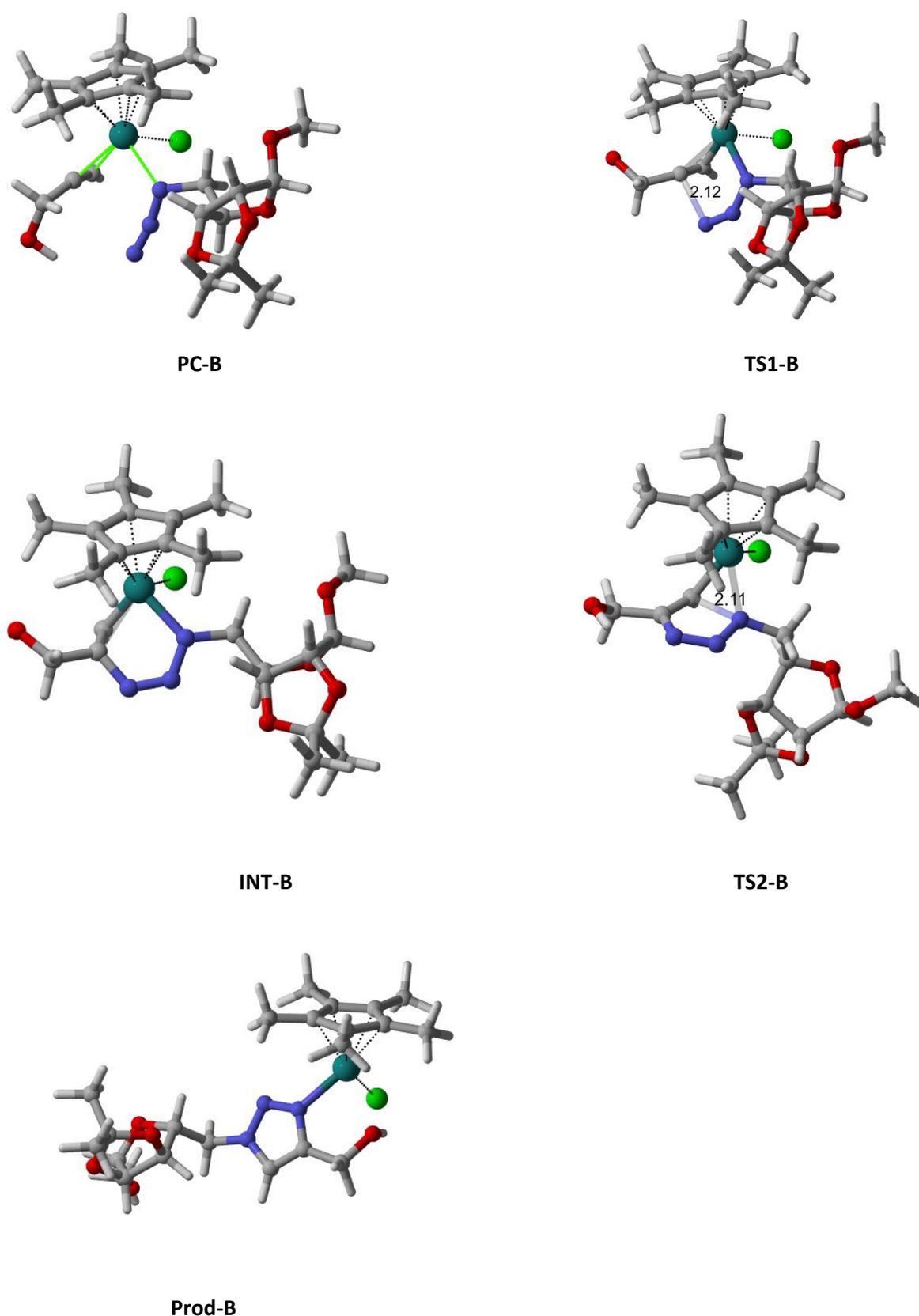


Figure 15. Géométries optimisées des espèces impliquées dans la réaction RuAAC du chemin de réaction défavorisé 1,4. Les longueurs de liaison sont données en (Å).

III.5. Conclusion

La réaction de cycloadditions [3+2] 32CA de l'azide glycoconjugué 1-O-Methyl-2,3-O-isopropylidene-5-(methylene-azide)- β -D-ribofuranose et de l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol conduisant au 1,2,3-triazole disubstitué catalysée par Ru a été modélisée afin d'élucider les effets structurels et électroniques sur le mécanisme.

Afin d'orienter la régiosélectivité vers la formation des 1,5-disubstitués 1,2,3-triazoles, la synthèse de chimie clic catalysée par le ruthénium s'est avérée extrêmement efficace et le mécanisme global de la RuAAC médié par le groupement [Cp*RuCl] a été l'objet d'une étude computationnel détaillée.

La réaction a été proposée pour commencer avec le complexe alcyne/[Ru]/azide possédant ainsi quatre configurations possibles. Parmi ces configurations, avec les alcynes terminaux, la configuration la plus préférée est celle où l'azide se lie au centre Ru à partir de son azote secondaire et le substituant alcyne est dirigé loin du groupe azide : complexe **MCA**.

Selon l'étude de la réaction modèle RuAAC phénylazide propyne, les réactions suivant les configurations C et D ont abouti à des barrières de réaction significativement plus élevées par rapport à celles de A et B en raison des effets stériques provenant de l'attaque du carbone substitué de l'alcyne à l'azote secondaire.

Le couplage oxydatif entre l'alcyne terminal et l'azide par une attaque de l'azote azoture terminal sur le carbone de l'alcyne β se produit pour donner un intermédiaire cyclique à six chaînons suivis d'une élimination réductrice.

On peut conclure que la régiosélectivité est régie par la stabilité relative des configurations qui se sont formées et la facilité relative des réactions suivant ces structures. La régiosélectivité calculée s'est bien accordée avec la distribution expérimentale des produits, indiquant l'efficacité et la performance de la méthode de calcul employée.

Références

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 565-598, doi: [10.1002/anie.196305651](https://doi.org/10.1002/anie.196305651).
- [2] R. Huisgen, G. Szeimies, *Mobius L Chem Ber* 100 (1967) 24942507, doi: [10.1002/cber.19671000806](https://doi.org/10.1002/cber.19671000806).
- [3] Huisgen R *Pure Appl Chem* 61 (1989) 613-628, doi: [10.1351/pac198961040613](https://doi.org/10.1351/pac198961040613).
- [4] Rios-Gutierrez M, Domingo LR, *Eur J Org Chem* 2 (2019) 267-282, doi: [10.1002/ejoc.201800916](https://doi.org/10.1002/ejoc.201800916).
- [5] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3057-3064, doi: [10.1021/jo011148j](https://doi.org/10.1021/jo011148j).
- [6] V.V. Rostovtsev, L. G. Green, V.V. Fokin and K.B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41 (2002) 2596-2599, doi: [10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- [7] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004; *Angew. Chem.* 113 (2001) 2004-2021, doi: [10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- [8] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin and G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 15998-15999, doi: [10.1021/ja054114s](https://doi.org/10.1021/ja054114s).
- [9] F. Micheel, O. Baum, *Chem Ber* 90 (1957) 1595-1596, doi: [1002/cber.19570900830](https://doi.org/10.1002/cber.19570900830).
- [10] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, *Drug Discov. Today* 8 (2003) 1128-1137, doi: [1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7).
- [11] G.C. Tron, T. Pirali, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani, *Med Res Rev* 28 (2008) 278-308, doi: [10.1002/med.20107](https://doi.org/10.1002/med.20107).
- [12] F. Amblard, J.H. Cho, R.F. Schinazi, *Chem Rev* 109 (2009) 4207-4220, doi: [10.1021/cr9001462](https://doi.org/10.1021/cr9001462).
- [13] D. Kushwaha, P. Dwivedi, S.K. Kuanar, V.K. Tiwari, *Curr Org Syn* 10 (2013) 90-135, doi: [10.2174/157017913804811004](https://doi.org/10.2174/157017913804811004).
- [14] V.K. Tiwari, B.B. Mishra, K.B. Mishra, N. Mishra, A.S. Singh, X. Chen, *Chem Rev* 116 (2016) 3086-3240, doi: [10.1021/acs.chemrev.5b00408](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00408).
- [15] X.P. He, Y.L. Zeng, Y. Zang, J. Li, R.A. Field, G.R. Chen, *Carbohydr Res* 429 (2016) 1-22, doi: [10.1016/j.carres.2016.03.022](https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.03.022).
- [16] R.A. Dwek *Chem. Rev.* 96 (1996) 683-720, doi: [10.1021/cr940283b](https://doi.org/10.1021/cr940283b).
- [17] A.D. Becke *J Chem Phys* 98 (1993) 5648-5652, doi: [10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [18] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys Rev B* 37 (1988) 785, doi: [10.1103/PhysRevB.37.785](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785).
- [19] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople *Ab initio molecular orbital theory* (1986) 548, Wiley, NY, doi: [10.1002/jcc.540070314](https://doi.org/10.1002/jcc.540070314).
- [20] J.F. Hartwig, K.S. Cook, M. Hapke, C.D. Incarvito, Y.B. Fan, C.E. Webster, M.B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 2538-2552, doi: [10.1021/ja045090c](https://doi.org/10.1021/ja045090c).
- [21] H. Ben El Ayouchia, L. Bahsis, I. Fichtali, L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, M. Julve, S.E. Stiriba *Catalysts* 10 (2020) 956, doi: [10.3390/catal10090956](https://doi.org/10.3390/catal10090956).

- [22] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L.Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009) Gaussian 09, Revision A.02.
- [23] K. Fukui J Phys Chem 74 (1970) 4161-4163, doi: [10.1021/j100717a029](https://doi.org/10.1021/j100717a029).
- [24] C. Gonzalez, H.B. Schlegel, J Phys Chem 94 (1990) 5523-5527, doi: [10.1021/j100377a021](https://doi.org/10.1021/j100377a021); (b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel J Chem Phys 95 (1991) 5853, doi: [10.1063/1.461606](https://doi.org/10.1063/1.461606).
- [25] (a) S.Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, Chemical Physics, 55 (1981) 117-129, doi: [10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2); (b) J. Tomasi, M. Persico, Chem. Rev., 94 (1994) 2027-2094, doi: [10.1021/cr00031a013](https://doi.org/10.1021/cr00031a013); (c) R. Cammi, J. Tomasi, J. Comput. Chem., 16 (1995) 1449-1458. Doi: [10.1002/jcc.540161202](https://doi.org/10.1002/jcc.540161202).
- [26] L.R. Domingo, RSC Adv 4 (2014) 32415-32428, doi: [10.1039/c4ra04280h](https://doi.org/10.1039/c4ra04280h).
- [27] R.S. Mulliken, J Chem Phys 23 (1955) 1833, doi: [10.1063/1.1740588](https://doi.org/10.1063/1.1740588).
- [28] a) 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; A. Padwa, Ed; Wiley/Interscience: New York, 1984; Vols. 1-2. b) A. Padwa, Comprehensive Organic Chemistry; B.M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, 199; Vol. 4, pp 1069-1109. 2. A. Wasserman, Diels-Alder Reactions; Elsevier: New York, 1965. 3. I. Fleming, Pericyclic Reactions; Oxford University: Oxford, 1999.
- [29] a) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, In The Chemistry of Alkenes; Patai, S., Ed.; Interscience: New York, 1964; p 739-953. b) R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6 (1967) 16.
- [30] G.O. Jones, K.N. Houk, J Org Chem 73 (2008) 1333.
- [31] D.H. Ess, K.N. Houk, J Am Chem Soc 130 (2008) 10187.
- [32] G.O. Jones, K.N. Houk, Org Lett 10 (2008)1633.
- [33] F. Schoenebeck, D.H. Ess, G.O. Jones, K.N. Houk, J Am Chem Soc 131 (2009) 81218133, doi: [10.1021/ja9003624](https://doi.org/10.1021/ja9003624).
- [34] T.A. Hamlin, B.J. Levandowski, A.K. Narsaria, K.N. Houk, Chem Eur J 25 (2019) 6342-6348, doi: [10.1002/chem.201900295](https://doi.org/10.1002/chem.201900295).
- [35] M. Salah, A. Zeroual, S. Jorio, H. El Hadki, O.K. Kabbaj, K. Marakchi, N. Komaha, J. Mol. Gr. Model 94 (2020) 107458. doi: [10.1016/j.jmgm.2019.107458](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2019.107458).
- [36] A. Ghaleb, A. Aouidate, T. Lakhli, M. Bouachrine, H. Maghat, A. Sbai Russ J Phys Chem A 92 (2018) 2464-2471, doi: [10.1134/S0036024418120038](https://doi.org/10.1134/S0036024418120038).

- [37] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 210-216, doi: [10.1021/ja0471525](https://doi.org/10.1021/ja0471525).
- [38] H. Ben El Ayouchia, L. Bahsis, H. Anane, L.R. Domingo, S. Stiriba, *RSC Adv* 8 (2018) 7670-7678, doi: [10.1039/C7RA10653J](https://doi.org/10.1039/C7RA10653J).
- [39] a) P. Geerlings, F. De Proft, d.W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 1793-1874, doi: [10.1021/cr990029p](https://doi.org/10.1021/cr990029p); b) L. R. Domingo, M. Rios-Guterrez, P. Perez, *Molecules*, 21 (2016) 748, doi: [10.3390/molecules21060748](https://doi.org/10.3390/molecules21060748).
- [40] L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* 8 (2010) 5495-5504, doi: [10.1039/C0OB00563K](https://doi.org/10.1039/C0OB00563K).
- [41] L.R. Domingo, S.R. Emamian, *Tetrahedron*, 70 (2014) 1267-1273, doi: [10.1016/j.tet.2013.12.059](https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.12.059).
- [42] G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 334-338, doi: [10.1021/ja01607a027](https://doi.org/10.1021/ja01607a027).
- [43] L. Liang, D. Astruc. *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 2933-2945, doi: [10.1016/j.ccr.2011.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.028).
- [44] W.H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid. Commun* 29 (2008), 952-981, doi: [10.1002/marc.200800089](https://doi.org/10.1002/marc.200800089).
- [45] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905-4979, doi: [10.1021/cr200409f](https://doi.org/10.1021/cr200409f).
- [46] S.I. Presolski, V.P. Hong, M.G. Finn, *Curr. Protoc. Chem. Biol.* 3 (2011) 153, doi: [10.1002/9780470559277.ch110148](https://doi.org/10.1002/9780470559277.ch110148).
- [47] R.K. Iha, K.L. Wooley, A.M. Nystrom, D.J. Burke, M.J. Kade, C.J. Hawker, *Chem. Rev.* 109 (2009) 5620-5686, doi: [10.1021/cr900138t](https://doi.org/10.1021/cr900138t).
- [48] D. Astruc, L. Liang, A. Rapakousiou, J. Ruiz, *Acc. Chem. Res.* 45 (2012) 630-640, doi: [10.1021/ar200235m](https://doi.org/10.1021/ar200235m).
- [49] B.K. Yoo, S.-W. J. Joo, *Colloid Interface Sci.* 311 (2007) 491-496, doi: [10.1016/j.jcis.2007.02.036](https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.02.036).
- [50] M.A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 52 (2013) 5930-5938, doi: [10.1002/anie.201208741](https://doi.org/10.1002/anie.201208741).
- [51] E.M. Sletten, C.R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 666-676, doi: [10.1021/ar200148z](https://doi.org/10.1021/ar200148z).
- [52] C.-H. Wong, S.C. Zimmerman, *Chem. Commun. (Camb)*. 49 (2013) 1679-1695, doi: [10.1039/C2CC37316E](https://doi.org/10.1039/C2CC37316E).
- [53] A. Bertho, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 63 (1930) 836-843, doi: [10.1002/cber.19300630415](https://doi.org/10.1002/cber.19300630415).
- [54] B. Cao, J.M. White, S.J. Williams, *J. Org. Chem.* 7 (2011) 369-377, doi: [10.3762/bjoc.7.47](https://doi.org/10.3762/bjoc.7.47).
- [55] J.N. Brantley, K.M. Wiggins, C.W. Bielawski, *Science* 333 (2011) 1606-1609, doi: [10.1126/science.1207934](https://doi.org/10.1126/science.1207934).
- [56] P-H Elchinger, P-A Faugeras, B. Boensl, F. Brouillette, D. Montplaisir, R. Zerrouki, R. Lucas, *Polymers* 3 (2011) 1607-1651, doi: [10.3390/polym3041607](https://doi.org/10.3390/polym3041607).
- [57] M.L. Uhrig, V.E. Manzano, O. Varela, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 162-168, doi: [10.1002/ejoc.200500457](https://doi.org/10.1002/ejoc.200500457).

- [58] K. Kempe, A. Krieg, C.R. Becer, U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 176-191, doi: [10.1039/C1CS15107J](https://doi.org/10.1039/C1CS15107J).
- [59] a) R. Perion, V. Ferrieres, M.I. Garcia-Moreno, C. Ortiz Mellet, R. Duval, J. M. Garcia Fernandez, D. Plusquellec, *Tetrahedron* 61 (2005) 9118-9128. b) J. Diot, M.I. Garcia-Moreno, S.G. Gouin, C. Ortiz Mellet, K. Haupt, J. Kovensky, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2009) 357-363. c) P. Compain, C. Decroocq, J. Iehl, M. Holler, D. Hazelard, T.M. Barrag'an, C. Ortiz Mellet, J.F. Nierengarten, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 5753-5756. d) J.D. Diot, I. Garcia Moreno, G. Twigg, C. Ortiz Mellet, K. Haupt, T.D. Butters, J. Kovensky, S.G.J. Gouin, *Org. Chem.* 76 (2011) 7757-7768, doi: [10.1021/jo201125x](https://doi.org/10.1021/jo201125x).
- [60] Q. Zhang, X. Wang, C. Cheng, R. Zhu, N. Liu, Y. Hu, *Org. Biomol. Chem.* 10 (2012) 2847-2857, doi: [10.1039/C2OB06942C](https://doi.org/10.1039/C2OB06942C).
- [61] B.F. Straub, *Chem. Commun.* 37 (2007) 3868-3870, doi: [10.1039/B706926J](https://doi.org/10.1039/B706926J).
- [62] S.C. Fry, *Biochem. J.* 332 (1998) 507-515, doi: [10.1042/bj3320507](https://doi.org/10.1042/bj3320507).
- [63] J.B. Cross, R.P. Currier, D.J. Torracco, L.A. Vanderberg, G.L. Wagner, P.D. Gladen, *Appl. Environ. Microbiol.* 69 (2003) 2245, doi: [10.1128/AEM.69.4.2245-2252.2003](https://doi.org/10.1128/AEM.69.4.2245-2252.2003).
- [64] B. Henlms, J.L. Mynar, C.J. Hawker, J.M. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 15020-15021, doi: [10.1021/ja044744e](https://doi.org/10.1021/ja044744e).
- [65] J.W. Lee, B. Kim, J.H. Kim, W.S. Shin, *Tetrahedron.* 62 (2006) 894-900, doi: [10.1016/j.tet.2005.10.039](https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.10.039).
- [66] W.G. Lewis, F.G. Magallon, V.V. Fokin, M.G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 9152-9153, doi: [10.1021/ja048425z](https://doi.org/10.1021/ja048425z).
- [67] Y.L. Chow, G.E. Buono-Core, B. Marciniak, C. Beddard, *Can. J. Chem.* 61 (1983) 801, doi: [10.1139/v83-147](https://doi.org/10.1139/v83-147).
- [68] Y.L. Chow, G.E. Buono-Core, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1234-1239, doi: [10.1021/ja00266a018](https://doi.org/10.1021/ja00266a018).
- [69] E.W. Robinson, G.M. Reinecke, S. Abdel-Malek, Q. Jia, A.S. Chow, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 93 (1996) 6326-6331, doi: [10.1073/pnas.93.13.6326](https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6326).
- [70] (a) Y. M. Wu, J. Deng, X. Fang, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* 125 (2004) 1415; b) C. Petchprayoon, K. Suwanborirux, R. Miller, T. Sakata, G. Marriott, *J. Nat. Prod.* 68 (2005) 157; c) M. Sawa, T. L. Hsu, T. Itoh, M. Sugiyama, S. R. Hanson, P. K. Vogt, C. H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (2006) 12371-12376, doi: [10.1073/pnas.0605418103](https://doi.org/10.1073/pnas.0605418103).
- [71] G. Barrè, D. Taton, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 7764-7765, doi: [10.1021/ja048096a](https://doi.org/10.1021/ja048096a).
- [72] R. Gujadhur, D. Venkataramand, J.T. Kintigh, *Tetrahedron. Lett.* 42 (2001) 4791-4793, doi: [10.1016/S0040-4039\(01\)00888-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00888-7).
- [73] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Munoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F.G. Calvo-Flores, J.A. Calvo-Asin, J. Isac-Garcia, F. Santoyo-Gonzalez, *Org. Lett.* 5 (2003) 1951-1954, doi: [10.1021/ol034534r](https://doi.org/10.1021/ol034534r).
- [74] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* 48 (1893) 94.

- [75] a) P. L. Golas, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 1338-1354; b) S. Yigit, R. Sanyal, A. Sanyal, *Chem. Asian J.* 6 (2011) 2648; c) V. Ganesh, V. S. Sudhir, T. Kundu, S. Chandrasekaran, *Chem. Asian J.* 6 (2011) 2670; (d) C. N. Nimmo, M. S. Shoichet, *Bioconjugate Chem.* 22 (2011) 2199; e) R. P. Johnson, J. V. John, I. Kim, *Eur. Polym. J.* 49 (2013) 2925-2948; f) J.J. Bryant, U. H.F. Bunz, *Chem. Asian J.* 8 (2013) 1354-1367, doi: [10.1002/asia.201300260](https://doi.org/10.1002/asia.201300260).
- [76] N. Cadelon, D. Lastecoueres, A.K. Diallo, J.R. Aranzaez, D. Astruc, J.-M. Vincent, *Chem. Commun.* (2008) 741-743, doi: [10.1039/B716306A](https://doi.org/10.1039/B716306A).
- [77] L.D. Pachon, J.H. Van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Cat.* 347 (2005) 811-815, doi: [10.1002/adsc.200404383](https://doi.org/10.1002/adsc.200404383).
- [78] H.A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P.C.M. Chan, C.M. Baldino, *Tetrahedron. Lett.* 46 (2005) 2911-2914, doi: [10.1016/j.tetlet.2005.02.127](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.127).
- [79] B. Henlms, J.L. Mynar, C.J. Hawker, J.M. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 15020-15021, doi: [10.1021/ja044744e](https://doi.org/10.1021/ja044744e).
- [80] V.D. Bock, H. Hiemstra and J.H. van Maarseveen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2006) 51-68, doi: [10.1002/ejoc.200500483](https://doi.org/10.1002/ejoc.200500483).
- [81] V.O. Rodionov, V.V. Fokin, M.G. Finn, *Angew Chem Int Ed* 117 (2005) 2250-2255, doi: [10.1002/ange.200461496](https://doi.org/10.1002/ange.200461496).
- [82] J.E. Hein, V.V. Fokin, *Chem Soc Rev* 39 (2010) 1302-1315, doi.org/[10.1039/B904091A](https://doi.org/10.1039/B904091A).
- [83] B.T. Worrell, J.A. Malik, V.V. Fokin, *Science* 340 (2013) 457-460, doi: [10.1126/science.1229506](https://doi.org/10.1126/science.1229506).
- [84] D. Cantillo, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jimenez, J.C. Palacios, *Org Biomol Chem* 9 (2011) 2952-2958, doi: [10.1039/C0OB01001D](https://doi.org/10.1039/C0OB01001D).
- [85] G.O. Jones, K.N. Houk, *J Org Chem* 73 (2008) 1333-1342, doi: [10.1021/jo702295d](https://doi.org/10.1021/jo702295d).
- [86] D.H. Ess, K.N. Houk, *J Am Chem Soc* 130 (2008) 10187-10198, doi: [10.1021/ja800009z](https://doi.org/10.1021/ja800009z).
- [87] G.O. Jones, K.N. Houk, *Org Lett* 10 (2008) 1633-1636, doi: [10.1021/ol8003657](https://doi.org/10.1021/ol8003657).
- [89] F. Schoenebeck, D.H. Ess, G.O. Jones, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 8121-8133, doi: [10.1021/ja9003624](https://doi.org/10.1021/ja9003624).
- [90] T.A. Hamlin, B.J. Levandowski, A.K. Narsaria, K.N. Houk, *Chem. Eur. J.* 25 (2019) 6342-6348, doi: [10.1002/chem.201900295](https://doi.org/10.1002/chem.201900295).
- [91] M. Danese, M. Bon, G. Piccini, D. Passerone, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 21 (2019) 19281-19287, doi : [10.1039/C9CP02386K](https://doi.org/10.1039/C9CP02386K).
- [92] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Perez, *Molecules* 21 (2016) 748, doi : [10.3390/molecules21060748](https://doi.org/10.3390/molecules21060748).
- [93] M. Rios-Gutiérrez, L.R. Domingo, M. Esseffar, A. Oubella, M.Y. Ait Itto, *Molecules* 25 (2020) 1085, doi : [10.3390/molecules25051085](https://doi.org/10.3390/molecules25051085).
- [94] S.B. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, C.R. Kaiser, F.P.Jr. Silva, V.F. Ferreira, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2364-2375, doi: [10.1021/jm901265h](https://doi.org/10.1021/jm901265h).

- [95] T. Hosseinejad, B. Fattahi, M.M. Heravi, *J. Mol. Model.* 21 (2015) 264, doi: [10.1007/s00894-015-2810-2](https://doi.org/10.1007/s00894-015-2810-2).
- [96] C. Wang, D. Ikhlef, S. Kahlal, J.Y. Saillard, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* 316 (2016) 1-20, doi: [10.1016/j.ccr.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.010).
- [97] M. Ahlquist, V.V. Fokin, *Organometallics* 26 (2007) 4389-4391, doi: [10.1021/om700669v](https://doi.org/10.1021/om700669v).
- [98] B.C. Boren, S. Narayan, L.K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 8923-8930, doi: [10.1021/ja0749993](https://doi.org/10.1021/ja0749993).
- [99] M. Lamberti, G.C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, A.M.Z. Slawin, L. Cavallo, S.P. Nolan, *Organometallics* 31 (2012) 756-767, doi: [10.1021/om2012425](https://doi.org/10.1021/om2012425).
- [100] L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Saez, *RSC Adv.* 3 (2013) 1486-1494, doi: [10.1039/C2RA22886F](https://doi.org/10.1039/C2RA22886F).
- [101] E. Boz, N.S. Tuzun, *J. Organomet. Chem.* 724 (2013) 167-176, doi: [10.1016/j.jorganchem.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.11.011).

Chapitre IV

Prédiction de la régiosélectivité de cycloaddition [3+2] catalysée par le Ruthénium (II) du benzyl azide avec des alcynes internes : Une étude de la DFT conceptuelle

Prédiction de la régiosélectivité de cycloaddition [3+2] catalysée par le Ruthénium (II) du benzyl azide avec des alcynes internes : Une étude de la DFT conceptuelle

Résumé

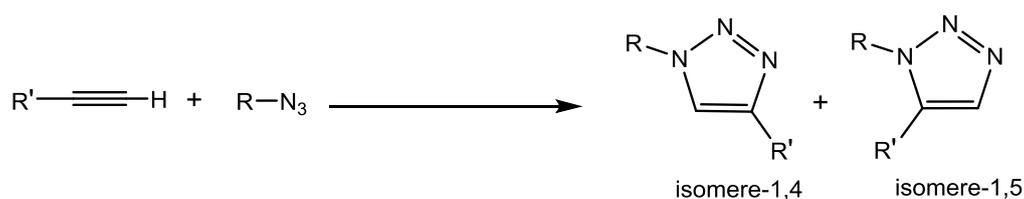
Les cycloadditions [3+2] du benzyl azide avec divers alcynes asymétriques internes en présence du $[Cp^*RuCl]$ comme catalyseur conduisant à des 1,4,5-trisubstitués-1,2,3-triazoles sont élucidées théoriquement au moyen des indices de réactivité basés sur la DFT. Les quatre conformères possibles du complexes activés azide/Ru/alcyne ont été modélisés et comparés au moyen des énergies électroniques relatives et en utilisant la distribution de Maxwell Boltzmann. Les indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie ont été calculés pour les sites terminaux de l'azide et les atomes de carbone des alcynes internes. Les calculs de cette étude ont reproduit la régiosélectivité expérimentale et nous ont permis d'expliquer que les effets des substituants sur l'alcyne interne favorisent la cycloaddition [3+2] pour donner des motifs 1,4,5-trisubstitués 1,2,3-triazole avec une haute régiosélectivité. Les calculs sont effectués au niveau B3LYP avec la base 6-31G(d) pour l'ensemble des atomes et la base LanL2DZ sur les atomes Ru et Cl. Les indices locaux, basés sur les fonctions de Parr, ont été calculés en utilisant les densités de spin.

I. Introduction

Le cycle 1,2,3-triazole est considéré comme l'un des plus importants hétérocycles azotés en raison de sa large application en synthèse organique, en biologie, en chimie médicinale et en science des matériaux [1-11]. Les 1,2,3-triazoles substitués ont pu être préparés de manière pratique par la réaction cycloaddition de Huisgen 32CA d'azides avec des alcynes mais a souffert d'une faible régiosélectivité et d'un faible rendement [12]. Le travail pionnier de Sharpless [13a] et Meldal [13b] dans la synthèse hautement régiosélective des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par des réactions de [3+2] cycloaddition azide-alcyne catalysées par le cuivre (CuAAC) a été reconnu comme une voie élégante et puissante pour accéder à cette classe de 1,2,3-triazoles (schéma 1a). Trois ans plus tard, Fokin et Jia [14] ont réalisé la synthèse sélective des triazoles 1,5-disubstitués 1,2,3-triazoles par catalyse via des complexes de ruthénium (RuAAC). Par la suite, de nombreux autres types de métaux de transition ont été introduits pour la synthèse en chimie clic des 1,2,3-triazoles par la combinaison d'un alcyne terminal et d'un azide [14].

La 32CA des azides avec des alcynes internes est la voie la plus directe mais difficile pour obtenir des motifs de 1,2,3-triazoles entièrement 1,4,5-trisubstitués (schéma 1b) en raison de l'énergie d'activation accrue et des difficultés de contrôle de la régiosélectivité [15,16].

a) Cycloaddition azide avec alcyne terminal



b) Cycloaddition azide avec alcyne interne

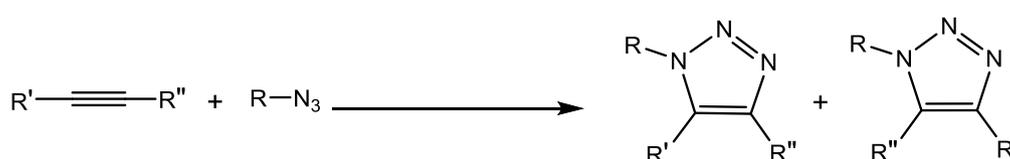


Schéma 1. Synthèse de Huisgen des 1,2,3-triazoles.

Selon Fokin [18], la RuAAC efficacement régiosélective implique le complexe de chlorure de ruthénium pentaméthylcyclopentadiényle [Cp*RuCl]. Sur la base des résultats de leurs calculs DFT, Fokin et al. ont proposé un mécanisme et ils ont indiqué que la régiosélectivité est déterminée par l'étape de couplage oxydatif. Cette étape peut être considérée comme une attaque nucléophile de l'alcyne activé sur l'azote terminal à caractère électrophile de l'azide coordonné [19] (Schéma 2).

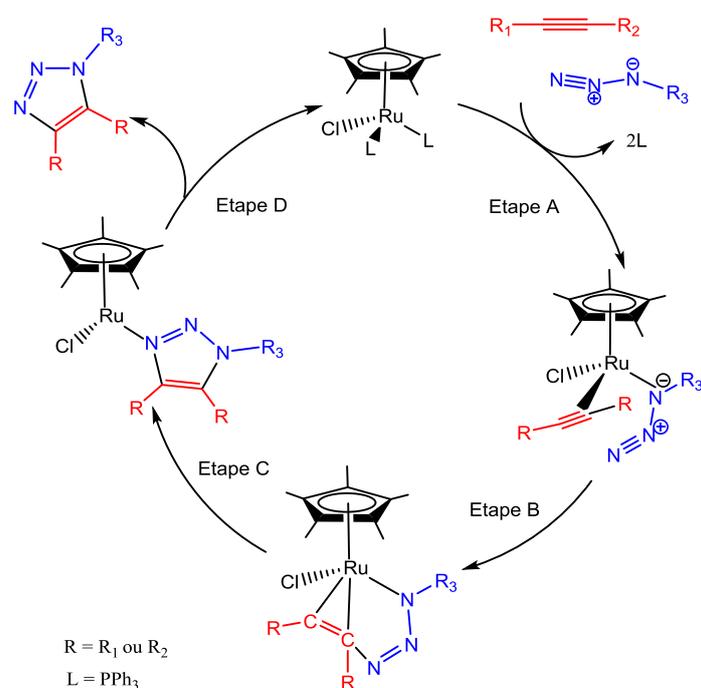


Schéma 2. Mécanisme de Fokin pour la réaction RuAAC

Fokin et ces collaborateurs [19] ont proposé quatre formes de complexes activés azide/[Ru]/alcyne possibles (Figure 1 conformère alcyne terminal). Dans cette étude, les énergies relatives calculées de ces complexes sont de l'ordre de 1 kcal.mol⁻¹.

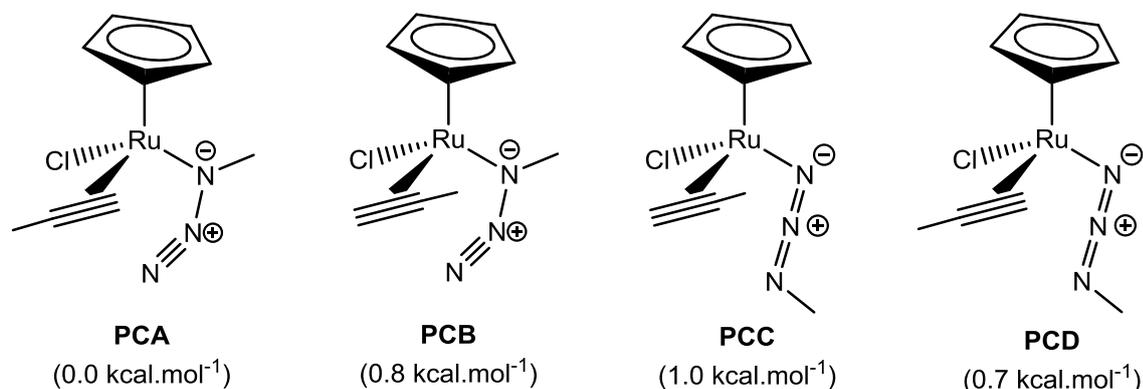


Figure 1. Structures et énergies calculées des complexes activés. [19]

L'exploitation de méthodes efficaces pour promouvoir les réactions 32CA d'azides avec des alcyne internes catalysées par des métaux de transition est un domaine de recherche en plein essor. La réalisation de ces réactions avec une haute régiosélectivité représente à la fois un défi et un attrait majeur pour la chimie de synthèse. Ma et al. [17] ont présenté une mini revue afin de mieux comprendre ces réactions et ont offert un bref résumé de leurs applications (Figure 2).

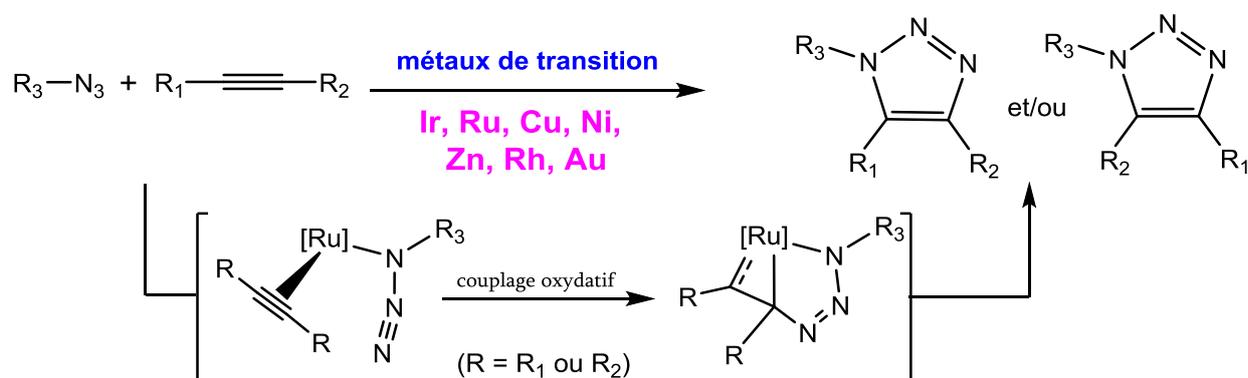


Figure 2. Cycloaddition [3+2] azide-alcyne catalysée par métaux de transition

L'application de la RuAAC vers les alcynes internes a été montrée pour la première fois dans le travail de Zhang et al. [18]. Ils ont étudié la réaction du diphénylacétylène avec le benzyl azide en utilisant $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur pour obtenir le produit 1,4,5- trisubstitué 1,2,3-triazole avec un rendement de 80%. Cette réaction s'est avérée très lente en l'absence de catalyseur au ruthénium.

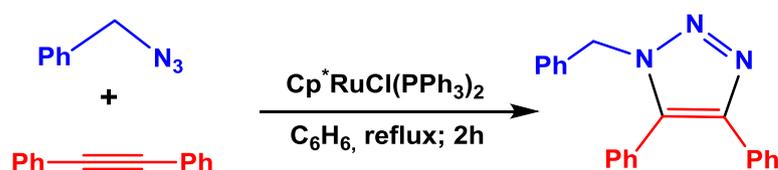


Schéma 3. Synthèse du 1,4,5- trisubstitué 1,2,3-triazole du benzyl azide et alcyne interne catalysée par le Ru(II)

La cycloaddition [3+2] des azides d'alkyle avec divers alcynes asymétriques internes en présence de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur dans du benzène à reflux a été examinée par Majireck et al. [20] (voir Figure 3) conduisant à des 1,4,5-trisubstitués-1,2,3-triazoles avec un bon rendement.

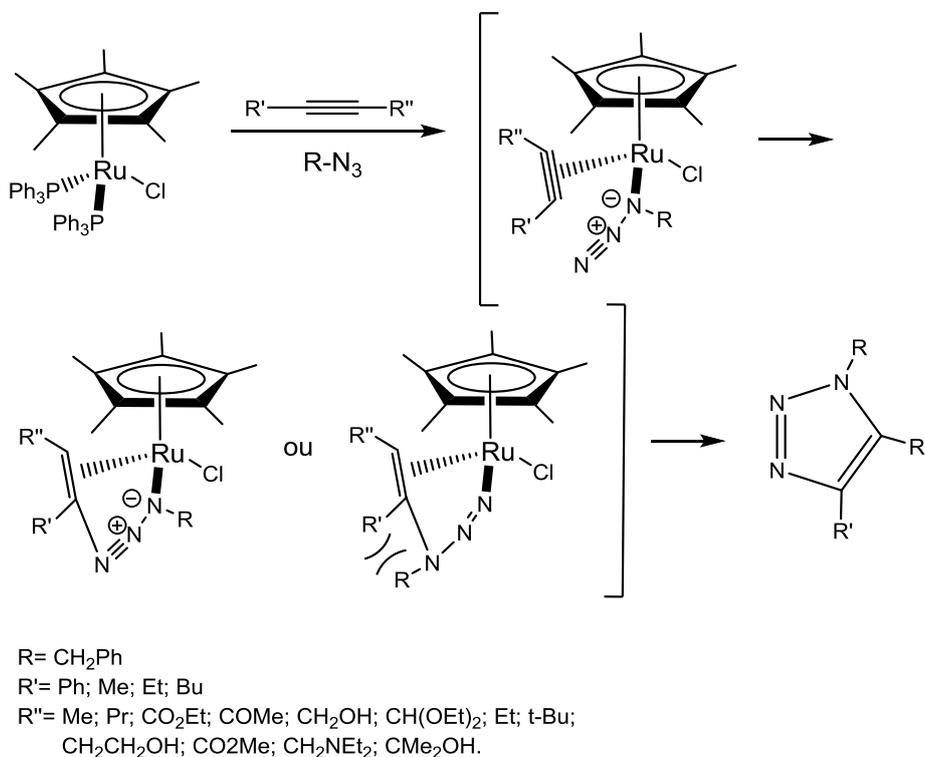


Figure 3. Préparation de 1,4,5-trisubstitués-1,2,3-triazoles via des cycloadditions catalysées par le Ru d'azides avec des alcynes internes [20].

Majireck et al. [20] ont conclu que selon le schéma de substitution de l'alcyne, les réactions peuvent être hautement régiosélectives et ils n'ont pas été en mesure d'offrir une justification mécanistique convaincante pour les résultats régiosélectifs [20].

La régiosélectivité exclusive observée dans les réactions RuAAC impliquant des alcools propargyliques a été bien étudiée par le groupe de Furstner [21] dans leur travail sur les trans-hydrémétallations d'alcynes asymétriques. Ils ont conclu que la liaison hydrogène formée entre le groupe donneur de liaison hydrogène (-OH) et le ligand chlorure sur le ruthénium est responsable de l'exclusivité de la régiosélectivité de la réaction.

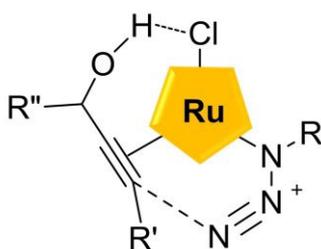


Figure 4. Liaison hydrogène formée entre le groupe donneur de liaison hydrogène (alcool) et le ligand chlorure sur le ruthénium.

Les réactions du benzyl azide avec des alcynes substitués ont été modélisées théoriquement par Boz et ses collaborateurs [21]. La réaction a été étudiée pour les alcynes terminaux et internes, avec le ligand Cp (cyclopentadiényle) et Cp* (pentaméthylcyclopentadiényle) et comparée aux résultats expérimentaux. Les calculs dans cette étude ont reproduit la régiosélectivité expérimentale et nous ont permis de prendre en compte les effets électroniques et stériques [21]. Dans cette étude, les auteurs ont conclu que la régiosélectivité est gouvernée par la stabilité relative des configurations des complexes activés azide/[Ru]/alcyne qui ont été obtenus à une étape précoce et la facilité relative des réactions suivant ces structures.

La réaction étudiée expérimentalement par Majireck et al. [20] du benzyl azide avec des alcynes internes fonctionnalisés impliquant des groupes acétyle, carbonyle, hydroxyle et alkyle avec le [Cp*RuCl] comme catalyseur a été modélisée. Par la suite, six réactions RuAAC ont été proposées de benzyl azide avec d'autres alcynes internes pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles.

L'objectif de cette étude est de rationaliser les données expérimentales de Majirek, en utilisant la méthode DFT pour les quatre configurations des complexes activés azide/Ru/alkyne.

- La réaction a été modélisée pour les quatre conformères possibles afin de prédire la configuration la plus préférée au moyen de stabilité énergétique et en utilisant la distribution de Maxwell Boltzmann.
- La réactivité lors de l'étape du couplage oxydatif du mécanisme a été réalisée en utilisant des approches théoriques récentes, à savoir les indices d'électrophilicité et de nucléophilicité locale basés sur les fonctions de Parr.

III. Méthodologie de calcul

- Tous les calculs DFT effectués dans ce travail ont été réalisés en utilisant le programme Gaussian 09 (G09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009) [22].
- Les optimisations géométriques ont été réalisées avec la fonctionnelle B3LYP [23,24] en combinaison avec la base standard 6-31G(d) [25] pour l'ensemble des noyaux C, N, O et H et la base de type LanL2DZ pour Ru et Cl [26,27].
- Les optimisations ont été effectuées en utilisant la méthode d'optimisation par gradient analytique de Berny [28]. Les points stationnaires ont été analysés par les calculs de fréquence vibrationnelle harmonique.
- La DFT conceptuelle (CDFT) [29] fournit différents indices pour rationaliser et comprendre la structure chimique et la réactivité. Les indices CDFT ont été calculés au niveau B3LYP/6-31G(d,p) (LanL2DZ pour Ru et Cl) en phase gazeuse.
- L'indice global d'électrophilie ω [30], est donné par l'expression $\omega = (\mu^2 / 2 \eta)$ en fonction du potentiel chimique électronique (μ) et de la dureté chimique (η) [31]. Ces deux paramètres peuvent être approchés en termes d'énergies à un électron des orbitales

moléculaires frontières HOMO et LUMO, ϵ_H et ϵ_L , comme suit $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ et $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectivement.

- L'indice de nucléophilie global N [32,33], basé sur les énergies HOMO obtenues dans le cadre du schéma de Kohn-Sham [34], est défini comme suit $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, où le tétracyanoéthylène (TCE) est la référence. Cet indice de nucléophilie relative se réfère au TCE car il présente l'énergie HOMO la plus faible dans une longue série de molécules étudiées dans le contexte des réactions de cycloaddition polaire [33].
- Les fonctions de Parr électrophiles P_k^+ et nucléophiles P_k^- ont été obtenues à partir de l'analyse des densités de spin atomique (ASD) de Mulliken des anions radicaux $P^+(r) = \rho_s^{ra}(r)$ et cations radicaux $P^-(r) = \rho_s^{rc}(r)$ d'une molécule neutre correspondants des réactifs [35].
- En conséquence, les indices d'électrophilie locale ω_k^p sont obtenus avec l'équation $\omega_k^p = P_k^+ \cdot \omega$ et la nucléophilie locale N_k avec $N_k^p = P_k^+ \cdot N$.

IV. Résultats et discussion

Dans ce travail, les divers alcynes internes asymétriques, considérés comme réactifs idéaux pour cette étude RuAAC, ont montré, expérimentalement, une réactivité facile avec le benzyl azide, pour fournir deux résultats de régiosélectivité distincts, comme résumé dans le tableau 1.

- ✚ Dans la série 1 (réaction # 1, 2, 3 et 4), une régiosélectivité exclusive a été observée impliquant des alcynes internes substitués par un acyle, avec le groupement acyle en position C-4 dans le cycle triazolique (numérotation conventionnelle). En revanche, la régiosélectivité a été inversée dans la série 2.
- ✚ Dans la série 2 (réaction # 5, 6, 7 et 8) des réactions avec des alcynes internes portant les alcools propargylique (réactions 5 et 6), l'amide propargylique (réaction 7) et le tert-butyle (réaction 8) fournissent des régioisomères avec des groupes fonctionnels en position C-5 du triazole.

IV.1 Étude de stabilité relative des configurations des complexes activés

Les études mécanistiques soutenues par des calculs DFT, ont révélé que la formation du complexe réactif est déterminante pour le reste du mécanisme. En outre, quatre configurations du complexe activé azide/[Ru]/alcyne, **MC-A**, **MC-B**, **MC-C** et **MC-D**, sont possibles, comme le montre la figure 5.

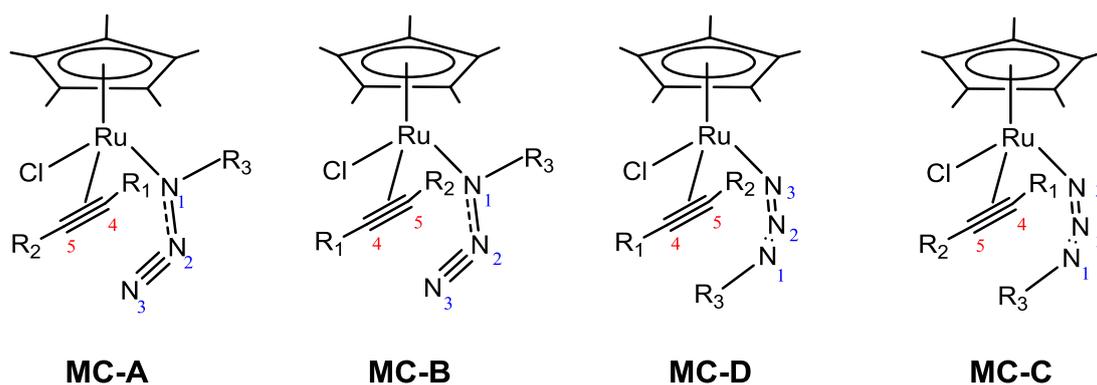


Figure 5. Quatre configurations possibles des complexes activés azide/[Ru]/alcyne.

Le benzyl azide peut se coordonner au métal [Ru] via l'azote proximal du carbone ou via l'azote terminal de l'azide. Il est indiqué dans la littérature que la liaison peut se faire des deux côtés, bien que la liaison proximale au carbone soit un site de liaison le plus couramment observé [14]. Le groupe alcyne peut également se coordonner au centre métallique Ru de manière π dans deux orientations différentes. Ces quatre configurations ont été modélisées et la régiosélectivité de réaction commençant par les minima globaux de chaque type ont été étudiés.

IV.1.1. Étude de stabilité relative des complexes activés de la série I

Les énergies électroniques totales calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), les énergies électroniques relatives, en phase gazeuse, et les distributions de population de Maxwell Boltzmann pour chaque complexe réactif des séries 1 sont données dans le tableau 2. Les géométries optimisées des complexes activés les plus stables de la série 1 (MC-1A, MC-2A, MC-3A et MC-4A) sont données dans la figure 6.

Tableau 2. Energies relatives des complexes activés de la série 1.

Réactions	Complexes	E (u.a.)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	% population de Boltzmann
1	MC-1A	-1395.554642	—	84.13
	MC-1B	-1395.552113	1.6	5.74
	MC-1C	-1395.551214	2.2	2.23
	MC-1D	-1395.552407	1.4	7.91
2	MC-2A	-1243.097015	—	87.45
	MC-2B	-1243.093188	2.4	1.52
	MC-2C	-1243.093553	2.2	2.24
	MC-2D	-1243.094852	1.4	8.80
3	MC-3A	-1510.134555	—	85.74
	MC-3B	-1510.126857	4.8	0.02
	MC-3C	-1510.129488	3.2	0.40
	MC-3D	-1510.132838	1.1	13.84
4	MC-4A	-1396.995451	—	72.56
	MC-4B	-1396.987538	5.0	0.02
	MC-4C	-1396.989743	3.6	0.17
	MC-4D	-1396.994527	0.6	27.25

L'analyse du tableau 2 montre que

- Pour la première réaction #1, les calculs DFT ont montré que la configuration A du complexe azide/[Ru]/alcyne possède la plus basse énergie. L'énergie minimale de la structure **MC-1A**, est suivie par la configuration D avec une énergie relative de 1,4 kcal/mol⁻¹, les structures B et C sont relativement plus élevées avec 1,6 et 2,2 kcal.mol⁻¹. Selon la distribution de Boltzmann, la configuration A est de 84,13%.
- Pour la réaction #2, la cycloaddition catalysée par le Ru (II) de l'alcyne éthyle-acyl-disubstitué avec le benzyl azide implique une structure complexe activée au minimum énergétique à la configuration A. Les structures des configurations D, C et B ont des énergies plus élevées de 1,4, 2,2 et 2,4 kcal.mol⁻¹ respectivement. La population de Boltzmann donne une distribution de 87,45% à la configuration A.
- Dans la réaction #3, l'alcyne est substitué d'un groupement fonctionnel éthoxycarbonyle. La configuration A correspond à l'énergie la plus basse de toutes les structures. Le chemin de réaction suivant la structure **MC-D** nécessite une énergie relative plus élevée de 1,1 kcal.mol⁻¹, de même 3,2 et 4,8 kcal.mol⁻¹ pour les configurations C et B. Le calcul des populations montre que le **MC-3A** possède une contribution de 85,74%.

- Dans la réaction 4, le groupe fonctionnel dans l'alcyne disubstitué est le même que dans la réaction 3. La deuxième substitution de l'alcyne (le phényle) est remplacée par le substituant butyle. La configuration A du complexe activé se révèle être la structure la plus favorisée possédant l'énergie minimale. Les configurations D, C et B procèdent des énergies plus élevées comme dans l'ensemble précédent réactions avec 0,6, 3,6 et 5,0 kcal.mol⁻¹.

En conclusion, c'est la configuration A est la plus stable parmi les quatre configurations possibles du complexe Alcyne/[Ru]/azide de la série I, qui sera prise en considération dans le reste de notre travail.

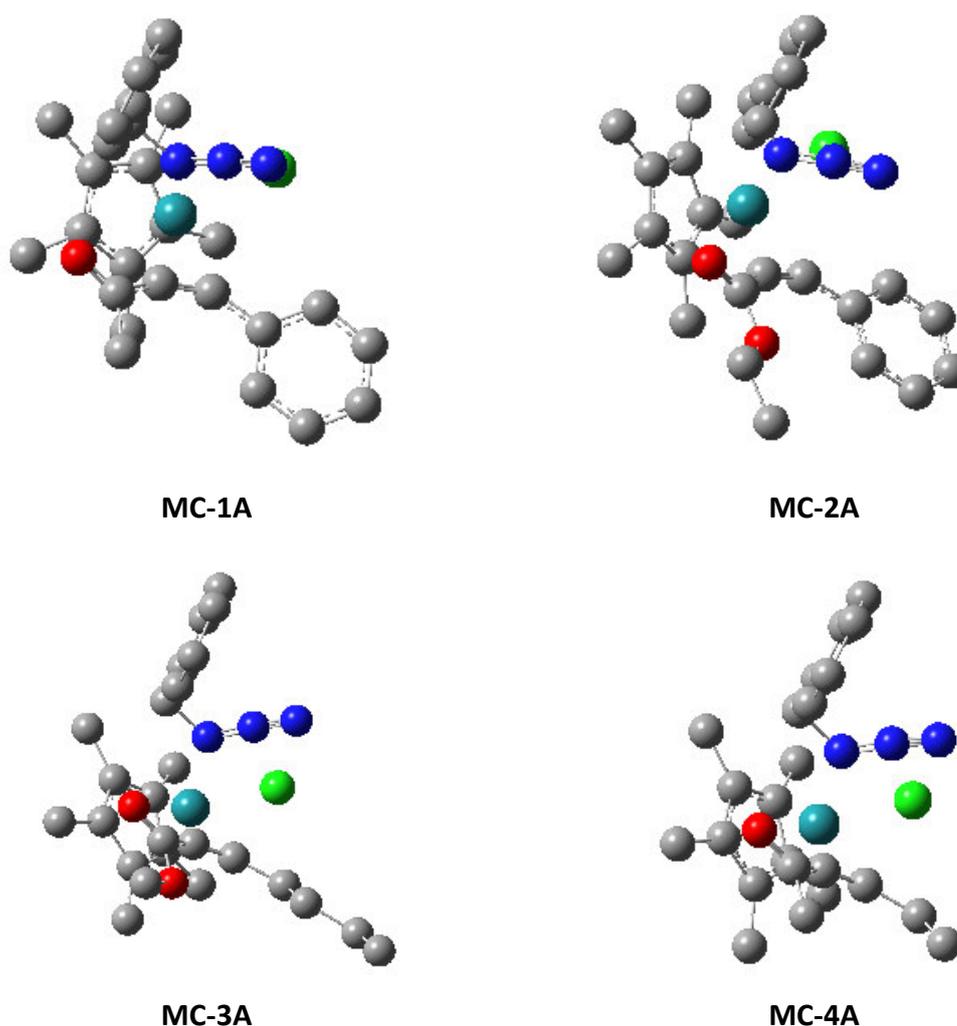


Figure 6. Géométries optimisées des structures des complexes activés de la série 1 *au niveau B3LYP/6-31G (d)*. Les hydrogènes sont omis.

IV.1.2. Étude de stabilité relative des complexes activés de la série II

Les énergies électroniques totales calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), les énergies électroniques relatives, en phase gazeuse, et les distributions de population de Maxwell Boltzmann pour chaque complexe réactif des séries 2 sont données dans le tableau 3. Les géométries optimisées des complexes activés les plus stables de la série 2 (MC-5C, MC-6C, MC-7D et MC-8B) sont données dans la figure 7.

Tableau 3. Energies relatives des complexes activés de la série 2.

Réactions	Complexes	E (u.a.)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	% population de Boltzmann
5	MC-5A	-1357.072087	7.7	0.00
	MC-5B	-1357.079987	2.7	1.00
	MC-5C	-1357.084312	—	98.41
	MC-5D	-1357.079478	3.0	0.59
6	MC-6A	-1283.618469	5.7	0.01
	MC-6B	-1283.614529	8.2	0.00
	MC-6C	-1283.627580	—	99.95
	MC-6D	-1283.620372	4.5	0.05
7	MC-7A	-1303.049767	0.3	34.03
	MC-7B	-1303.048308	1.2	7.25
	MC-7C	-1303.047967	1.4	5.05
	MC-7D	-1303.050197	—	53.67
8	MC-8A	-1208.37200	3.5	0.14
	MC-8B	-1208.377527	—	49.33
	MC-8C	-1208.37642	0.7	15.33
	MC-8D	-1208.377202	0.2	35.19

En revanche, dans la deuxième série des résultats expérimentaux, la réaction RuAAC permet une régiosélectivité exclusive du 1,2,3-triazole avec une distribution inversée, en se référant au substituant fonctionnel de l'alcyne interne. Il est intéressant de noter que les calculs d'optimisation des quatre structures possibles du complexe activé ont donné tous, des résultats défavorables pour la configuration A (tableau 3). L'analyse du tableau 3 montre que :

- Les calculs de la réaction de cycloaddition catalysée par Ru (II) du benzyl azide avec l'alcyne interne au substituant hydroxyméthyle (réaction # 5) ont montré que l'énergie relative du complexe à la configuration C est beaucoup plus basse que A, B et D respectivement de 7.7, 2.7 et 3.0 kcal.mol⁻¹.

- ✚ La même tendance est observée pour la réaction avec l'alcyne interne substitué par l'alcool tertiaire (-CH₂Me₂OH) (réaction# 6). La configuration C du complexe activé est suivie significativement par D, A et B par 4.5, 5.7 et 8.2 kcal.mol⁻¹ respectivement.
- ✚ De même la régiosélectivité exclusive est observée avec l'alcyne interne contenant le groupement fonctionnel azoté N-méthyl-diéthylamine (-CH₂NEt₂) (réaction# 7). Dans ce cas, la formation de la configuration D du complexe activé est avantagée, suivie des configurations A, B et C.
- ✚ La dernière réaction de la série II comprend un alcyne interne avec un substituant *t*-butyle. La réaction de RuAAC catalysée conduit au produit exclusif, le 1,2,3-triazole type II. La configuration du complexe activé B est légèrement favorisée par rapport au D et C de 0.3 et 0.7 kcal.mol⁻¹. La configuration A est supérieure de 3,4 kcal.mol⁻¹ (réaction 8).

L'analyse de la population de Maxwell Boltzmann nous révèle une probabilité de présence distinguée pour les deux premières réactions avec 98.41% et 99.95%, tandis qu'elle est modérée pour les complexes 7D et 8B avec 53.67 et 49.33% (Tableau 3).

Ces résultats suggèrent que la tendance de la régiosélectivité RuAAC en utilisant une variété d'alcynes internes asymétriques est influencée par plusieurs facteurs.

- ✓ La formation du complexe activé alcyne/(Ru)/azide détermine la suite de la cycloaddition. Dans le cas de l'alcyne interne comprenant une fonctionnalité acyle ou acétate d'éthyle, la régiosélectivité est dominée par la propriété électronique de l'alcyne.
- ✓ L'azote terminal de l'azide préfère réagir avec le carbone le plus électronégatif de l'alcyne qui est renforcé en position C4 de l'adduit pour former la nouvelle liaison dans l'intermédiaire métallacyclique. La configuration A, exclusivement favorisée dans ce cas, est la meilleure coordination pour diriger la cycloaddition.
- ✓ Alors que l'effet de coordination est un déterminant majeur dans la régiosélectivité de la réaction RuAAC. En présence d'un groupe directeur, comme l'alcool propargylique, le groupe fonctionnel se délocalise du côté Cl, permettant une interaction de coordination type liaison H avec le ligand chlorure sur le ruthénium.

- ✓ La réaction RuAAC de l'amine propargylique avec benzyl azide est également complètement régiosélective, ce qui pourrait être dû à la coordination de l'azote avec le centre du ruthénium. Ce processus de cyclisation pourrait également se produire avec une régiosélectivité absolue dans le dialkylacétylène stérique.
- ✓ On peut en déduire que la régiosélectivité est régie par la stabilité relative des configurations de structures complexes activées alcyne/ruthénium/ azide.

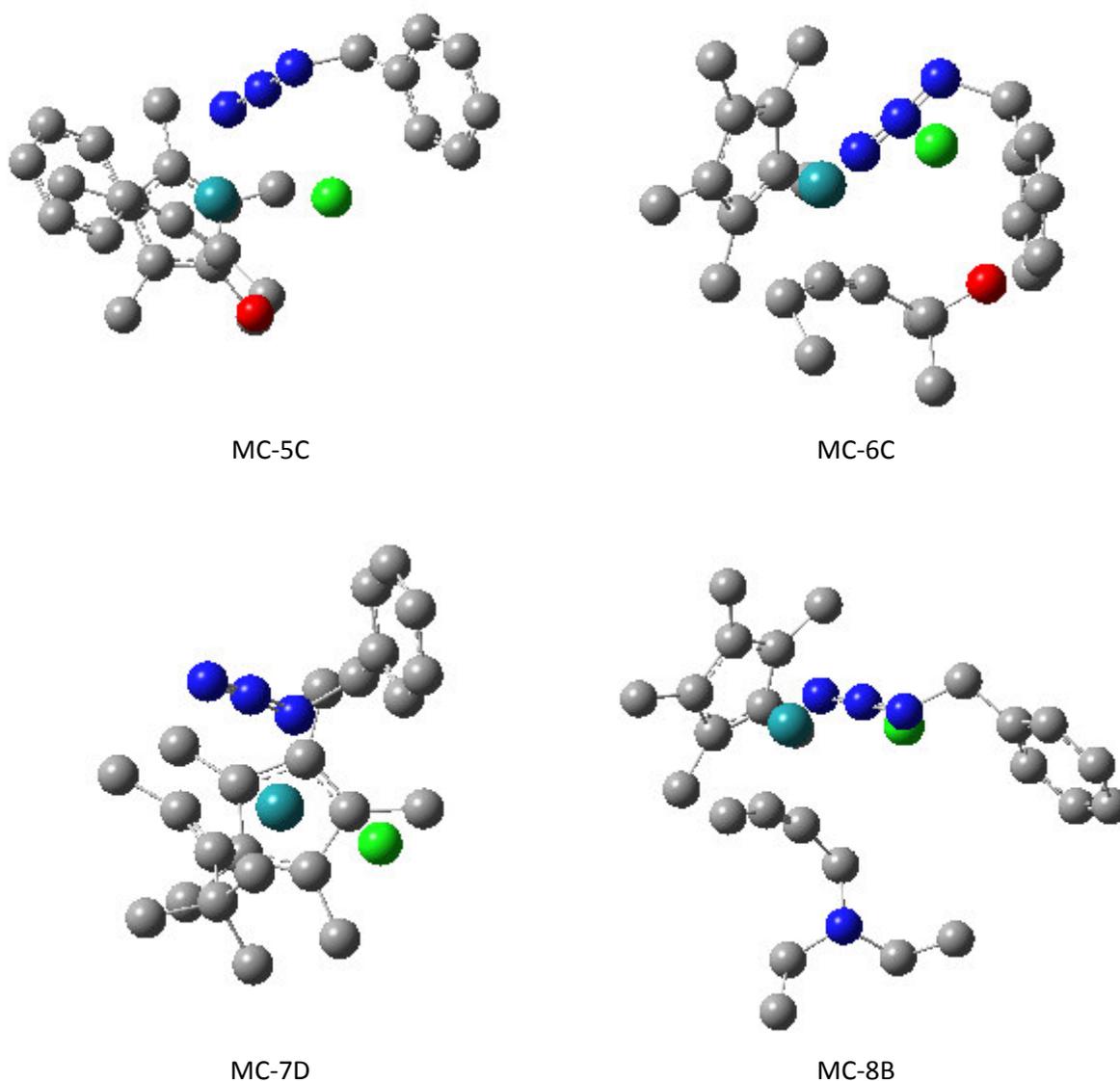


Figure 7. Géométries optimisées des structures des complexes activés de la série 2 au niveau B3LYP/6-31G (d). Les hydrogènes sont omis.

IV.2. Prédiction de la régiosélectivité par les indices de réactivité CDFT

IV.2.1. Analyse basée sur les indices globaux de réactivité de complexes réactifs MC

La DFT conceptuelle (CDFT) est considérée comme un outil puissant pour prédire et comprendre la réactivité des composés chimiques dans les processus polaires comme les réactions de cycloaddition 32CA. Afin de consolider les résultats énergétiques, la prédiction de la sélectivité chimique et de la réactivité peut être fournie sur la base de la DFT conceptuelle en termes d'indices électroniques globaux tels que le potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilie globale (ω) et la nucléophilie globale (N), comme indiqués dans le tableau 4. On note qu'au niveau du complexe activé la réaction s'effectue par la voie intramoléculaire et donc les deux cadres nucléophile et électrophile sont présents dans la même structure moléculaire.

Tableau 4. Energies FMO en (u.a.) et propriétés électroniques globales: potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des complexes activés.

		ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ (u.a.)	η (u.a.)	ω (eV)	N (eV)
Série 1	MC-1A	-0.19298	-0.06930	-0.13	0.12	1.89	3.85
	MC-2A	-0.19314	-0.06273	-0.13	0.13	1.71	3.85
	MC-3A	-0.19207	-0.06598	-0.13	0.13	1.80	3.88
	MC-4A	-0.19238	-0.06205	-0.13	0.13	1.69	3.87
Série 2	MC-5C	-0.18914	-0.06283	-0.13	0.13	1.71	3.96
	MC-6C	-0.19514	-0.05738	-0.13	0.14	1.57	3.80
	MC-7D	-0.18741	-0.05353	-0.12	0.13	1.47	4.01
	MC-8B	-0.18750	-0.06064	-0.12	0.13	1.65	4.00

La coordination du catalyseur [Cp**Ru*Cl] à l'azide et à l'alcyne augmente l'électrophilie du complexe activé résultant à une valeur de 1,89 eV et une nucléophilie plus marquée de 3,85 eV pour **MC-1A** par exemple. La même tendance est observée pour toutes les réactions (Tableau 4) et par conséquent, le complexe activé peut être classé comme électrophile fort et nucléophile fort. Cette valeur élevée indique que le complexe activé participe comme un nucléophile fort dans les réactions 32CA avec un caractère dipolaire élevé.

IV.2.2. Analyse basée sur les indices locaux de réactivité des complexes réactifs MC

La régiosélectivité RuAAC des réactions étudiées est analysée en termes de différence entre les indices d'électrophilie et de nucléophilie de Parr [36] au niveau du complexe activé. La valeur locale de la fonction de Parr décrit la réactivité/sélectivité du site spécifique dans la molécule. Dans une réaction de cycloaddition avec un caractère polaire fort, le canal régio-isomère le plus favorable implique la formation d'une liaison par l'interaction entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile. Ainsi, l'analyse de l'électrophilie locale ω_k^p et de la nucléophilie locale N_k^p des complexes activés dérivés des fonctions de Parr P_k^+ et P_k^- permet d'expliquer la régiosélectivité qui est observée expérimentalement. L'analyse des indices locaux montre clairement que si le cadre alcyne de la chaîne concentre la réactivité nucléophile, le fragment azide concentre la réactivité électrophile.

a) Analyse des indices locaux de réactivité de la série I

Les fonctions de Parr électrophilique P_k^+ et nucléophilique P_k^- , l'électrophilie locale ω_k^p et la nucléophilie locale N_k^p des complexes activés de la série 1 sont calculées et résumées dans le tableau 5. La représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire et du cation radicalaire sont schématisées dans la figure 8.

- ✚ L'examen de l'électrophilie locale du **MC-1A** a montré que l'azote N₃ non substitué avec la valeur $\omega_k^p = 0,25$ eV, est le centre le plus électrophile dans ce complexe activé. L'autre atome d'azote N₁ indique une faible valeur d'électrophilie -0,05 eV. D'autre part, l'examen de la nucléophilie locale de Parr N_k^p de **MC-1A** a montré que le carbone C₅ substitué par le groupe acyl- est le centre le plus nucléophile de l'alcyne interne avec $N_k^p = 0,39$ eV. Il faut noter que le carbone C₄ substitué par un phényle a présenté une faible désactivation avec $N_k^p = 0,10$ eV. Par conséquent, le chemin régioisomérique le plus favorable de la réaction sera celui associé à la première formation de la liaison simple C₅-N₃ impliquant l'atome d'azote non substitué de l'azide et l'atome de carbone substitué par un groupe acyle de l'alcyne interne.

Tableau 5. Fonctions de Parr d'électrophilique P_k^+ et de nucléophiles P_k^- , valeurs d'électrophilie locale, ω_k^p , et de nucléophilie locale N_k^p des complexes activés de la série 1.

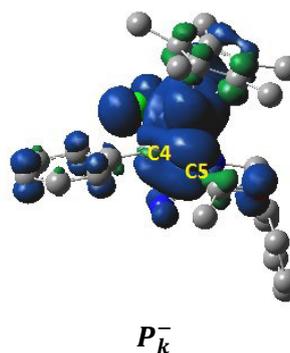
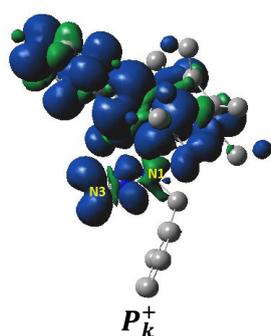
Complexe	Site k	P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
MC-1A	N ₁	-0.03	0.00	-0.05	0.00
	N ₃	0.13	0.02	0.25	0.06
	C ₄	0.17	0.02	0.32	0.10
	C ₅	0.00	0.10	0.00	0.39
MC-2A	N ₁	-0.03	0.01	-0.06	0.03
	N ₃	0.19	0.03	0.33	0.11
	C ₄	-0.02	0.02	-0.03	0.07
	C ₅	0.03	0.09	0.05	0.36
MC-3A	N ₁	-0.03	0.00	-0.06	-0.01
	N ₃	0.20	0.01	0.36	0.04
	C ₄	-0.01	0.03	-0.02	0.10
	C ₅	0.02	0.13	0.03	0.52
MC-4A	N ₁	-0.04	0.01	-0.06	0.02
	N ₃	0.21	0.03	0.36	0.11
	C ₄	-0.02	0.02	-0.03	0.08
	C ₅	0.03	0.09	0.05	0.35

Le comportement est exactement le même pour le reste des réactions de la série 1.

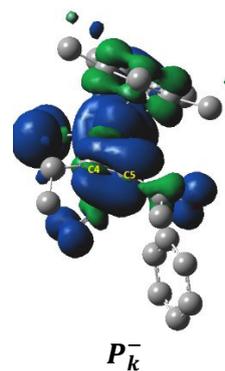
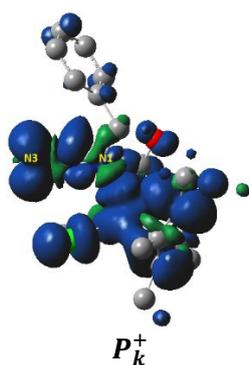
- ✚ Dans la réaction #2, lorsque le phényle est remplacé par une substitution éthyle dans l'alcyne interne, la plus grande quantité électrophilicité est assimilée à N₃ avec 0,33 eV et la plus grande valeur de nucléophile locale est de 0,36 eV au centre du carbone C₅ formant la première liaison covalente C₅-N₃.
- ✚ La réaction #3 est caractérisée par l'interaction favorable des deux sites polaires qui a lieu entre le C₅ substitué par un groupe méthoxycarbonyle de l'alcyne interne (le site le plus nucléophile, $N_k^p = 0,52\text{eV}$) et le N₃ de l'azide (le site le plus électrophile, $\omega_k^p = 0,36\text{ eV}$).
- ✚ De même, pour la réaction #4, la formation de la première liaison simple C-N implique l'interaction entre le carbone C₅ lié au groupe éthoxycarbonyle avec la plus grande valeur de nucléophilie et l'azote terminal de l'azide N₃ le site le plus électrophile, tableau 5.

Ces prédictions sont en total accord avec les résultats expérimentaux.

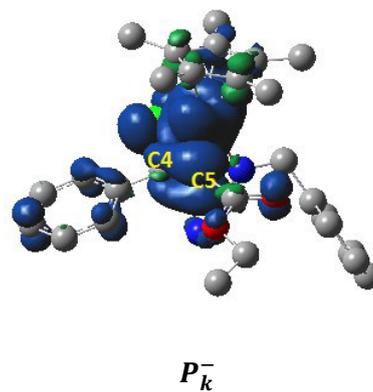
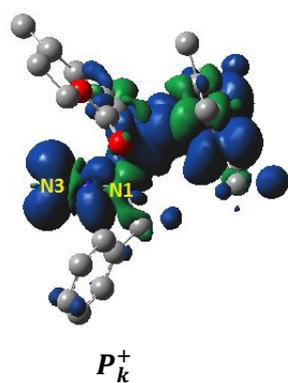
MC-1A



MC-2A



MC-3A



MC-4A

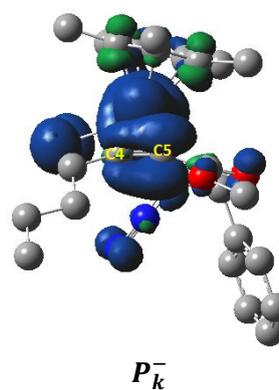
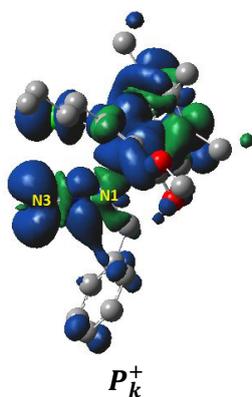


Figure 8. Représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire de l'azide **1** et du cation radicalaire de l'alcyne **2** des complexes activés de la série 1.

b) Analyse des indices locaux de réactivité de la série II

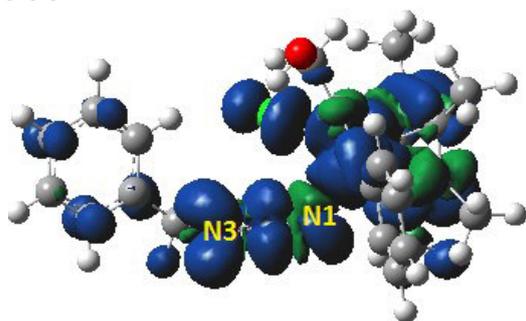
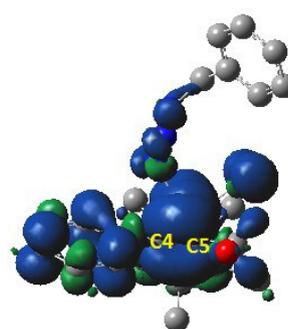
Cependant, pour la deuxième série, l'inversion de la régiosélectivité de la cycloaddition est confirmée par l'analyse des indices de Parr. Les résultats de la nucléophilie et l'électrophilie locales sont reportés dans le tableau 6. La figure 9 illustre les représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire et du cation radicalaire des réactifs pour les complexes activés de la série 2.

Tableau 6. Fonctions de Parr d'électrophilique P_k^+ et de nucléophiliques P_k^- , valeurs d'électrophilie locale, ω_k^p , et de nucléophilie locale N_k^p des complexes activés de la série 2.

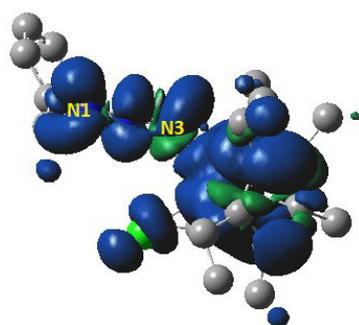
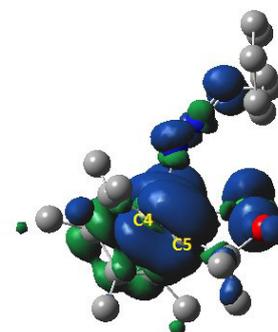
Complexes	Site k	P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
MC-5C	N ₁	0.10	0.01	0.18	0.05
	N ₃	-0.01	0.00	-0.02	-0.01
	C ₄	0.05	0.05	0.09	0.18
	C ₅	-0.01	0.08	-0.02	0.30
MC-6C	N ₁	0.06	0.02	0.10	0.09
	N ₃	0.03	0.00	0.05	-0.01
	C ₄	0.04	0.04	0.06	0.15
	C ₅	-0.01	0.07	-0.02	0.27
MC-7D	N ₁	0.10	0.02	0.14	0.07
	N ₃	0.01	-0.01	0.02	-0.03
	C ₄	0.05	0.05	0.08	0.21
	C ₅	-0.02	0.08	-0.02	0.33
MC-8B	N ₁	-0.05	0.01	-0.09	0.03
	N ₃	0.24	0.01	0.40	0.05
	C ₄	0.03	0.11	0.06	0.46
	C ₅	-0.01	0.05	-0.02	0.21

- ✚ Dans l'entrée #5, l'examen des indices de Parr locaux du complexe **MC-5C** donne l'azote substitué N₁ de l'azide comme le site le plus électrophile par 0,18 eV, alors que de nouveau, le centre le plus nucléophile dans l'alcyne interne est le carbone attaché au groupe hydroxyméthyle C₅ avec = 0,30 eV. Par conséquent, la formation de liaison simple la plus favorable correspondra au C₅-N₁, prédisant correctement la régiosélectivité attendue.

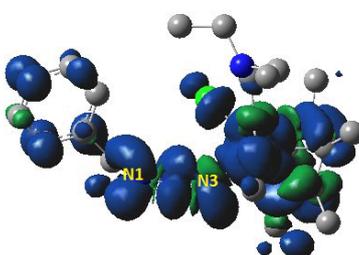
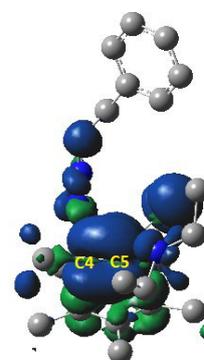
MC-5C

 P_k^+  P_k^-

MC-6C

 P_k^+  P_k^-

MC-7D

 P_k^+  P_k^-

MC-8B

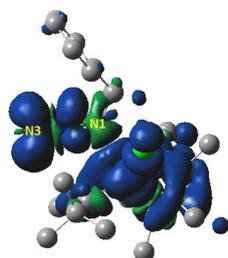
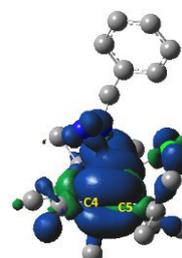
 P_k^+  P_k^-

Figure 9. Représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire de l'azide **1** et du cation radicalaire de l'alcyne **2** des complexes activés de la série 2.

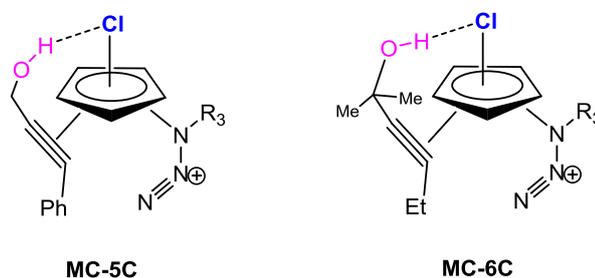
- ✚ A son tour, l'alcyne fonctionnalisé par un groupement alcool tertiaire (réaction #6), a révélé une réactivité pratiquement identique. Les résultats indiquent que **MC-6C** est plus activé nucléophilement à l'atome C₅ de 0,27 eV et l'interaction la plus favorable a été trouvée avec le centre le plus électrophile N₁ ($N_k^p = 0,10$ eV). Cette tendance est en parfait accord avec les résultats expérimentaux.
- ✚ De plus, dans le cas de l'entrée de réaction #7, l'examen des indices de Parr locaux montre que le centre le plus nucléophile du complexe activé à la configuration D est le carbone lié à la fraction -CH₂NEt₂, présentant une nucléophilie locale de 0,33 eV. Cependant, le centre électrophile est l'azote substitué de l'azide N₁ avec $\omega_k^p = 0,14$ eV. En conséquence, on peut prédire que l'attaque nucléophile de l'atome C₅ sur N₁ conduit à la formation de la première liaison covalente C₅-N₁ dans le mécanisme RuAAC.
- ✚ Enfin, pour la réaction #8, l'analyse de la nucléophilie locale indique que le carbone lié au substituant méthyle et attaché au Ru en configuration B constitue le centre le plus nucléophile avec une valeur significative de 0,46 eV. D'autre part, l'électrophilie du MC-8B indique que l'atome l'azote terminal N₃ constitue le centre le plus électrophile, possédant la valeur maximale de $\omega_k^p = 0,40$ eV.

IV.2.3. Analyse topologique QTAIM des complexes réactifs MC-5C et MC5-6C

L'analyse topologique QTAIM "Quantum Theory of Atoms in Molecules" proposé par Bader et ses collaborateurs a été réalisé pour confirmer l'existence d'une liaison hydrogène responsable de l'exclusivité de la régiosélectivité de la réaction 5 et 6.

L'analyse QTAIM de la densité électronique ρ aux points critiques (CP) correspondant à la région moléculaire associée à la formation de la liaison non classique Cl...H-O entre le ligand chlorure sur le ruthénium et l'atome d'hydrogène de l'alcool propargylique au niveau des complexes **MC-5C** et **MC-6C** a été réalisée. Les paramètres QTAIM calculés sont donnés dans le tableau 7. On note que r_c représente le point critique CP (3,-1) associé à la formation de la liaison Cl...H-O au complexe activé. La densité d'énergie potentielle $V(r_c)$ et l'énergie de la liaison hydrogène formées E_{HB} sont donnés dans le même tableau.

Tableau 7. Paramètres QTAIM : densité électronique ρ , laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$. La densité d'énergie potentielle $V(r_c)$, énergie de la liaison hydrogène E_{HB} des points critiques CP (3,-1) pour MC-5C et MC-6C.



	$\rho(r_c)$	$\nabla^2\rho(r_c)$	$V(r_c)$ (u.a)	E_{HB} (kJ/mol)
MC-5C	0.025	0.069	-0.0188	-24.7
MC-6C	0.025	0.072	-0.0163	-21.4

Le laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ est un outil puissant dans la caractérisation des zones de liaisons. L'analyse AIM s'intéresse classiquement aux valeurs du laplacien de la densité aux points critiques de liaison CP(3,-1) - minima locaux de la densité situés entre les noyaux. Bien que cette analyse semble très efficace pour de nombreux systèmes moléculaires, cette interprétation chimique n'est pas physiquement justifiable dans la mesure où le laplacien n'est pas réellement un indicateur de l'appariement électronique.

- Le laplacien de densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$ des deux complexes activés **MC-5C** et **MC-6C** est positive au point critique associé à la formation de la liaison Cl...H-O. Les deux structures présentent des densités électronique $\rho(r_c)$ faibles ainsi que des valeurs positif du laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de du point critique indiquant ainsi la formation de la liaison non classique Cl... H-O entre le ligand chlorure sur le ruthénium et l'atome d'hydrogène de l'alcool propargylique au niveau des complexes **MC-5C** et **MC-6C** qui en accord complet avec l'analyse du NCI.
- Spackman et ces collaborateurs [20 voir notre article] ont démontré une relation entre l'énergie de la liaison d'hydrogène E_{HB} et la densité d'énergie potentielle $v(r_c)$ correspondant au point critique CP peut être approximativement décrite comme $E_{HB} = V(r_c)/2$.

- Les résultats de la densité d'énergie potentielle $V(r_c)$ au point critique sont de -0,0188 u.a. (**MC-5C**) et -0,0163 u.a. (**MC-6C**). L'énergie de la liaison hydrogène E_{HB} pourrait donc être évaluée à -24,7 et -21,7 kJ/mol à **MC-5C** et **MC-6C**, respectivement.

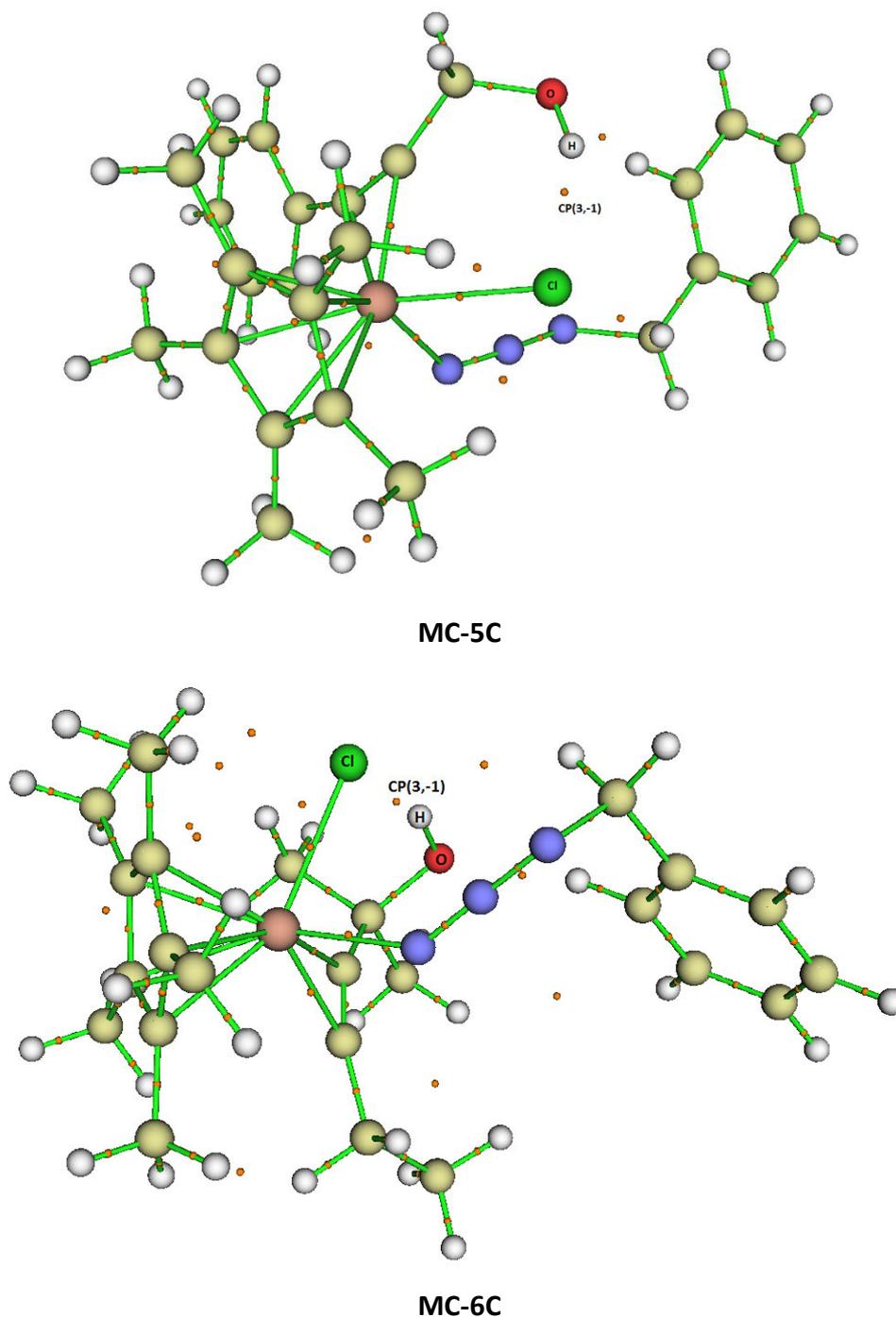
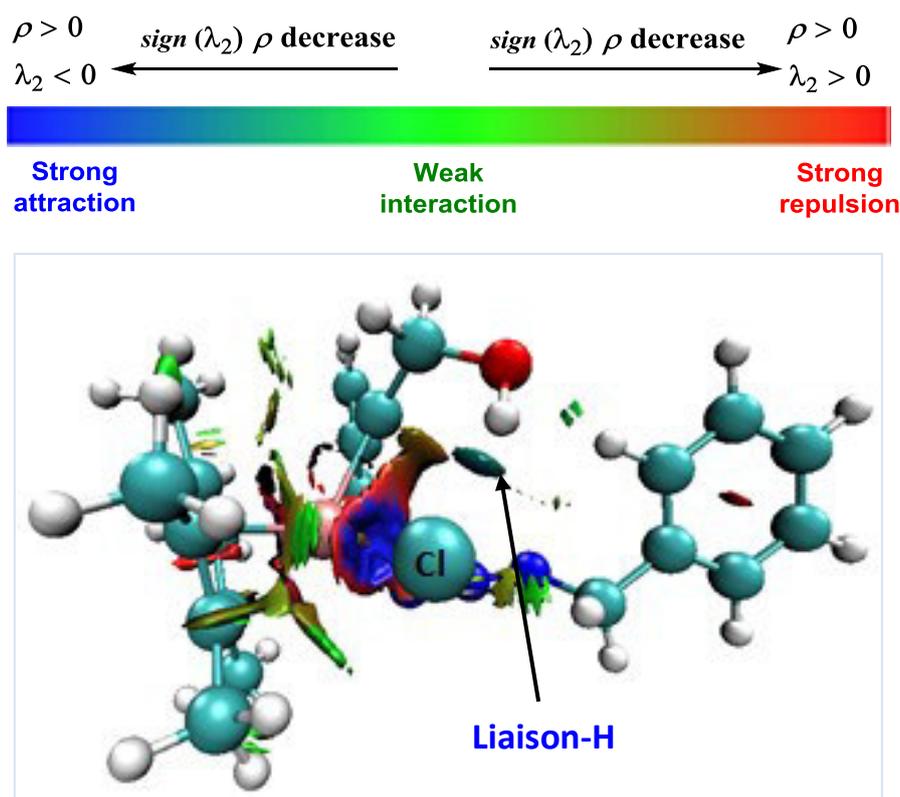


Figure 10. Représentation des points critique (3,-1) des complexes activés MC-5C et MC-6C.

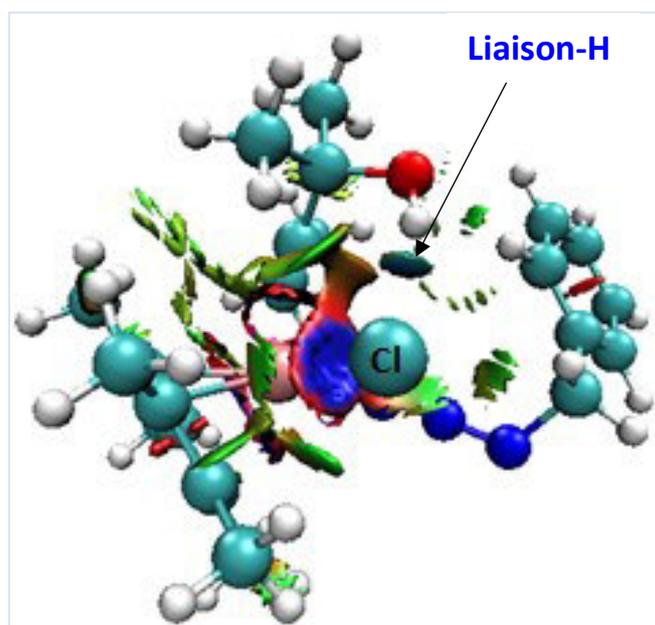
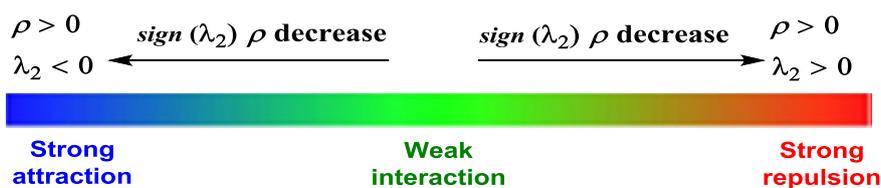
IV.2.4. Analyse NCI des complexes réactifs MC-5C et MC5-6C

Dans ce travail, une analyse NCI (*No Covalent Interaction*) a été élaborée afin de confirmer la formation de la liaison non classique Cl...H–O entre le ligand chlorure sur le ruthénium et l'atome d'hydrogène de l'alcool propargylique au niveau des complexes **MC-5C** et **MC-6C**. Une représentation 3D des isosurfaces du NCI des complexes activés a été réalisée avec le programme MultiWfn et visualiser avec le programme VMD 1.9. (Figure 11a et 11b). L'analyse NCI prouve la stabilisation MC-C des complexes azide/[Ru]/alcyne activés pour les réactions 5 et 6 par la formation de la liaison H non classique Cl ... H – O au niveau des complexes MC-5C et MC-6C. La figure 11 montre des isosurfaces à faible gradient, soumises à la contrainte de faible densité, pour les deux structures.



MC-5C

Figure 11.a. Représentation 3D des isosurfaces du NCI des complexes activés MC-5C.



MC-6C

Figure 11.b. Représentation 3D des isosurfaces du NCI des complexes activés MC-6C.

IV.3. Prédiction de la régiosélectivité de nouvelles réactions RuAAC

Dans la perspective de prédire la régiosélectivité de la réaction RuAAC d'autres alcynes internes qui ne sont pas testés expérimentalement avec l'azide de benzyle, nous avons utilisé la même stratégie théorique. Dans ce contexte, deux séries de réactions ont été proposées pour représenter les deux régiosélectivités précédemment étudiées (Voir tableau 8).

Tableau 8. Série proposée de réaction de cycloaddition RuAAC d'azide avec des composés alcynes internes, modèles 1 et 2.

	Reaction#	R ₁	R ₂	R ₃
Série 1	9	Ph	CO ₂ Me	CH ₂ Ph
	10	Ph	NO ₂	CH ₂ Ph
	11	Ph	CN	CH ₂ Ph
Série 2	12	Ph	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Ph
	13	Ph	CH ₂ NEt ₂	CH ₂ Ph
	14	Ph	CH ₂ SH	CH ₂ Ph

IV.3.1. Étude de stabilité des complexes activés impliqués dans les réactions de prédiction

L'effet directeur du catalyseur [Cp**Ru*Cl] sur la cycloaddition en fonction de la nature des groupes fonctionnalisés sur l'alcyne interne nous a permis de prédire la régiosélectivité exclusive de type I d'une nouvelle série de composés (tableau. 9, réactions #9, #10 et #11).

- Pour la série 1 et dans la réaction #9, le groupe butyle de l'alcyne interne est remplacé par un phényle (voir réaction #4, tableau 1). De plus, dans les réactions #10 et #11, l'alcyne interne est constitué d'un groupe phényle avec des groupes nitro et cyano respectivement.
- Dans la série 2, une sélection de trois réactions est choisie pour reproduire la même tendance régiosélective RuAAC expérimentale type II. Par conséquent, les alcynes internes de choix sont substitués respectivement par le *t*-butyl, le *N*-méthyldiéthylamine et le groupe méthylthiol. La seconde substitution des alcynes choisis est le phényl (tableau. 9, réactions #12, #13 et #14).

Les énergies électroniques totales, les énergies électroniques relatives, en phase gazeuse, et les distributions de population de Maxwell Boltzmann pour chaque complexe réactif des séries 1 et 2 sont données dans le tableau 9. Les géométries optimisées des complexes activés les plus stables des deux séries sont données dans la figure 11.

- ✚ L'analyse structurale des quatre configurations des complexes activés azide/[Ru]/alcyne, MC-A, MC-B, MC-C et MC-D a montré que la configuration **A** est la structure la plus stable énergétiquement. Ce résultat est confirmé par la population de Boltzmann avec 92% de la réaction #9, 99% de la réaction #10 et 80% de l'entrée #11 en faveur de la configuration A (tableau 9).
- ✚ La comparaison des énergies relatives donne la configuration C comme la structure la plus stable dans les trois réactions de la série 2. Les résultats du calcul de la population de Boltzmann répertorié dans le tableau 9 confirment l'avantage énergétique de la structure C.

Tableau 9. Energies relatives et populations de Boltzmann des complexes activés azide/[Ru]/alcyne de la série de prédiction.

Réactions #	Complexes	E (u.a.)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	% population de Boltzmann
9	MC-9A	-1470.805660	—	92.26
	MC-9B	-1470.797061	5.4	0.01
	MC-9C	-1470.799889	3.6	0.20
	MC-9D	-1470.803295	1.5	7.53
10	MC-10A	-1447.417880	—	99.13
	MC-10B	-1447.403506	9.0	0.02
	MC-10C	-1447.408058	6.2	0.40
	MC-10D	-1447.413409	2.8	0.87
11	MC-11A	-1335.135189	—	80.05
	MC-11B	-1335.129887	3.3	0.29
	MC-11C	-1335.130697	2.8	0.69
	MC-11D	-1335.133830	0.9	18.97
12	MC-12A	-1400.152208	6.6	0.00
	MC-12B	-1400.160944	1.1	13.57
	MC-12C	-1400.162658	—	83.48
	MC-12D	-1400.159503	2.0	2.95
13	MC-13A	-1494.833852	9.0	0.00
	MC-13B	-1494.830734	3.2	0.56
	MC-13C	-1494.835620	—	89.67
	MC-13D	-1494.831040	2.9	0.77
14	MC-14A	-1680.397167	4.2	0.05
	MC-14B	-1680.403326	0.4	34.21
	MC-14C	-1680.403925	—	64.52
	MC-14D	-1680.400176	2.4	1.22

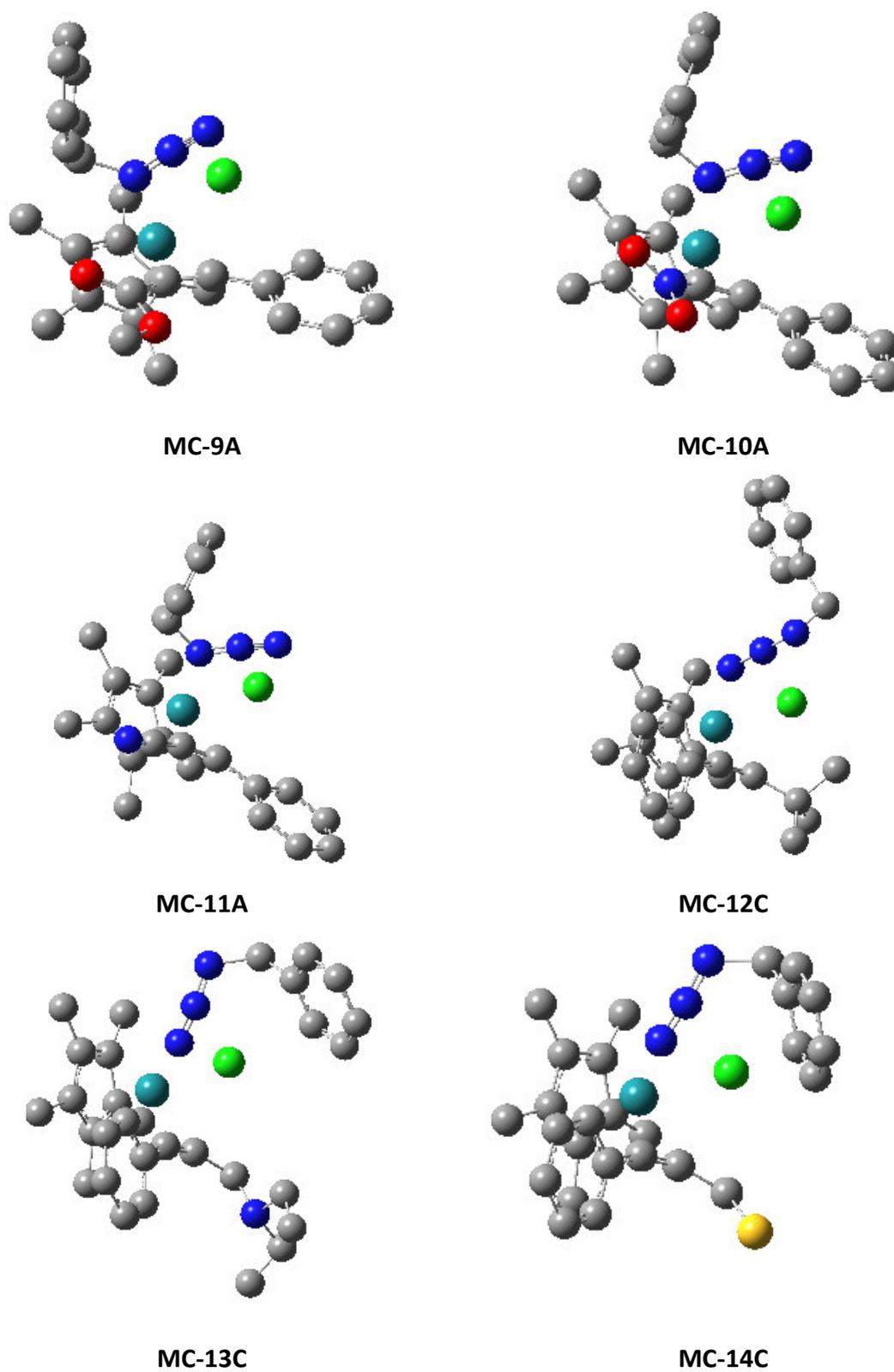


Figure 12. Géométries optimisées des structures des complexes activés de la série de prédiction au niveau B3LYP/6-31G (d). Les hydrogènes sont omis.

IV.3.2. Analyse des indices de réactivité globaux et locaux des séries de prédiction

Les valeurs calculées des indices globaux de réactivité CDFT (le potentiel chimique μ , la dureté chimique η , l'électrophilie globale ω et la nucléophilie globale N) sont reportées dans le tableau suivant.

Tableau 10. Indices CDFT globaux : potentiel chimique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N , (en eV) des complexes activés pour séries prédictions.

Complexes	μ	η	ω	N
MC-9A	-3.38	3.49	1.64	3.98
MC-10A	-4.05	3.07	2.67	3.52
MC-11A	-3.75	3.38	2.08	3.66
MC-12C	-3.38	3.49	1.64	3.98
MC-13C	-3.33	3.45	1.60	4.05
MC-14C	-3.45	3.53	1.69	3.88

L'analyse du tableau 10 montre que :

- Le potentiel chimique électronique μ des six réactions dans la série de prédiction sélectionnés varie de -3,33 (**MC-13C**) à -4,05 eV (**MC-10A**).
- Les indices d'électrophilie ω des complexes activés sélectionnés sont élevés, entre 1,60 (**MC-13C**) et 2,67 eV (**MC-10A**), étant classés comme électrophiles forts dans l'échelle d'électrophilie [37].
- En outre, les indices N de nucléophilie élevés qui passent de 3,52 (**MC-10A**) à 4,05 (**MC-13C**) eV, permettent de les classer comme nucléophiles forts dans l'échelle de nucléophilie [38]. Le caractère similaire à la série expérimentale indique que la coordination du catalyseur $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ avec les réactifs azide alcyne renforce l'aspect polaire.

Le tableau 11, illustre les indices locaux de réactivité, les fonctions de Parr électrophiliques P_k^+ et nucléophiliques P_k^- ainsi que les indices électrophilique locale ω_k^p et nucléophilique locale N_k^p du **MC-9A**, **MC-10A** et **MC-11A**.

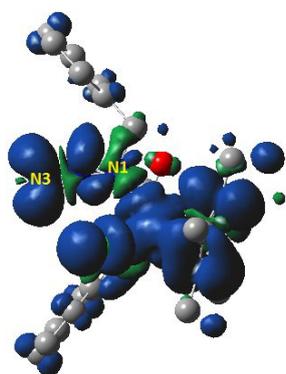
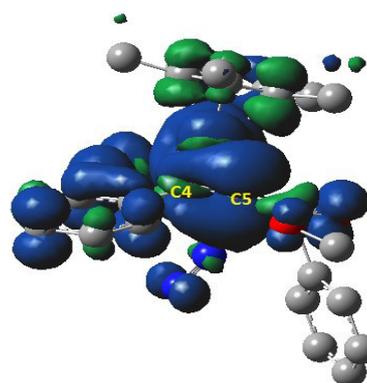
Tableau 11. Fonctions de Parr électrophilique et de nucléophiliques, valeurs d'électrophilie locale, ω_k^p , et de nucléophilie locale N_k^p des complexes activés de la série de prédiction 1.

		P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
MC-9A	N₁	-0.03	0.00	-0.06	0.00
	N₃	0.19	0.02	0.33	0.06
	C₄	0.01	0.00	0.02	0.10
	C₅	0.01	0.15	0.02	0.39
MC-10A	N₁	-0.01	0.00	-0.02	-0.01
	N₃	0.05	0.02	0.13	0.04
	C₄	0.21	0.00	0.55	0.10
	C₅	-0.02	0.15	-0.05	0.52
MC-11A	N₁	-0.03	0.00	-0.06	0.01
	N₃	0.19	0.02	0.33	0.07
	C₄	0.01	0.00	0.02	0.02
	C₅	0.01	0.15	0.02	0.59

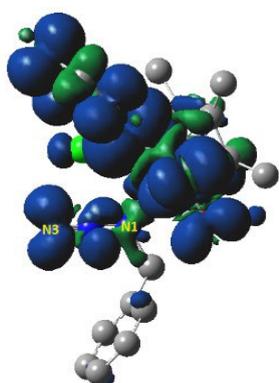
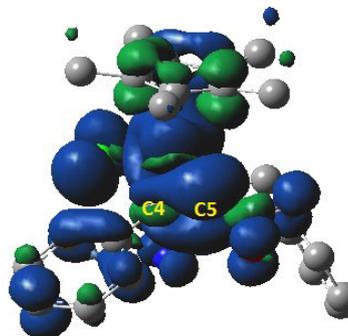
- ✓ Les indices CDFT locaux prédisent des valeurs importantes de nucléophilie locale caractérisent l'atome C₅ de l'alcyne, avec des valeurs N_k^p de 0.39, 0.52 et 0.59 pour **MC-9A**, **MC-10A** et **MC-11A**, respectivement. Tandis que l'azote terminal N₃ est le centre le plus électrophile avec ω_k^p de 0.33 eV (**MC-9A**), 0.13 eV (**MC-10A**) et 0.33 eV (**MC-11A**). Par conséquent, une régiosélectivité N₃-C₅ favorisant la formation de 1,4,5-disubstitués-1,2,3-triazoles de type A sera attendue dans les réactions RuAAC choisies.

La représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire et du cation radicalaire des réactifs pour les complexes activés de la série de prédiction 1 est donnée dans la figure 12.

MC-9A

 P_k^+  P_k^-

MC-10A

 P_k^+  P_k^-

MC-11A

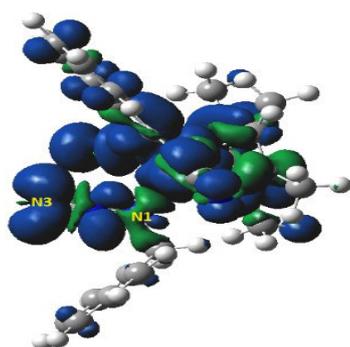
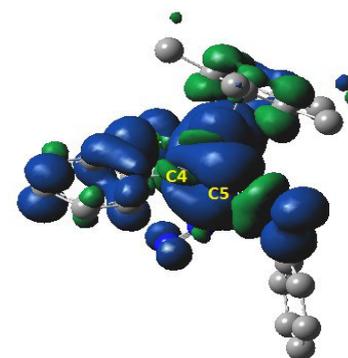
 P_k^+  P_k^-

Figure 13. Représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire de l'azide et du cation radicalaire de l'alcyne des complexes activés de la série de prédiction 1.

Le tableau 12 illustre les indices CDFT locaux de réactivité, des complexes activés **MC-12A**, **MC-13A** et **MC-14A** de la deuxième série des réactions RuAAC prédites. La figure 13 illustre les représentations tridimensionnelles des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire et du cation radicalaire des réactifs ces complexes.

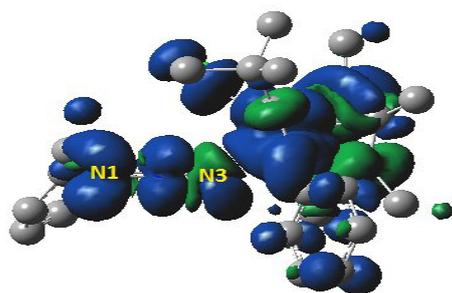
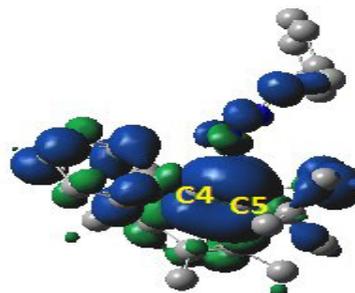
Tableau 12. Fonctions de Parr d'électrophilie et de nucléophilie, valeurs d'électrophilie locale, ω_k , et de nucléophilie, N_k , de la série 2.

		P_k^+	P_k^-	ω_k^p (eV)	N_k^p (eV)
MC-12C	N₁	0.09	0.01	0.14	0.05
	N₃	-0.01	-0.01	-0.01	-0.05
	C₄	0.05	0.08	0.08	0.32
	C₅	-0.02	0.10	-0.03	0.39
MC-13C	N₁	0.08	0.03	0.13	0.12
	N₃	0.00	0.00	0.00	-0.01
	C₄	0.05	0.09	0.08	0.37
	C₅	-0.01	0.10	-0.02	0.40
MC-14C	N₁	0.07	0.04	0.12	0.15
	N₃	0.00	-0.01	0.01	-0.02
	C₄	0.06	0.08	0.10	0.30
	C₅	-0.01	0.08	-0.02	0.33

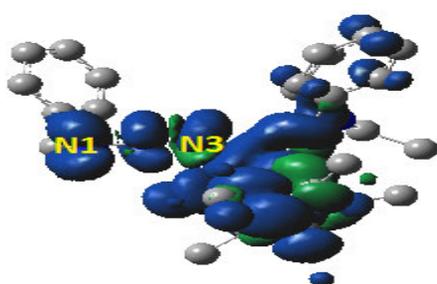
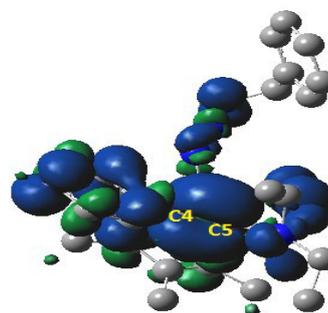
L'analyse des indices de réactivité CDFT locale à l'aide des fonctions de Parr indique que

- ✓ le carbone C₅ portant le *t*-butyl (**MC-12C**) est le centre le plus nucléophile de l'alcyne ($N_k^p = 0,39$ eV). Cependant, l'azote substitué N₁ est le centre le plus électrophile de l'azide ($\omega_k^p = 0,14$ eV), ce qui suggère que la formation du régioisomère type II est plus favorable le long de cette réaction 32CA polaire.
- ✓ les carbones C₅ portant les groupes fonctionnels -CH₂NEt₂ et -CH₂SH sont les centres les plus nucléophile des complexes **MC-13C** et **MC-14C** avec des valeurs de 0,40 eV et 0,33 eV, respectivement. De plus, le site le plus électrophile de l'azide est l'azote substitué sur ces complexes avec 0.13 pour **MC-13C** et 0.12 pour **MC-14C**.
- ✓ Il est donc prévisible que le N₁ du benzyl azide aux trois réactions sera la position privilégiée pour une attaque nucléophile du C₅ des alcynes ; ces interactions sont en bon accord avec la régiosélectivité inspectée.

MC-12C

 P_k^+  P_k^-

MC-13C

 P_k^+  P_k^-

MC-14C

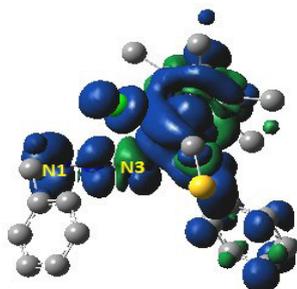
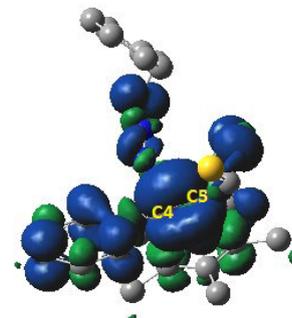
 P_k^+  P_k^-

Figure 14. Représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique de Mulliken de l'anion radicalaire de l'azide et du cation radicalaire de l'alcyne des complexes activés de la série de prédiction 2.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, une étude DFT au niveau B3LYP/6-31G* (LanL2DZ pour Ru et Cl) de la réaction clic catalysée par le ruthénium (II) du benzyl azide avec des alcynes internes a été réalisée afin de rationaliser la régiosélectivité expérimentale observée.

- Les calculs ont montré que la formation du complexe alcyne/[Ru]/azide détermine la régiosélectivité de ces cas de cycloaddition.
- En absence de groupes directeurs, la régiosélectivité est dominée par les propriétés électroniques de l'alcyne. Dans le cas où l'alcyne est constitué de groupe fonctionnel acyle ou éthyle acétate la configuration A est la plus préférée. Cette coordination relie l'azide au centre métallique Ru par l'azote secondaire et le substituant fonctionnel de l'alcyne est dirigé à l'opposé du groupe azide. Les indices de réactivité confirment que cette coordination est parfaite pour prédire la régiosélectivité type I dans l'étape de couplage oxydatif.
- La régiosélectivité exclusive type II est observée dans les réactions RuAAC impliquant des alcools propargyliques. Cet arrangement est attribué à la liaison hydrogène formée entre le groupe donneur de liaison hydrogène et le ligand chlorure sur le centre métallique.
- La réaction $\text{EtNCH}_2\text{C}\equiv\text{CMe}$ avec le benzyl azide présente également une régio complète type II due à l'effet de coordination de l'azote avec le [Ru].
- L'introduction de groupe volumineux (t-butyle) a de même amélioré la régiosélectivité type II. Dans ces réactions, la configuration A est exclue ce qui explique que l'effet de coordination est un facteur principal pour déterminer la régiosélectivité. L'analyse CDFT a confirmé la régiosélectivité inversée de cette cycloaddition.
- Ces résultats nous ont permis de lister deux séries de réactions non testées expérimentalement et prédire une régiosélectivité exclusive type I et II.

Références

- [1] B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *Angew Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 862-872, doi: [10.1002/anie.201104807](https://doi.org/10.1002/anie.201104807).
- [2] A.V. Gulevich, V. Gevorgyan *Angew Chem Int Ed* 52(2013) 1371-1373, doi: [10.1002/anie.201209338](https://doi.org/10.1002/anie.201209338).
- [3] T. Miura, M. Yamauchi, R.C.S. Murakami, *Chem. Commun.* (2009) 1470-1471, doi: [10.1039/B819162J](https://doi.org/10.1039/B819162J).
- [4] B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan *Organic Lett.* 13 (2011) 3746-3749, doi: [10.1021/ol2014347](https://doi.org/10.1021/ol2014347).
- [5] T. Miura, K. Hiraga, T. Biyajima *Organic Lett.* 15 (2013) 3298-3301, doi: [10.1021/ol401340u](https://doi.org/10.1021/ol401340u).
- [6] B.T. Parr, S.A. Green, H.M.L. Davies *J Am Chem Soc* 135 (2013) 4716-4718, doi: [10.1021/ja401386z](https://doi.org/10.1021/ja401386z).
- [7] S. Chuprakov, F.W. Hwang, V. Gevorgyan *Angew Chem Int Ed* 46 (2007) 4757-4759, doi: [10.1002/anie.200700804](https://doi.org/10.1002/anie.200700804).
- [8] M. Zibinsky, V.V. Fokin *Organic Lett* 13 (2011) 4870-4872, doi: [10.1021/ol201949h](https://doi.org/10.1021/ol201949h).
- [9] S. Chuprakov, S.W. Kwok, V.V. Fokin *J Am Chem Soc* 135 (2013) 4652-4655, doi: [10.1021/ja400350c](https://doi.org/10.1021/ja400350c).
- [10] N. Selander, B.T. Worrell, V.V. Fokin, *Angew Chem Int Ed* 51 (2012) 13054-13057, doi: [10.1002/anie.201207820](https://doi.org/10.1002/anie.201207820).
- [11] T. Miura, Y. Funahoshi, M. Murakami, *J Am Chem Soc* 136 (2014) 2272-2275, doi: [10.1021/ja412663a](https://doi.org/10.1021/ja412663a).
- [12] a) R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *Chem. Ber.* 98 (1965) 4014-4021, doi: [10.1002/cber.19650981228](https://doi.org/10.1002/cber.19650981228); b) R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.*, 100 (1967) 2494-2507, doi: [10.1002/cber.19671000806](https://doi.org/10.1002/cber.19671000806).
- [13] a) H.C. Kolb, M. G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004-2021; *Angew. Chem.* 113 (2001) 2056-2075, doi: [10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5); b) C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3057-3064, doi: [10.1021/jo011148j](https://doi.org/10.1021/jo011148j).
- [14] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H. Y. Sun, I.D. Williams, K. B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 15998-15999, doi: [10.1021/ja054114s](https://doi.org/10.1021/ja054114s).
- [15] K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.* 98 (1998) 863-910, doi: [10.1021/cr970324e](https://doi.org/10.1021/cr970324e).
- [16] J. Mulzer, *Organic Synthesis Highlights* (1991) 77-95, doi: [10.1002/9783527620784.ch1](https://doi.org/10.1002/9783527620784.ch1).
- [17] J. Ma, S. Ding, *Asian J. Org. Chem.* 9 (2020) 1872-1888, doi: [10.1002/ajoc.202000486](https://doi.org/10.1002/ajoc.202000486).
- [18] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15998-15999.
- [19] 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) 8923-8930, doi: [10.1021/ja0749993](https://doi.org/10.1021/ja0749993).
- [20] M.M. Majireck, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 8680-8683, doi: [10.1021/jo061688m](https://doi.org/10.1021/jo061688m).

- [21] E. Boz, N.S. Tuzun, *J Organomet Chem* 724 (2013) 167-176, doi: [10.1016/j.jorganchem.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.11.011).
- [22] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox (2015) Gaussian 09 Revision E.01. Gaussian Inc, Wallingford CT
- [23] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652, doi: [10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [24] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785-789, doi: [10.1103/physrevb.37.785](https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785).
- [25] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople (1986) *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, NY.
- [26] L.E. Roy, P.J. Hay, R.L. J. Martin, *Chem. Theory Comput.* 4 (2008) 1029-1031, doi: [10.1021/ct8000409](https://doi.org/10.1021/ct8000409).
- [27] A. Bagno, M. Bonchio, *Chem. Phys. Lett.* 317 (2000) 123-128, doi: [10.1016/S0009-2614\(99\)01339-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01339-1).
- [28] H.B. Schlegel, *Chem.*, 3 (1982) 214-218, doi: [10.1002/jcc.540030212](https://doi.org/10.1002/jcc.540030212).
- [29] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* 21 (2016) 748, doi: [10.3390/molecules21060748](https://doi.org/10.3390/molecules21060748).
- [30] R.G. Parr, L.V. Szentpály, S.J. Liu, *Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922-1924, doi: [10.1021/ja983494x](https://doi.org/10.1021/ja983494x).
- [31] R.G. Parr, R.G.J. Pearson, *Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512-7516, doi: [10.1021/ja00364a005](https://doi.org/10.1021/ja00364a005).
- [32] L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 4615-4624, doi: [10.1021/jo800572a](https://doi.org/10.1021/jo800572a).
- [33] L.R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 7168-7175, doi: [10.1039/C1OB05856H](https://doi.org/10.1039/C1OB05856H).
- [34] W. Kohn, Sham, *Phys. Rev. A* 140 (1965) 1133-A1138, doi: [10.1103/PhysRev.140.A1133](https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133).
- [35] L.R. Domingo, P. Pérez, *J.A. RSC Adv.* 3 (2013) 1486-1494, doi: [10.1039/C2RA22886F](https://doi.org/10.1039/C2RA22886F).
- [36] L.R. Domingo, *RSC Adv.* 4 (2014) 32415-32428, doi: [10.1039/C4RA04280H](https://doi.org/10.1039/C4RA04280H).
- [37] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417-4423, doi: [10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6).
- [38] P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 865 (2008) 68-72, doi: [10.1016/j.theochem.2008.06.022](https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.06.022).

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons effectué une étude théorique sur l'action catalytique des complexes de métaux de transition Cu(I) et Ru(II) sur la cinétique et régiosélectivité de la cycloaddition [3+2] 32CA entre un azide et un alcyne. Les différentes étapes et intermédiaires de cette réaction ont été caractérisés par des calculs computationnels afin de décrire les mécanismes proposés par Fokin. Les calculs ont été effectués à l'aide de la fonctionnelle B3LYP avec la base standard 6-31G (d) pour l'ensemble des atomes non métalliques en combinaison avec le potentiel effectif LanL2DZ pour les atomes Cu, Ru et Cl.

Dans la première application, nous avons étudié en première partie la réaction 32CA de Huisgen de l'azide dérivé de ribose 1-O-Méthyl-2,3-O-isopropylidène-5-(méthylèneazide)- β -D-ribofuranose avec l'alcyne terminal 2-propyn-1-ol qui donne un mélange 1,4- et 1,5- 1,2,3-triazole. L'étude du profile énergétique de la 32CA de cette réaction a montré que les deux chemins régioisomériques passent par des énergies d'activation élevées de l'ordre de 18 kcal.mol⁻¹. En effet, l'énergie d'activation similaire associé à la formation des deux régioisomères justifie la coexistence des deux produits. L'analyse des indices de réactivité CDFT à l'état fondamental des réactifs suggère que cette réaction 32CA aura un caractère polaire relativement faible. Ce comportement est confirmé par l'analyse de transfert de charge GEDT calculée aux états de transition. La formation de deux régioisomères 1,4- et 1,5- a eu lieu par le biais d'une réaction 32AC non-polaire de type zwitterionique zw 32CA.

En deuxième partie nous avons étudié la réaction 2CA de l'azide dérivé de ribose et l'alcyne terminal en présence du catalyseurs Cu(I) conduisant au 1,2,3-triazole disubstitué. Le mécanisme a été étudié au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ pour Cu). La molécule d'eau a été prise comme ligand dans cette modélisation. La coordination du Cu(I) à l'alcyne produit des changements importants dans cette réaction 32CA de type zw en raison de la forte augmentation de la nucléophilie du complexe dinucléaire Cu(I)-acétylure correspondant. La formation du 1,4-tiazole observé expérimentalement a lieu par un mécanisme par étapes avec la formation d'un complexe intermédiaire. La coordination du cuivre à l'alcyne change le mécanisme d'un mécanisme non polaire en une étape à un mécanisme polaire passant par plusieurs étapes, en conséquence du caractère nucléophile important du complexe dinucléaire Cu(I)-acétylure. L'analyse des indices locaux a permis de caractériser le centre le plus nucléophile/électrophile du complexe réactif. La régiosélectivité est correctement expliquée au moyen de l'interaction favorable entre deux centres qui a lieu le long du chemin

réactionnel 1,4. En effet, les calculs DFT expliquent la régiosélectivité complète de ces réactions CuAAC contrôlées cinétiquement qui donnent des 1,4-disubstitués-1,2,3-triazoles comme produit unique.

En troisième partie, la réaction de cycloadditions 32CA de l'azide glycoconjugué et de l'alcyne terminal catalysée par Ru(II) (RuAAC) conduisant au 1,2,3-triazole 1,5-disubstitué a été modélisée afin d'élucider les effets structuraux et électroniques du mécanisme de Fokin. Parmi les quatre configurations possibles du complexe alcyne/[Ru]/azide, les calculs ont montré que la coordination la plus préférée est celle où l'azide se lie au Ru à partir de son azote secondaire et le substituant alcyne est dirigé loin du groupe azide (type A). Le couplage oxydatif entre l'alcyne terminal et l'azide par l'attaque de l'azote terminal de l'azide sur le carbone β de l'alcyne se produit pour donner un intermédiaire cyclique à six chaînons suivis d'une élimination réductrice. La régiosélectivité 1,5- calculée s'est bien accordée avec la distribution expérimentale des produits, indiquant l'efficacité et la performance de la méthode de calcul employée.

En résumé, nous pouvons conclure que les catalyseurs à base de Cuivre et Ruthénium présentent une excellente activité ainsi qu'une bonne régiosélectivité et que les procédés combinés CuAAC et RuAAC permettent d'accéder facilement à tous les régioisomères du 1,2,3-triazole. Par conséquent, les réactions clic CuAAC/RuAAC constituent une stratégie prometteuse pour la synthèse ciblée de glycoconjugués complexes, qui peuvent être appliqués dans les domaines de la recherche sur les glucides et la découverte de médicaments.

Dans la deuxième application, nous avons élucidé théoriquement au moyen des indices de réactivité basés sur la DFT la régiosélectivité de la cycloadditions [3+2] du benzyl azide avec divers alcynes internes. Le mécanisme global de cette RuAAC médié par le groupement [Cp*RuCl] comme catalyseur conduisant à des 1,4,5- trisubstitués-1,2,3-triazoles. Les quatre conformères possibles du complexes activés azide/Ru/alcyne ont été modélisés et comparés en utilisant la population de Maxwell Boltzmann. Les indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie ont été calculés pour les sites terminaux de l'azide et les atomes de carbone des alcynes internes. Les calculs de cette étude ont reproduit la régiosélectivité expérimentale et nous ont permis d'expliquer que les effets des substituants sur l'alcyne interne favorisent la cycloaddition [3+2] pour donner des motifs 1,4,5-trisubstitués 1,2,3-triazole avec une haute régiosélectivité. Les calculs sont effectués au niveau B3LYP avec la base 6-31G(d) pour

l'ensemble des atomes et la LanL2DZ sur les atomes Ru et Cl. Les indices locaux, basés sur les fonctions de Parr, ont été calculés en utilisant les densités de spin.

Comme perspectives nous envisageons d'étudier théoriquement :

- ✓ La réaction 32CA azide alcyne par le biais d'autres métaux de transition en l'occurrence Ni, Rh, Au, Ag, Ln etc. et élaborer les différents mécanismes.
- ✓ D'approfondir l'étude de l'effet de substituants sur le mécanisme et sur les sélectivités des réactions RuAAC avec analyse de la géométries en utilisant les approches topologiques ELF, QTAIM et NCI l'analyse NBO.
- ✓ Appliquer le protocole théorique MEDT sur d'autres réactions de chimie clic.
- ✓ Les réactions chimiques sous catalyse hétérogène, à savoir le craquage catalytique sur les zéolithes.

ملخص

العمل المقدم في هذه الأطروحة يتعلق بالدراسة النظرية لتأثير المحفزات على التفاعلات الحلقية [2+3] ل Huisgen في سياق كيمياء النقر. ينقسم العمل إلى قسمين:

- الجزء الأول مخصص لدراسة MEDT للتفاعل الحلقى [2+3] لأزيد مشتق من الريبوز ولألكين طرفي تحت ثلاثة شروط:
1- التفاعل الحلقى [2+3] ل Huisgen بالطريق الحراري المؤدى إلى خليط من 4,1 و 5,1-3,2-تريازول تنائي المستبدل. تم إجراء الدراسة الحركية والهيكلية من أجل فهم عدم وجود الانتقائية الموضعية.
 - 2- التفاعل الحلقى [3+2] المحفز بواسطة النحاس CuAAC (I). تم إجراء الدراسة الحسابية من خلال الآلية التي اقترحها فوكين لتوضيح الوضعية الحصرية 4,1.
 - 3- التفاعل الحلقى [3+2] المحفز بواسطة الروثينيوم RuAAC (II). تمت دراسة الوضعية الحصرية المعكوسة 5,1 نظرياً. يتعلق الجزء الثاني بتطبيق RuAAC على التفاعل الحلقى [2+3] للبنزويل أزيد مع سلسلة من الألكينات الداخلية الوظيفية المؤدى إلى نوعين من الانتقائية الموضعية الحصرية.
- أجريت الدراسة النظرية باستخدام مناهج كنتومية مختلفة، بما في ذلك، نظرية الحالة الانتقالية و DFT النمطية. تم إجراء الحسابات باستخدام برنامج G09 باستخدام طريقة (DFT/B3LYP/6-31G*) إلى جانب LanL2DZ للمعادن.

الكلمات المفتاحية: كيمياء النقر، CuAAC، RuAAC، تريازول سكري، آلية فوكين، تأثير المحفز

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse porte sur l'étude théorique de l'effet des catalyseurs sur la cycloaddition 32CA de Huisgen dans le cadre de la chimie clic. Le travail est divisé en deux volets :
Le premier volet est consacré à l'étude MEDT de la réaction de cycloaddition [3+2] 32CA, d'un azide dérivé de ribose et d'un alcyne terminal sous trois conditions :

- 1- La 32CA de Huisgen par voie thermique conduisant à un mélange 1,4 et 1,5 1,2,3-triazole disubstitué.
L'étude cinétique et structurale est menée afin de comprendre le manque de régiosélectivité.
- 2- La cycloaddition [3+2] catalysée par le cuivre(I) CuAAC. L'étude computationnelle est réalisée par le biais du mécanisme proposé par Fokin pour élucider la régio exclusive 1,4.
- 3- La cycloaddition [3+2] catalysée par le ruthénium(II) RuAAC. La régio exclusive inverse 1,5 est étudiée théoriquement.

Le deuxième volet concerne l'application de la RuAAC sur la cycloaddition [3+2] du benzyl azide avec une série d'alcynes internes fonctionnalisés conduisant à deux types de régiosélectivité exclusive.
L'étude théorique réalisée a été menée à l'aide de différentes approches quantiques, en l'occurrence, la théorie de l'état de transition et la DFT conceptuelle. Les calculs ont été effectués avec le programme G09 en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G* combinée avec la LanL2DZ pour les métaux.

Mots clés: Chimie clic, CuAAC, RuAAC, Triazole glycoconjugué. Mécanisme de Fokin, Effet de catalyseur

Abstract

The work presented in this thesis deals with the theoretical study of the catalysis effect on Huisgen 32CA cycloaddition, in the context of click chemistry. The work is divided into two parts:

The first part is devoted to the MEDT study of [3+2] 32CA cycloaddition reaction of azido derivative of ribose and terminal alkyne under three conditions:

- 1- Thermal Huisgen 32CA cycloaddition leading to a mixture of 1,4 and 1,5 disubstituted 1,2,3-triazoles.
Kinetic and structural study is conducted to understand the lack of regioselectivity.
- 2- The [3+2] cycloaddition reaction catalyzed by copper(I) CuAAC. The computational study is performed through the mechanism proposed by Fokin to elucidate the exclusive regio 1,4.
- 3- The [3+2] cycloaddition catalyzed by ruthenium(II) RuAAC. The reverse exclusive regioselectivity 1,5 is studied theoretically.

The second part concerns the application of RuAAC on the [3+2] cycloaddition reaction of benzyl azide with a series of internal functionalized alkyne leading to two types of exclusive regioselectivity.

The theoretical study performed was carried out using different quantum approaches, in this case, transition state theory and conceptual DFT. The calculations were performed with the G09 program using the DFT/B3LYP/6-31G* method combined with LanL2DZ for metals.

Key words: Click chemistry, CuAAC, RuAAC, 1,2,3-triazole glycoconjugates. Fokin mechanism, Catalyst effect



Understanding the regioselectivity of the copper(I)- and ruthenium(II)-catalyzed [3 + 2] cycloadditions of azido derivative of ribose with terminal alkyne: a theoretical study

Youcef Yousfi¹ · Wafaa Benchouk¹ · Sidi Mohamed Mekelleche¹

Received: 28 August 2020 / Accepted: 4 November 2020 / Published online: 5 January 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

In the present work, the uncatalyzed, the copper(I)-catalyzed and the ruthenium(II)-catalyzed [3 + 2] cycloadditions (32CA) of azido derivative of ribose with terminal alkyne leading to 1,4- and/or 1,5- 1,2,3-triazole regioisomers have been studied at the B3LYP level of theory in combination with the LanL2DZ basis set for Cu, Ru and Cl atoms and the standard 6-31G(d) basis set for other atoms. The obtained results reveal that the uncatalyzed reaction requires high and similar activation energies, namely 18.29 and 18.80 kcal/mol for the 1,4 and 1,5 regioisomeric pathways, respectively, indicating a very limited regioselectivity in agreement with the experimental outcomes. Interestingly, for the copper(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC), investigated using the Fokin stepwise mechanism involving two copper atoms, the 1,4 regioisomeric reaction path found to be kinetically more favored than the 1,5 regioisomeric reaction path by 9.13 kcal/mol. By contrast, for the ruthenium(II)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (RuAAC), investigated using the Fokin mechanism using the pentamethylcyclopentadienyl ruthenium chloride [Cp* RuCl] complex, the 1,5 regioisomeric reaction path is more favored than the 1,4 regioisomeric reaction path by 3.48 kcal/mol. The present work puts in evidence the determinant role of Cu/Ru catalysts in the regioselectivity of this click reaction.

Keywords Click chemistry · Sugar 1,2,3-triazole · CuAAC · RuAAC · Fokin mechanism · DFT calculations

1 Introduction

The methodology often used for obtaining the 1,2,3-triazole was the related cycloaddition of a substituted azide to an alkyne based on [3 + 2] cycloadditions (32CA) [1–3]. Just

mixing together and heating will give a 1,2,3-triazole but often as a mixture of two regioisomers, namely 1,4- and 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole [1–3]. The 32CA reaction has been rejuvenated by two independent research groups of Meldal [4] and Sharpless [5] when Cu-assisted version of 32CA reaction was discovered and categorized as a click reaction. The copper(I)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) enables the regioselective formation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles under very mild conditions [6]. Another discovery in the field of click reactions concerns the ruthenium(II)-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (RuAAC) reaction which provided exclusively the 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles regioisomers [6].

Several theoretical studies on the uncatalyzed Huisgen azide–alkyne 32CA reaction can be found in the literature [7–16]. Himo et al. [15] studied the uncatalyzed thermal cycloaddition reactions of methyl azide and propyne at the B3LYP/6-311G(d,p) level of theory, and they concluded that the Huisgen's 32CA become non-concerted when copper(I) acetylides react providing ready access to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. Domingo et al. [16] studied the

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00214-020-02693-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Wafaa Benchouk
benchouk_wafaa@mail.univ-tlemcen.dz;
benchoukwafa@gmail.com

Youcef Yousfi
youcef.yousfi@student.univ-tlemcen.dz;
yousfi.lm3@gmail.com

Sidi Mohamed Mekelleche
sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz;
sidi_mekelleche@yahoo.fr

¹ Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modeling, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen, BP 119, 13000 Tlemcen, Algeria

copper(I)-catalyzed azide–alkyne 32CA reaction and its uncatalyzed version for systematic understanding of this relevant organic transformation using density functional theory (DFT) calculations, and they noticed that coordination of the copper to alkyne changes the mechanism from a non-polar one-step mechanism to a polar stepwise one, as a consequence of the high nucleophilic character of the dinuclear Cu(I)-acetylide complex.

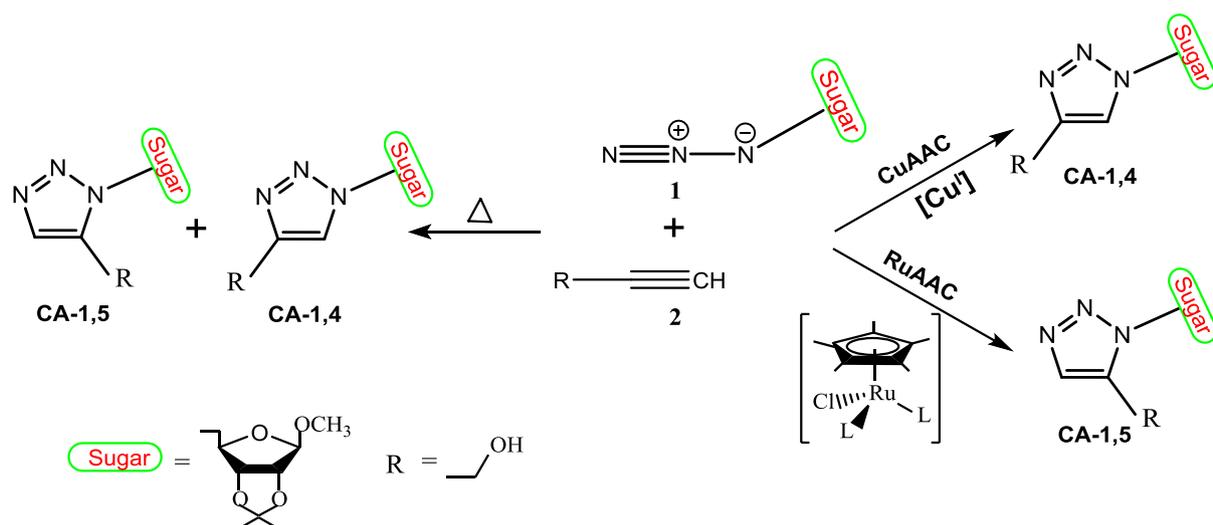
According to Fokin, the CuAAC involves two copper atoms [17–19], whereas the RuAAC involves the pentamethylcyclopentadienyl ruthenium chloride [Cp**RuCl*] complex [20]. Several theoretical studies based on the Fokin mechanism of CuAAC/RuAAC reactions are reported in the literature [21–31]. Excellent reviews about the computational studies of the regioselectivity of metal-catalyzed reactions of 1,2,3-triazoles via click reaction have been reported by Hosseinejad et al. [32] and Wang et al. [33].

Although the 32CA of azide with alkyne was known in carbohydrate chemistry for more than 60 years [34], its application for the preparation of glycoconjugates became particularly attractive with the development of the copper(I)-catalyzed variant [4–6]. When we move toward carbohydrate chemistry, the sugar moiety can be easily furnished with an alkyne or an azide functionality with routine synthetic protocols that allow facile access to mono- as well as to polyfunctionalized derivatives via CuAAC reaction [35–40]. Carbohydrates are important structural starting motifs in drug design as they are involved in inter- and intra-cellular communication in many organisms [41]. The use of CuAAC in carbohydrate chemistry has been recently reviewed by Tiwari et al. [39] which highlighted the successful advancement of Cu(I)-catalyzed click chemistry in glycoscience and

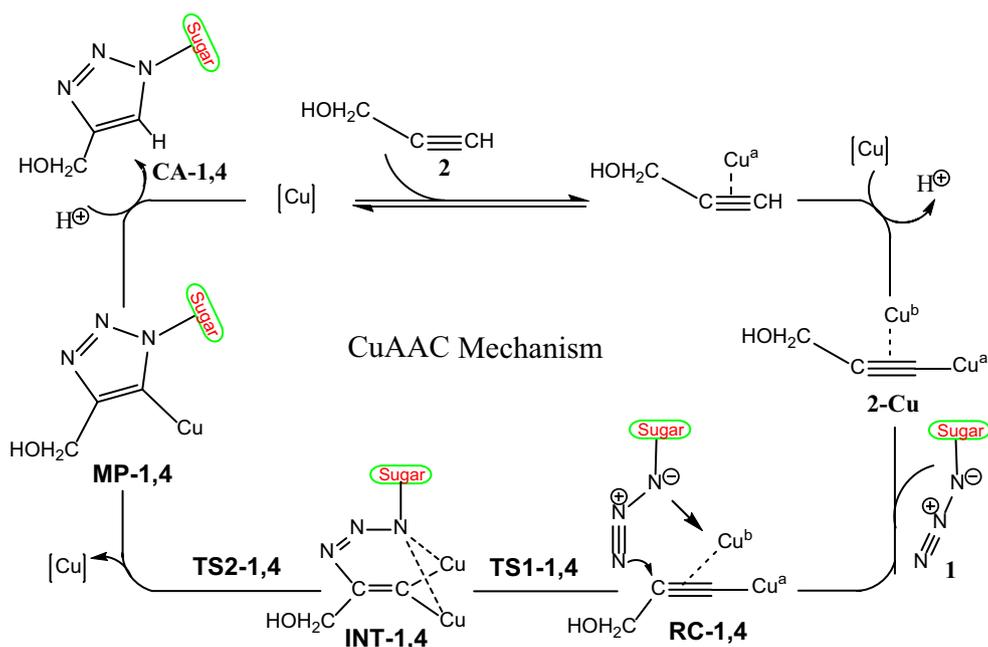
its applications as well as future scope in different streams of applied sciences. The RuAAC reaction has been used as a method to couple carbohydrate moieties to each other as well as to connect saccharides to aromatics or other functionalized units forming new carbohydrate derivatives [42]. Several of the resulting compounds possess biological properties that make them promising as future therapeutic lead structures [42].

The first azide-containing sugar, a glycosyl azide, was reported by Bertho [43]. Since various methods have been developed for the introduction of azides at different positions of sugars [44]. Ferreira et al. [45] developed a library of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles derivatives which were obtained on coupling of diverse sugars azides with different alkynes. They noticed that triazoles conjugated with D-ribose were in general more effective than the other triazoles containing D-xylose, D-galactose and D-allose as the carbohydrate portion. Effectively, after performing biological tests, Ferreira et al. [45] concluded that D-ribose triazole is 25-fold higher than the standard drug complex oligosaccharide acarbose. These compounds could represent new chemical scaffolds for developing novel drugs against type II diabetes (T2D).

On the best of our knowledge, there are no theoretical studies reported in the literature about the CuAAC/RuAAC 32CA reactions of 1,2,3-triazoles derivatives of ribose. The main objective of the present contribution is to perform a computational study of the uncatalyzed, the copper(I)-catalyzed and the ruthenium(II)-catalyzed [3+2] cycloadditions of azido derivative of ribose, namely 1-*O*-Methyl-2,3-*O*-isopropylidene-5-(methyleneazide)- β -D-ribofuranose (**1**) with terminal alkyne, namely hydroxymethylacetylene (**2**) leading to 1,4- and/or 1,5- 1,2,3-triazole regioisomers (Scheme 1). For

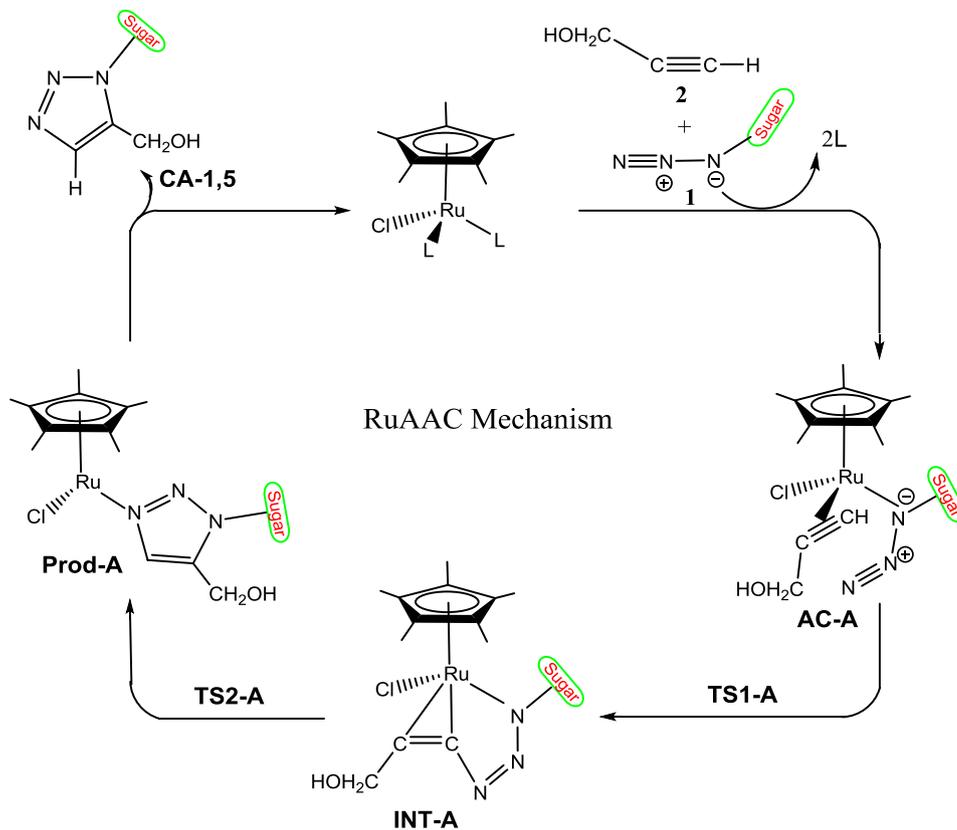


Scheme 1 Schematic representation of the uncatalyzed and the catalyzed CuAAC/RuAAC reaction between azido derivatives of ribose **1** and terminal alkyne **2**



Scheme 2 CuAAC reaction mechanism proposed by Fokin, applied on azido derivative of ribose **1** and terminal alkyne **2** 32CA reaction for the 1,4 reaction path

Scheme 3 RuAAC reaction mechanism proposed by Fokin, applied on azido derivative of ribose **1** and terminal alkyne **2** 32CA reaction for the 1,5 reaction path. L: bystander ligands



this purpose, we used the mechanisms proposed Fokin for the CuAAC (Scheme 2) and the RuAAC (Scheme 3). The role of the Cu/Ru catalysts on the kinetics and the regioselectivity of the metal-catalyzed 32CA reaction step has been elucidated by the calculation of activation energies for all the possible regioisomeric pathways.

2 Computational details

All calculations performed in this work were carried out using the Gaussian 09 package [46]. The stationary points (reagents, transition states, molecular complexes, intermediates and products) involved in the mechanism of the uncatalyzed, the CuAAC and the RuAAC reactions have been localized and analyzed using quantum chemistry calculations. The equilibrium geometries and energies were computed using the B3LYP functional [47, 48] in combination with the standard 6-31G(d) basis set [49] for non-metal atoms and the combined effective core potentials LanL2DZ [50] for the Cu, Ru and Cl atoms. A very recent study [51], based on molecular electron density theory (MEDT), shows that the B3LYP/6-31G(d,p) (LANL2DZ for metal) method is an adequate computational level for the study of metal-catalyzed 32CA reactions [51]. The stationary points were identified with the harmonic vibrational frequency calculations. The real minima are checked by the absence of imaginary frequencies, and a transition state is characterized by the presence of one and only one imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) was followed for all transition state structures to care out the expected reactants and products using the second Gonzalez–Schlegel integration method [52–54]. The polarity of the 32CA reactions was evaluated by calculating the global electron density

transfer (GEDT) [55] using the Mulliken population analysis (MPA) [56].

3 Results and discussion

3.1 Mechanistic study of the uncatalyzed 32CA reaction of azido derivative of ribose 1 with terminal alkyne 2

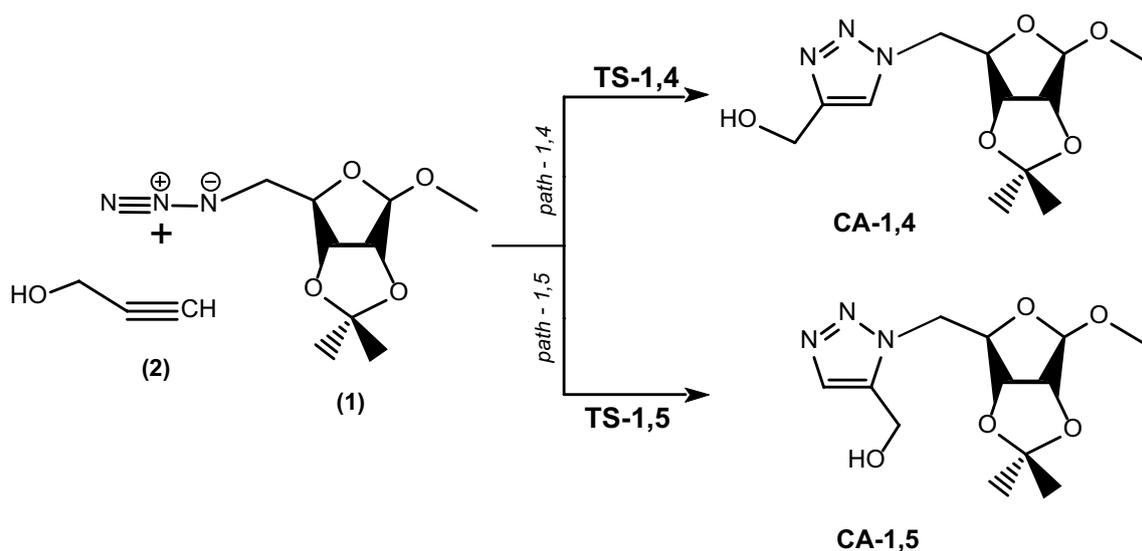
The uncatalyzed 32CA reaction between azido derivatives of ribose 1 and terminal alkyne 2 occurring via either the 1,4 or the 1,5 regioisomeric reaction paths is sketched in Scheme 4.

The B3LYP/6-31G(d) total and relative energies of the stationary points (reactants, transition states,

Table 1 B3LYP/6-31G(d) Total (E , in a.u.) and relative^a (ΔE , in kcal/mol) energies of the stationary points involved in the 1,4 and 1,5 reaction paths of the 32CA reaction between azido derivatives of ribose 1 and alkyne 2 at 373.15 K

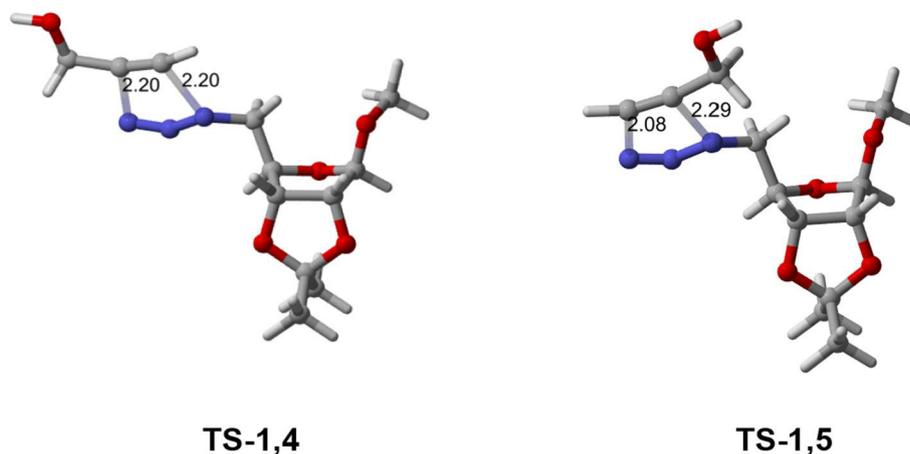
	E	ΔE
1	− 817.048944	
2	− 191.852437	
TS-1,4	− 1008.872241	18.29
TS-1,5	− 1008.871416	18.80
CA-1,4	− 1009.016468	− 72.22
CA-1,5	− 1009.010255	− 68.32

^aRelative to reagents



Scheme 4 Schematic representation of the uncatalyzed 32CA reaction between azido derivatives of ribose 1 and terminal alkyne 2

Fig. 1 B3LYP/6-31G(d) optimized transition structures for uncatalyzed 32CA reaction of both reaction paths. Distances are given in angstroms (Å)



cycloadducts) are given in Table 1, and the geometries of transition states **TS-1,4** and **TS-1,5** are shown in Fig. 1.

The calculated activation barriers are 18.29 and 18.80 kcal/mol for the 1,4 and 1,5 regioisomeric reaction paths, respectively. These high activation barriers reveal that the uncatalyzed reaction is kinetically disfavored. Moreover, the very small difference, 0.51 kcal/mol, indicates that the regioselectivity is very limited in this case and both the two cycloadducts **CA-1,4** and **CA-1,5** coexist and form a mixture. The GEDT in **TS-1,4** and **TS-1,5**, shared between frameworks **1** and **2**, is -0.08 e at **1** and $+0.08$ e at **2** in **TS-1,4** and -0.10 e at **1** and $+0.10$ e at **2** in **TS-1,5**. These negligible GEDTs indicate the very low polar character of the cycloaddition process in agreement with a low difference in electrophilicity, $\Delta\omega = 0.55$ eV, between the azide **1** and the alkyne **2** (see the Electronic Supplementary Material (ESM) for complete details).

3.2 Mechanistic study of the copper(I)-catalyzed 32CA reaction of azido derivative of ribose **1** with terminal alkyne **2**

The 1,4 regioisomeric reaction path of the copper(I)-catalyzed 32CA reaction of azido derivative of ribose **1** with terminal alkyne **2** is illustrated in Scheme 2. The 1,4 reaction path takes place via a stepwise mechanism involving two TSs, **TS1-1,4** and **TS2-1,4**, and one intermediate, **INT-1,4**. The 1,5 reaction path also occurs via a stepwise mechanism involving two TSs, **TS1-1,5** and **TS2-1,5**, and one intermediate, **INT-1,5** (see the ESM for complete details). The B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ for Cu) total and relative energies of all the stationary points involved in the 1,4 and 1,5 reaction paths of the CuAAC reaction are given in Table 2, and the potential energy surface (PES) of the 1,4 and 1,5 reaction paths is depicted in Fig. 2.

In the present study, the theoretical calculations are carried out by considering the mechanism proposed by Fokin

Table 2 B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ for Cu) total (E , in au) and relative^a (ΔE , in kcal/mol) energies of the stationary points involved in the reaction path 1,4 and 1,5 of CuAAC reaction between azido derivatives of ribose **1** and alkyne **2**

	E	ΔE
1	-817.048944	
2-Cu	-736.290567	
<i>Reaction path 1,4</i>		
RC-1,4	-1553.347231	-4.84
TS1-1,4	-1553.331649	4.93
INT-1,4	-1553.344623	-3.21
TS2-1,4	-1553.342738	-2.02
MP-1,4	-1553.432074	-58.08
<i>Reaction path 1,5</i>		
RC-1,5	-1553.344910	-3.39
TS1-1,5	-1553.317110	14.06
INT-1,5	-1553.331192 ^b	5.22
TS2-1,5	-1553.328457 ^b	6.94
MP-1,5	-1553.432654	-58.45

^aRelative to reagents

^bLocalized at the B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ for Cu)//B3LYP/6-31G(d) level of theory

and co-workers [17–19]. It is known that copper species tend to form polynuclear complexes with high mobility of ligands at the copper center. In the case of CuAAC reaction, the water-soluble copper(I) catalyst, at the approach of the terminal alkyne substrate, forms transient π complex intermediate [57]. The π -coordination of alkyne **2** to Cu^a(I) leads to an increase in the acidity of the terminal alkyne (Scheme 2). The deprotonation in an aqueous medium is followed by the formation of copper-acetylide [58]. At the same time, another copper (I), Cu^b(I), coordinates to the triple bond of alkyne **2** forming a π,σ -dinuclear copper (I) acetylide (**2-Cu**) (Scheme 2). The copper (I) can host two molecules of water as ligand, which stabilizes

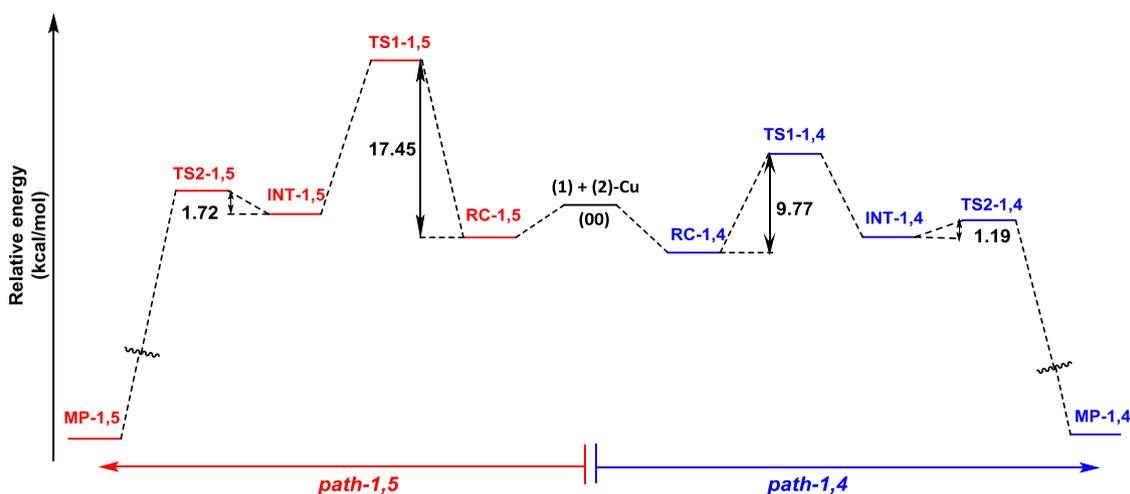


Fig. 2 Schematic representation of the energy profile (kcal/mol) for the 1,4 and 1,5 reaction paths of the studied CuAAC reaction

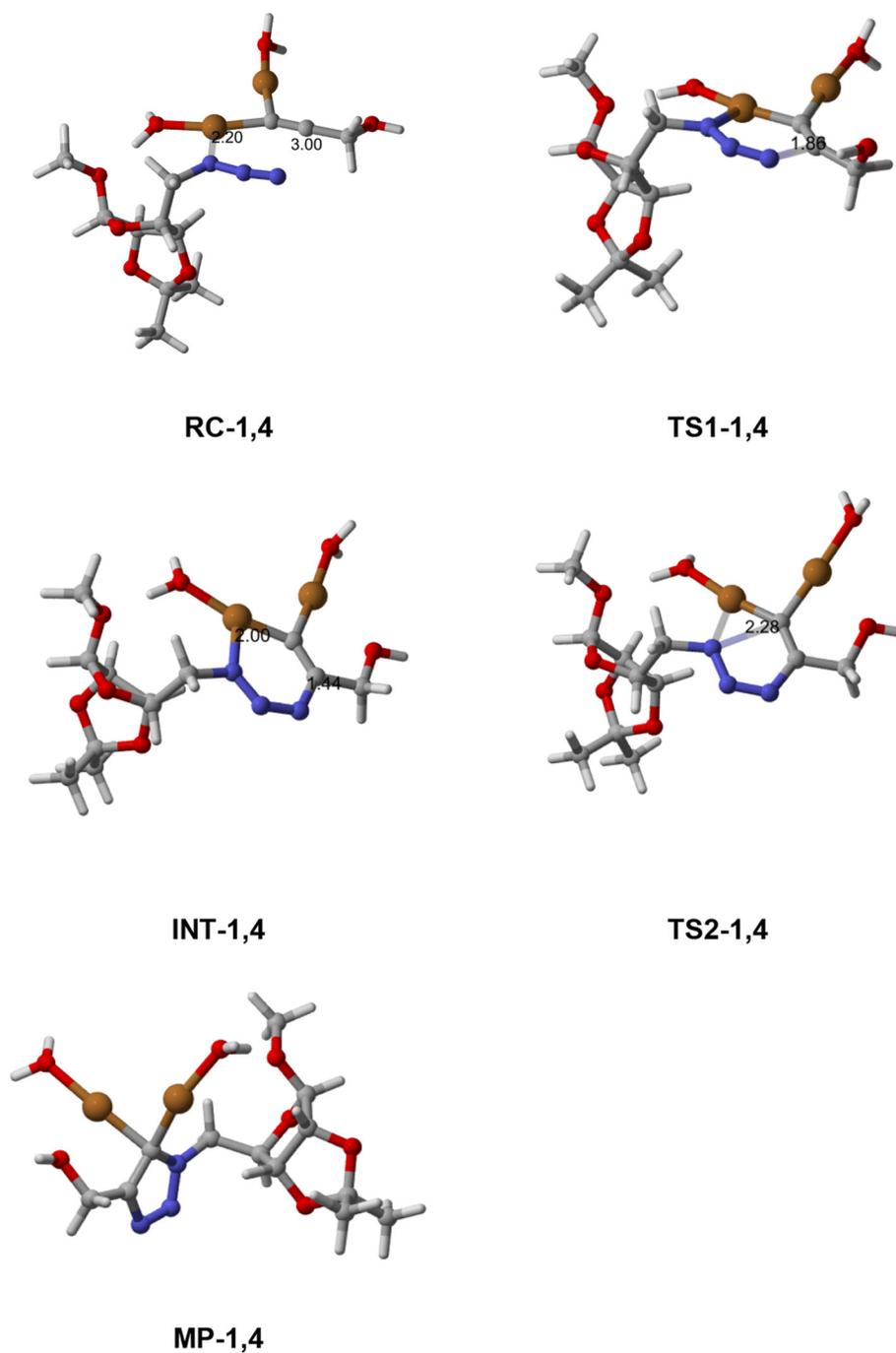
transition structures and increases the rate of reaction. The azido derivative of ribose **1** is activated by the coordination of α -N of dipole **1** to Cu^b(I) of **2-Cu** forming a reactive complex **RC-1,4** (Scheme 2). The coordination of the azide **1** proximal nitrogen with one Cu(I) center brings the copper to adopt a tetrahedral arrangement [7–14, 22]. Also, the other copper Cu^a(I) center activates the alkyne fragment. This structure leads the substrates to access a suitable position in the coordination sphere. DFT results (Table 2) show that at this stage of the stepwise mechanism, the process is exothermic by 4.84 kcal/mol. In the next step of this mechanism, the free terminal nitrogen of azide **1** in **RC-1,4** binds to second carbon of alkyne **2** forming the first bond C-N, leading to the formation of intermediate reactional complex **INT-1,4**. However, the formation of copper metallacyclic intermediate is the rate-determining step (RDS), through a transition state **TS1-1,4** of 9.77 kcal/mol. DFT results showed that this process is endothermic by 3.21 kcal/mol. The reaction progress monitoring shows that the copper metallacyclic intermediate **INT-1,4** is a short-lived complex. Through a transition state **TS2-1,4** gives a very small energy barrier of 2.02 kcal/mol. This step accompanied the detachment of α -N from the copper to bind to the carbon atom. The triazole ring closure generating 1,2,3-triazole–copper complex **MP-1,4** is exothermic with 58.08 kcal/mol. The copper(I) catalyst-associated 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles structure **CA-1,4** is formed illustrating the mechanism underlying CuAAC. The GEDT developed along the nucleophilic attack of alkyne **2** to the azide **1**: 0.73 e at **RC-1,4**, 0.35 e at **TS1-1,4**, 0.15 e at **INT-1,4** and 0.47 e at **TS2-1,4**. The high polar character of this 32CA reaction is in clear agreement with the large increase in

the nucleophilicity of alkyne with the coordination to the copper(I). The geometries of the TSs and the intermediate involved in this regioisomeric reaction path 1,4 are given in Fig. 3.

In the context of this study, the other pathway giving the 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole is also investigated. The 1,5 regioisomeric reaction path is illustrated in Scheme S1 of the ESM. The calculation of the activation energy (Table 2) for the stepwise mechanism along the disfavored 1,5 reaction path provides a high value of 14.06 kcal/mol at **TS2-1,5**. The RDS corresponds to the formation of the intermediate reactional complex **IN-2**. From this intermediate, the barrier of 1.72 kcal/mol for ring contraction forming the metal–triazole complex **MP-1,5** is exothermic with 58.45 kcal/mol via transition state **TS2-1,5**. The geometries of the TSs and the intermediate involved in this regioisomeric reaction path are given in Fig. S1 on the ESM. A comparison of the relative energies obtained for the two regioisomeric reaction paths (see Table 2) allows us to redraw some interesting conclusions.

1. The considerable difference of 7.68 kcal/mol in the activation energy associated with the two regioisomeric reaction paths justifies the complete regioselectivity leading to the formation of the exclusive 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole product via the 1,4 reaction path as expected experimentally for the CuAAC reaction [45].
2. The activation energy of the studied reaction is reduced from 18.29 kcal/mol for the uncatalyzed process to 9.77 kcal/mol for the Cu-catalyzed process, indicating the determinant role of the Cu catalyst in the acceleration of this 32CA reaction leading to the formation of the 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole product via the 1,4 reaction path.

Fig. 3 Selected optimized geometries for species involved in CuAAC reaction of the 1,4 reaction path. The bond lengths are given in (Å)



3.3 Mechanistic study of the ruthenium(II)-catalyzed 32CA reaction of azido derivative of ribose 1 with terminal alkyne 2

In the third part of this work, the 1,5 regioisomeric reaction path of the ruthenium(II)-catalyzed 32CA reaction is illustrated in Scheme 3. The B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ for Ru and Cl) total and relative energies of all the stationary points involved in the 1,5 and 1,4 reaction paths of

the RuAAC reaction are given in Table 3, and the PES of the two regioisomeric reaction paths is depicted in Fig. 4.

The analysis of the PES corresponding to the 1,4 and 1,5 reactive reaction paths (Fig. 4) indicates that the ruthenium(II) catalyst has the same behavior for the two regioisomeric pathways. Indeed, the 1,5 reaction path occurs via a stepwise mechanism involving two TSs, **TS1-A** and **TS2-A**, and one intermediate, **INT-A**. The 1,4 reaction path also takes place via a stepwise mechanism involving two TSs, **TS1-B** and **TS2-B**, and one

Table 3 B3LYP/6-31G(d) (LanL2DZ for Ru and Cl) total (E , in au) and relative (ΔE , in kcal/mol) energies of the stationary points involved in the reaction path 1,5 and 1,4 of RuAAC reaction between the azide **1** and alkyne **2**

	E	ΔE
<i>Reaction path 1,5</i>		
AC-A	-1507.914002	
TS1-A	-1507.912422	1.00 ^a
INT-A	-1507.939814	-16.20 ^a
TS2-A	-1507.924676	-6.70 ^a
Prod-A	-1508.028773	-72.02 ^a
<i>Reaction path 1,4</i>		
AC-B	-1507.914155	
TS1-B	-1507.907020	4.48 ^b
INT-B	-1507.927196	-8.18 ^b
TS2-B	-1507.923295	-5.74 ^b
Prod-B	-1508.037530	-77.42 ^b

^aRelative to AC-A

^bRelative to AC-B

intermediate, **INT-B**. (see Scheme. S2 of the ESM for more details).

At first, this mechanism invokes the formation of a π -complex between the activate catalyst site [Cp***Ru**Cl] on Ru atom center and Alkyne **2**. This step is followed by the coordination of azide **1** on alkyne–Ru complex [20]. The displacement of spectator ligands L leaves place to the activated complex **AC-A** (Scheme 3). The order of coordination alkyne followed by Azide on Ru atom center is experimentally proved [20]. The coordination of the terminal alkyne **2** and azide **1** in the activated complex **AC-A** is determining for regiocontrol of the cycloaddition. Computationally, two

combinations are decisive, the Ru atom center binds to the nitrogen proximal to carbon of azide **1** and coordinates to alkyne **2** via terminal carbon to get **AC-A** activated complex lead to formation of 1,5-regioisomer or the second carbon to get **AC-B** complex leads to the 1,4-regioisomer 1,2,3-triazole product. In the present study, the two pathways are modeled in the order to define the favored route leading to the major product for this RuAAC-catalyzed cycloaddition.

The interaction between the more electronegative the β -carbon of alkyne **2** and the terminal electrophilic nitrogen of the azide **1** allows the formation of the intermediate **INT-A** in an oxidative coupling process. In this step, the first C-N bond passes through the transition state **TS1-A**. The calculations give an activation barrier of 1.00 kcal/mol. The generation of the six-membered ruthenacycle intermediate **INT-A** is predicted to be exothermic by 16.20 kcal/mol.

The oxidative coupling process is followed by reductive elimination of metallacycle intermediate occurs to release the aromatic 1,5-product **Prod-A** and regenerating the catalyst or the activated complex for further reaction cycles. In this step of the mechanism, the alkyne **2** is detached from Ru, and the second C-N bond is formed between the two other ends of alkyne and azide via transition state **TS2-A**. The Ru–triazole complex is formed between Ru metal and cleared nitrogen of triazole ring. The activation energy of transition state **TS2-A** is 6.70 kcal/mol, and then, it is the RDS.

Such an electron density transfer fact, in a donor–acceptor manner, has also been observed by electronic density transfer. The GEDT developed along the nucleophilic attack of alkyne **2** to the azide **1** is 0.73 e at **RC-1,4** and low value (0.07 e) at **TS1-A**. The GEDT value at **INT-A**, 0.53 e, shows an electron density fluxes from **1** to **2** to explain the

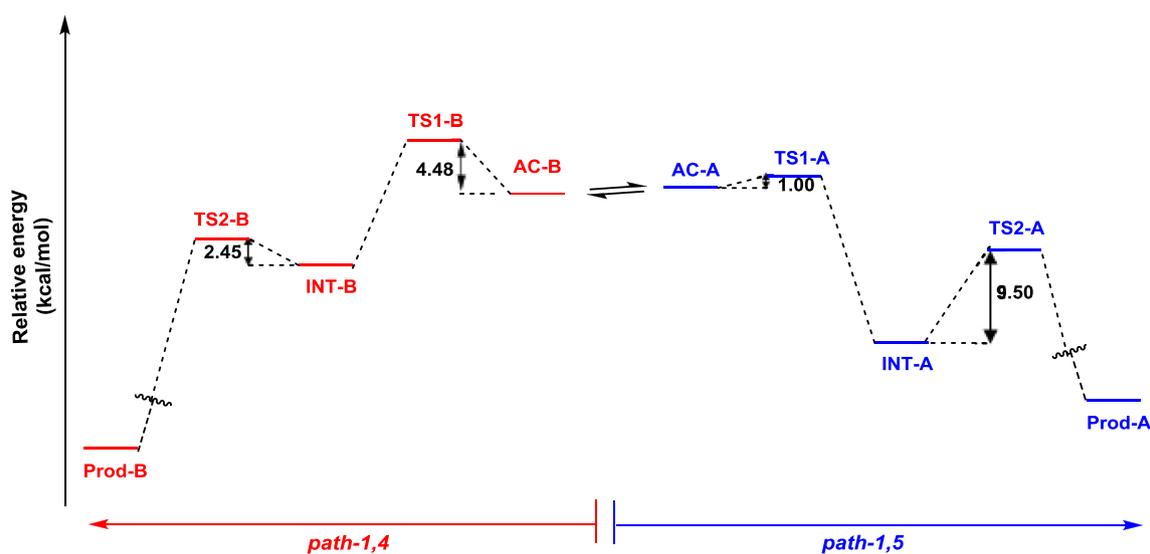
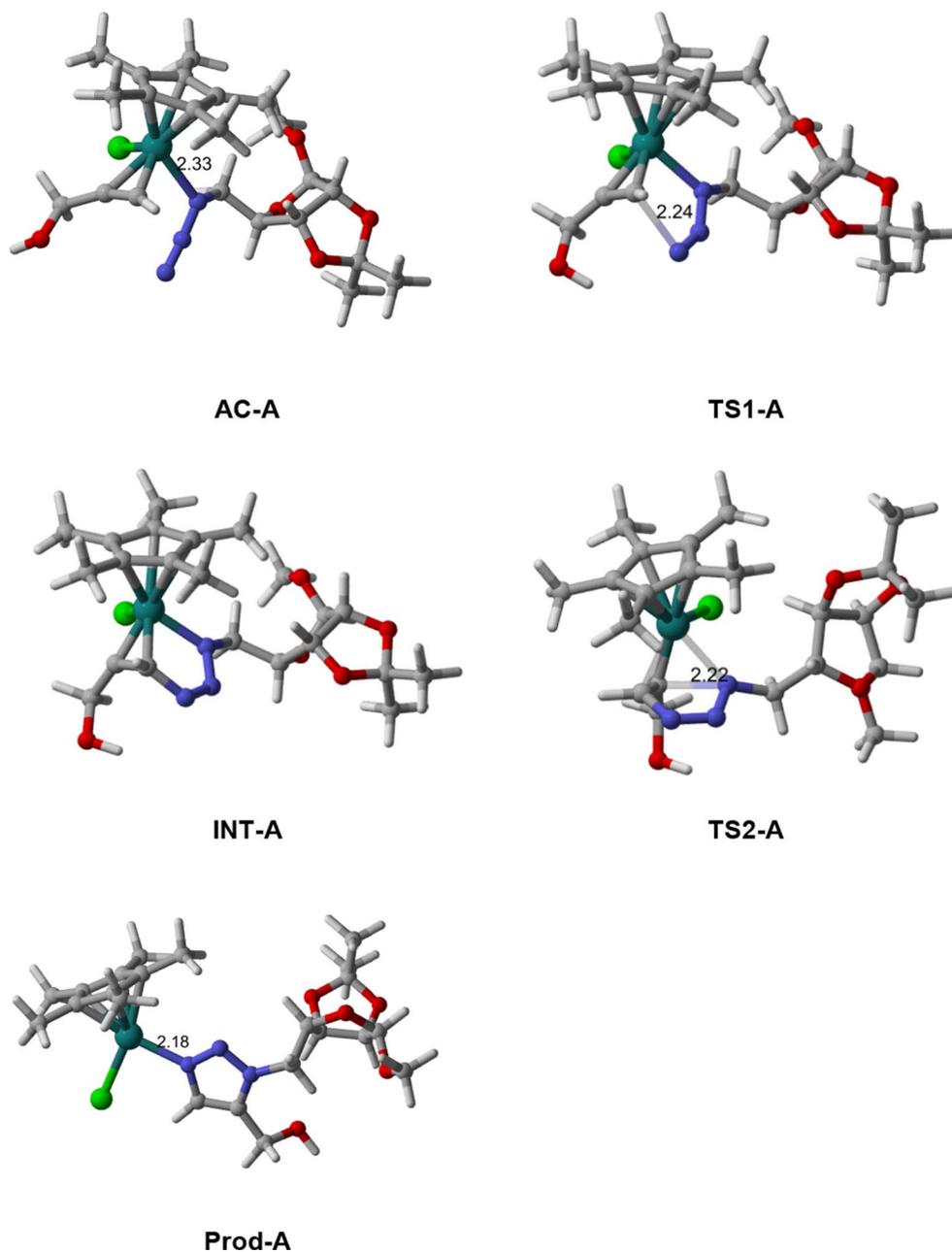


Fig. 4 Schematic representation of energy profile (kcal/mol) for the studied RuAAC reaction via the 1,4 and 1,5 regioisomeric reaction paths

Fig. 5 Selected optimized geometries for species involved in RuAAC reaction via the 1.5 reaction path. The lengths are given in (Å)



formation of sigma C-N in the intermediate complex. The GEDT developed along the nucleophilic attack of alkyne **2** to the azide **1** is 0.54 e at **TS2-A**.

The geometries of the TSs and the intermediate involved in this 1,5 regioisomeric reaction path are given in Fig. 5.

The 1,4 regioisomeric reaction path is illustrated in Scheme. S2 of the ESM. In the 1,4 reaction path leading to 1,4-regioisomer, the RDS is the oxidative coupling in **AC-B** form. This step is followed by the reductive elimination which forms the triazole product **Prod-B** via transition state **TS2-B** (5.74 kcal/mol). The geometries of the TSs and the

intermediate involved in the 1,4 reaction path are given in Fig. S2 of the ESM.

A comparison of the relative energies obtained for the two regioisomeric reaction paths allows us to redraw some interesting conclusions.

1. The activation energy of the corresponding transition state **TS1-B** is 4.48 kcal/mol. Comparing to **TS1-A**, the difference of energy is about 3.48 kcal/mol. This result indicates that the 1,4 pathway leading to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole product is kinetically disfavored.

2. The activation energy is reduced from 18.80 kcal/mol for the uncatalyzed process to only 1.00 kcal/mol for the RuAAC reaction. Although experimental results for this reaction are unavailable, the calculated activation energies indicate that the Ru-catalyzed reaction is predicted to be a fast reaction and the Ru catalyst plays a determinant role in the rate acceleration and regioselectivity of the studied reaction.

4 Conclusion

The [3 + 2] cycloadditions reaction of Azido derivative of ribose and terminal alkyne conducting leading to disubstituted 1,2,3-triazole was examined investigated in absence and the presence of Cu and Ru catalysts. The one-step mechanism of uncatalyzed reaction is investigated by analyzing the energies and the structural proprieties of the two 1,4- and 1,5 regioisomeric reaction paths. The TSs localized of the corresponding PESs gave similar high activation barriers for the two pathways. The analysis of GEDT at the TS indicated a non-polar character for this reaction. The copper (I) converts the non-polar concerted uncatalyzed reaction to a polar stepwise process leading, exclusively, to the formation of the 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole product. The proposed dinuclear catalyst mechanism suggests that the coordination of two copper (I) centers to the terminal alkyne acting in discreet and specialized roles to established active complex. In order to orient the regioselectivity toward formation of the 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles, the ruthenium-catalyzed click synthesis was found extremely effective and the overall mechanism for this RuAAC mediated by the [Cp**RuCl*] moiety was computationally studied. The oxidative coupling between terminal alkyne and azide through an attack of the terminal azide nitrogen on the alkyne β carbon occurs to give a six-membered ring intermediate followed by a reductive elimination.

In summary, we can conclude that both Cu and Ru catalysts exhibit excellent activity as well as regioselectivity and the combined CuAAC and RuAAC processes provide ready access to all 1,2,3-triazole regioisomers. Consequently, the CuAAC/RuAAC click reactions constitute a promising strategy for the targeted synthesis of complex glycoconjugates, which can be applied in carbohydrate research fields and drug discovery.

Acknowledgements This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research under the PRFU project (approval No. B00L01UN130120180001).

References

- Huisgen R, Szeimies G, Mobius L (1967) *Chem Ber* 100:2494–2507
- Huisgen R (1989) *Pure Appl Chem* 61:613–628
- Rios-Gutierrez M, Domingo LR (2019) *Eur J Org Chem* 2:267–282
- Tornøe CW, Christensen C, Meldal M (2002) *J Org Chem* 67:3057–3064
- Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB (2002) *Angew Chem Int Ed* 41:2596–2599
- Ahlquist M, Fokin VV (2007) *Organometallics* 26:4389–4391
- Jones GO, Houk KN (2008) *J Org Chem* 73:1333–1342
- Ess DH, Houk KN (2008) *J Am Chem Soc* 130:10187–10198
- Jones GO, Houk KN (2008) *Org Lett* 10:1633–1636
- Schoenebeck F, Ess DH, Jones GO, Houk KN (2009) *J Am Chem Soc* 131:8121–8133
- Hamlin TA, Levandowski BJ, Narsaria AK, Houk KN (2019) *Chem Eur J* 25:6342–6348
- Danese M, Bon M, Piccini G, Passerone D (2019) *Phys Chem Chem Phys* 21:19281–19287
- Salah M, Zeroual A, Jorio S, Marakchi K, El Hadki H, Komiha N, Kabbaj OK (2020) *J Mol Gr Model* 94:107458
- Ghaleb A, Aouidate A, Lakhlifi T, Bouachrine M, Maghat H, Sbai A (2018) *Russ J Phys Chem A* 92:2464–2471
- Himo F, Lovell T, Hilgraf R, Rostovtsev VV, Noodleman L, Sharpless KB, Fokin VV (2005) *J Am Chem Soc* 127:210–216
- Ben El Ayouchia H, Bahsis L, Anane H, Domingo LR, Stiriba S (2018) *RSC Adv* 8:7670–7678
- Rodionov VO, Fokin VV, Finn MG (2005) *Angew Chem Int Ed* 44:2210–2215
- Hein JE, Fokin VV (2010) *Chem Soc Rev* 39:1302–1315
- Worrell BT, Malik JA, Fokin VV (2013) *Science* 340:457
- Boren BC, Narayan S, Rasmussen LK, Zhang L, Zhao H, Lin Z, Jia G, Fokin VV (2008) *J Am Chem Soc* 130:8923–8930
- Zhang L, Chen X, Xue P, Sun HHY, Williams ID, Sharpless KB, Fokin VV, Jia G (2005) *J Am Chem Soc* 127:15998–15999
- Hou DR, Kuan TC, Li YK, Lee R, Huang KW (2010) *Tetrahedron* 66:9415–9420
- Lamberti M, Fortman GC, Poater A, Broggini J, Slawin AMZ, Cavallo L, Nolan SP (2012) *Organometallics* 31:756–767
- Boz E, Tuzun NS (2013) *J Organomet Chem* 724:167–176
- Calvo-Losada S, Pino MS, Quirante JJ (2014) *J Mol Model* 20:2187
- Calvo-Losada S, Pino-Gonzalez MS, Quirante JJ (2015) *J Phys Chem* 119:1243–1258
- Kann N, Johansson JR, Beke-Somfai T (2015) *Org Biomol Chem* 13:2776–2785
- Calvo-Losada S, Quirante JJ (2017) *J Mol Model* 23:337
- Bahsis L, Ben El Ayouchia H, Anane H, Pascual-Alvarez A, De Munno G, Julve M, Stiriba SE (2019) *Appl Organometal Chem* 33:4669
- Johansson JR, Hermansson E, Norden B, Kann N, Beke-Somfai T (2014) *Eur J Org Chem* 13:2703–2713
- Stalsmeden AS, Paterson AJ, Szigarty IC, Thunberg L, Johansson JR, Beke-Somfai T, Kann N (2020) *Org Biomol Chem* 18:1957–1967
- Hosseinnejad T, Fattahi B, Heravi MM (2015) *J Mol Model* 21:264
- Wang C, Ikhlef D, Kahlal S, Saillard JY, Astruc D (2016) *Coord Chem Rev* 316:1–20
- Micheel F, Baum O (1957) *Chem Ber* 90:1595–1596
- Kolb HC, Sharpless KB (2003) *Drug Discov Today* 8:1128–1137
- Tron GC, Pirali T, Billington RA, Canonico PL, Sorba G, Genazzani AA (2008) *Med Res Rev* 28:278–308
- Amblard F, Cho JH, Schinazi RF (2009) *Chem Rev* 109:4207–4220
- Kushwaha D, Dwivedi P, Kuanar SK, Tiwari VK (2013) *Curr Org Syn* 10:90–135
- Tiwari VK, Mishra BB, Mishra KB, Mishra N, Singh AS, Chen X (2016) *Chem Rev* 116:3086–3240

40. He XP, Zeng YL, Zang Y, Li J, Field RA, Chen GR (2016) *Carbohydr Res* 429:1–22
41. Dwek RA (1996) *Chem Rev* 96:683–720
42. Johansson JR, Beke-Somfai T, Stalsmeden AS, Kann N (2016) *Chem Rev* 116:14726–14768
43. Bertho A (1930) *Ber Dtsch Chem Ges* 63:836–843
44. Beckmann HSG, Wittmann V (2010) Azides in carbohydrate chemistry. In: Brase S, Banert K (eds) *Organic azides: syntheses and applications*. Wiley, Chichester, pp 469–490
45. Ferreira SB, Sodero ACR, Cardoso MFC, Lima ES, Kaiser CR, Silva FP Jr, Ferreira VF (2010) *J Med Chem* 53:2364–2375
46. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2015) *Gaussian 09 Revision E.01*. Gaussian Inc, Wallingford CT
47. Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
48. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37:785
49. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PVR, Pople JA (1986) *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley, New York
50. Hartwig JF, Cook KS, Hapke M, Incarvito CD, Fan YB, Webster CE, Hall MB (2005) *J Am Chem Soc* 127:2538–2552
51. Ben El Ayouchia H, Bahsis L, Fichtali I, Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Julve M, Stiriba SE (2020) *Catalysts* 10:956
52. Fukui K (1970) *J Phys Chem* 74:4161–4163
53. Gonzalez C, Schlegel HB (1990) *J Phys Chem* 94:5523
54. Gonzalez C, Schlegel HB (1991) *J Chem Phys* 95:5853
55. Domingo LR (2014) *RSC Adv* 4:32415–32428
56. Mulliken RS (1955) *J Chem Phys* 23:1833
57. Cantillo D, Avalos M, Babiano R, Cintas P, Jimenez JL, Palacios JC (2011) *Org Biomol Chem* 9:2952–2958
58. Straub BF (2007) *Chem Commun* 37:3868–3870

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

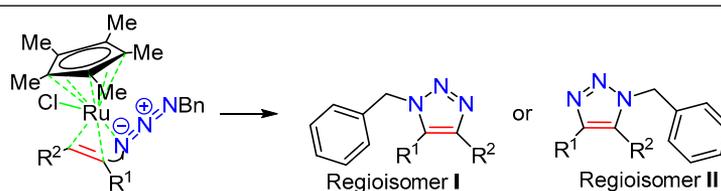
Prediction of the regioselectivity of the ruthenium-catalyzed [3+2] cycloadditions of benzyl azide with internal alkynes using conceptual DFT indices of reactivity

Youssef Yousfi¹, Wafaa Benchouk^{1*}, Sidi Mohamed Mekelleche¹

¹ Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modeling,
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen,
BP 119, Tlemcen 13000, Algeria; e-mail: wafaa.benchouk@mail.univ-tlemcen.dz

Published in Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii,
2023, 59(3), 118–127

Submitted November 27, 2022
Accepted after revision January 8, 2023



Experimental results

R¹ = Ph, Et, Bu; R² = COMe, CO₂Me, CO₂Et

Ratio I:II = 100:0

R¹ = Ph, Me, Et; R² = CH₂OH, CMe₂OH, CH₂NEt₂, *t*-Bu

Ratio I:II = 0:100

Predicted results

R¹ = Ph; R² = CO₂Me, NO₂, CN

Ratio I:II = 100:0

R¹ = Ph; R² = *t*-Bu, CH₂NEt₂, CH₂SH

Ratio I:II = 0:100

[3+2] Cycloadditions of benzyl azide with unsymmetrical internal alkynes, in the presence of pentamethylcyclopentadienyl ruthenium chloride [Cp**Ru*Cl] complex as catalyst, leading to trisubstituted 1,2,3-triazole regioisomers are rationalized by means of DFT-based reactivity indices. The four activated azide/[Ru]/alkyne complexes have been modeled for all their possible conformers and were classified using the Maxwell–Boltzmann distribution. The local electrophilicity and nucleophilicity indices, based on Parr functions, have been calculated for the terminal sites of the benzyl azide and the carbon atoms of the internal alkynes. The calculations were performed at the B3LYP level of theory together with the LANL2DZ basis set for Ru and Cl and the standard 6-31G(d) basis set for the other atoms. The obtained results agree well with the experimental findings which stipulate that the formed cycloadducts depend strongly on the nature of substituents carried by the internal alkynes. The regioselectivity of six additional reactions of benzyl azide with other internal alkynes are also predicted.

Keywords: internal alkynes, ruthenium catalysts, [3+2] cycloaddition reaction, Parr functions, regioselectivity.

The 1,2,3-triazole motif has been regarded as one of the most important nitrogen heterocycles because of its broad application in organic synthesis, biology, medicinal chemistry, and materials science.¹ Substituted 1,2,3-triazoles could be prepared through the Huisgen [3+2] cycloaddition (32CA) reaction of azides to alkynes, which suffers from poor regioselectivity and low efficiency.² Since the pioneering works of Sharpless and Meldal,³ the highly regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) reactions has been recognized as an elegant and powerful pathway to access to this class of 1,2,3-triazoles. Three years later, Jia et al.⁴ realized the selective construction of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles using ruthenium complexes to catalyze azide–alkyne cycloaddition (RuAAC). Afterward, other transition metals were introduced for click

synthesis to yield 1,2,3-triazoles through the combination of terminal alkynes and azides.⁵

The 32CA reaction of azides with internal alkynes is the most direct but challenging route to fully 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazole motifs due to the increased activation energy and difficulties in regioselectivity control.⁶ Exploitation of efficient methods to promote these reactions with high regioselectivity is still challenging and attractive. Ma and Ding⁷ presented a minireview to get an enhanced understanding of metal-catalyzed 32CA reactions of azides with internal alkynes and offered a brief summary of their applications.

According to Fokin,⁸ the RuAAC involves the pentamethylcyclopentadienyl ruthenium chloride [Cp**Ru*Cl] complex. Based on their DFT calculations, Fokin et al.⁸ proposed a mechanism for RuAAC and concluded that the

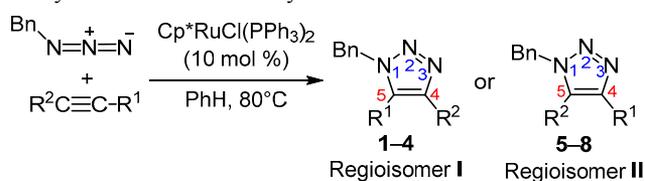
regioselectivity is determined by the oxidative coupling step, which can be viewed as a nucleophilic attack of the activated alkyne on the electrophilic terminal nitrogen of the coordinated azide. Moreover, the RuAAC reaction was proposed to start with four activated azide/[Ru]/alkyne complexes⁸ which are almost isoenergetic (i.e., the difference in energy does not exceed 1 kcal/mol).

Several theoretical studies based on the Fokin mechanism of RuAAC reactions involving terminal alkynes are reported in the literature.⁹ The application of Fokin mechanism of RuAAC toward internal alkynes was first reported by Haw et al.¹⁰ These authors studied the reaction of diphenylacetylene with benzyl azide using Cp*RuCl(PPh₃)₂ as catalyst affording mainly (95%) the 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazole regioisomer. This reaction turned to be very sluggish in the absence of ruthenium catalyst. Cycloaddition of alkyl azides with various unsymmetrical internal alkynes in the presence of Cp*RuCl(PPh₃)₂ as catalyst in refluxing benzene have been examined by Majireck and Weinreb,¹¹ leading to 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles in good yields. They concluded that depending upon the alkyne substitution pattern, the reactions can be highly regioselective and they have not been able to offer a compelling mechanistic rationale for the regiochemical results.¹¹ The exclusive regioselectivity observed in RuAAC reactions involving propargyl alcohols was well studied by Furstner group in their work on trans-hydro-metallations of unsymmetrical alkynes.¹² They concluded that the formed hydrogen bonding between the hydrogen bond donor group and the chloride ligand on the ruthenium is responsible for the exclusive regioselectivity of the reaction.

The reactions of benzyl azide and substituted alkynes have been theoretically modeled by Boz and Tuzun.¹³ The reaction has been investigated for terminal and internal alkynes, with Cp and Cp* ligand and compared with the experimental results. The calculations in this study have reproduced the experimental regioselectivity and allowed us to account on the electronic and steric effects.¹³ In this study, the authors concluded that the regioselectivity is governed by the relative stability of the configurations of the activated azide/[Ru]/alkyne complexes that has been afforded at early step and the relative ease of the reactions following these structures. To the best of our knowledge, there are not many theoretical studies reported in the literature about the RuAAC of azide and internal alkynes.^{9h,13}

In this study, RuAAC reaction with various internal alkynes was investigated, yielding 1,4,5-trisubstituted triazoles with high regioselectivity of a series consisting of eight experimental¹¹ (Table 1) and six newly designed 32CA reactions of benzyl azide with different internal alkynes for which the experimental data are unavailable. The reaction of benzyl azide with functionalized internal alkynes involving acetyl, carbonyl, hydroxyl, and alkyl groups with [Cp*RuCl] as the catalyst studied experimentally by Weinreb et al.¹¹ was taken as a model. Reaction was proposed to start with the four activated azide/[Ru]/alkyne complexes which have different configurations. The complexes have been modeled for their all possible

Table 1. Experimental products of the RuAAC reaction between benzyl azide and internal alkynes



Compound	R ¹	R ²	Yield, %	Ratio I:II
1	Ph	COMe	100	100:0
2	Et	COMe	90	100:0
3	Ph	CO ₂ Et	85	100:0
4	Bu	CO ₂ Me	90	100:0
5	Ph	CH ₂ OH	70	0:100
6	Et	CMe ₂ OH	80	0:100
7	Me	CH ₂ NEt ₂	70	0:100
8	Me	<i>t</i> -Bu	15	0:100

conformers to predict the most preferred configuration using Maxwell–Boltzmann distribution. The computational study was performed using theoretical approaches, namely, the local electrophilicity and nucleophilicity indices based on Parr functions.

As in the case of the cycloaddition catalyzed by Cu(I), the ability to generate triazoles by Ru-catalyzed reaction from highly functionalized reactants is particularly valuable and advantageous for the reactions involving internal alkynes.⁷ The capacity of the [Cp*RuCl] catalytic system to engage internal alkynes in cycloaddition with organic azides, resulting in 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles, is a remarkable property. This method is useful to obtain molecules with various substituents that are structurally distinct from the compounds produced by the CuAAC reaction.⁷

A selection of unsymmetrical internal alkyne reactants that was deemed ideal for this investigation exhibited facile reactivity with benzyl azide to furnish two distinct regioselectivity outcomes, as summarized in Table 1. Exclusive regioselectivity was observed in reactions involving acyl-substituted internal alkynes (products 1–4) providing regioisomer I. In sharp contrast, the regioselectivity was reversed in reactions with internal alkynes bearing the propargylic alcohols (products 5, 6), propargyl amine (product 7), and *tert*-butyl (product 8) which provided regioisomer II.

Mechanistic studies supported by DFT calculations have revealed that the formation of reactive complex is determining for the mechanism. Therefore, four activated azide/[Ru]/alkyne complexes, **MC-A**, **MC-B**, **MC-C**, and **MC-D**, are possible, as shown in Figure 1.⁸ Benzyl azide can coordinate to Ru *via* the nitrogen proximal to carbon or *via* the distal nitrogen atom. The alkyne can also coordinate to Ru in a π -fashion in two different orientations.

The calculated B3LYP/6-31G(d) total electronic energies and relative electronic energies (in gas phase), and compared Boltzmann population distributions for both

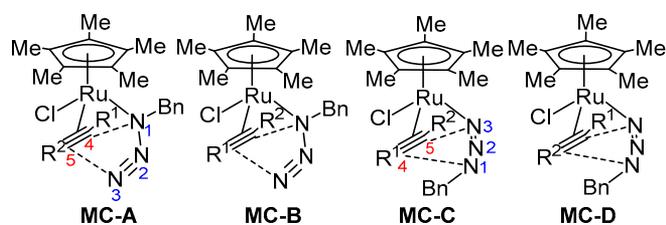


Figure 1. Structures of the activated complexes.

regioisomer series **I** (compounds **1–4**) and **II** (compounds **5–8**) reactive complexes are given in Tables 2 and 3, respectively. Throughout the series of regioisomers **I**, the **A** configuration of the activated azide/[Ru]/alkyne complex is the most stable with the lowest energy. The minimum energy of structure **MC-1A** for compound **1** is followed by configuration **D** with 1.4 kcal/mol, configurations **B** and **C** have relatively higher energy with 1.6 and 2.2 kcal/mol, respectively. According to Boltzmann distribution, the population of configuration **A** is 84.13%. For compound **2**, the catalyzed cycloaddition reaction of ethyl- and acyl-disubstituted alkyne with benzyl azide involves an activated complex with minimum of energy for configuration **A**. The structures of the activated complexes with configurations **D**, **C**, and **B** have higher energies of 1.4, 2.2, and 2.4 kcal/mol, respectively. For compound **3**, the reaction of alkyne substituted with ethoxycarbonyl functional group with benzyl azide, the configuration **A** has got the lowest energy of the whole set. The reaction path following structure **MC-3D** requires higher relative energy of 1.1 kcal/mol, or 3.2 and 4.8 kcal/mol for configurations **C** and **B**. For compound **4**, the functional group in substituted alkyne is the same as in compound **3**, the phenyl group, second substituent of internal alkyne is butyl group. The configuration **A** of activated complex reveals as the minimum energy structure and the configurations **D**, **C**, and **B** are less stable as in the previous set with 0.6, 3.6, and 5.0 kcal/mol. It should be noted that according to the calculations, configuration **A** remains largely dominant by the Boltzmann population for compounds **2**, **3**, and **4** with 87.45, 85.74, and 72.56%, respectively.

In contrast, further experimental results of the RuAAC reaction afforded an exclusive regioselectivity of 1,2,3-triazoles with reversed distribution, referring to the functional substituent of internal alkyne. Interestingly, the optimization calculation of the four possible structures of activated complexes gave unfavorable results for configuration **A** (Table 3).

The calculations of Ru-catalyzed cycloaddition reaction of benzyl azide with hydroxymethyl-substituted internal alkyne (compound **5**) exhibited that the relative energy of activated complex with configuration **C** is much lower than with configurations **B**, **D**, and **A** respectively by 2.7, 3.0, and 7.7 kcal/mol. Same trend is observed for the reaction of compound **6** (CMe₂OH substituent). The configuration **C** of activated complex is followed by configurations **D**, **A**, and **B** by 4.5, 5.7, and 8.2 kcal/mol, respectively. The same exclusive regioselectivity is observed for internal alkyne containing nitrogen in side chain (CH₂NEt₂) (compound **7**). In this case, formation of configuration **D** of activated complex

Table 2. Relative energies of activated complexes of compounds **1–4**

Compound	Complex	<i>E</i> , au	ΔE , kcal/mol	Boltzmann population, %
1	MC-1A	−1395.554642	–	84.13
	MC-1B	−1395.552113	1.6*	5.74
	MC-1C	−1395.551214	2.2*	2.23
	MC-1D	−1395.552407	1.4*	7.91
2	MC-2A	−1243.097015	–	87.45
	MC-2B	−1243.093188	2.4**	1.52
	MC-2C	−1243.093553	2.2**	2.24
	MC-2D	−1243.094852	1.4**	8.80
3	MC-3A	−1510.134555	–	85.74
	MC-3B	−1510.126857	4.8***	0.02
	MC-3C	−1510.129488	3.2***	0.40
	MC-3D	−1510.132838	1.1***	13.84
4	MC-4A	−1396.995451	–	72.56
	MC-4B	−1396.987538	5.0* ⁴	0.02
	MC-4C	−1396.989743	3.6* ⁴	0.17
	MC-4D	−1396.994527	0.6* ⁴	27.25

* Relative to **MC-1A**.

** Relative to **MC-2A**.

*** Relative to **MC-3A**.

*⁴ Relative to **MC-4A**.

Table 3. Relative energies of activated complexes of compounds **5–8**

Compound	Complex	<i>E</i> , au	ΔE , kcal/mol	Boltzmann population, %
5	MC-5A	−1357.072087	7.7*	0.00
	MC-5B	−1357.079987	2.7*	1.00
	MC-5C	−1357.084312	–	98.41
	MC-5D	−1357.079478	3.0*	0.59
6	MC-6A	−1283.618469	5.7**	0.01
	MC-6B	−1283.614529	8.2**	0.00
	MC-6C	−1283.627580	–	99.95
	MC-6D	−1283.620372	4.5**	0.05
7	MC-7A	−1303.049767	0.3***	34.03
	MC-7B	−1303.048308	1.2***	7.25
	MC-7C	−1303.047967	1.4***	5.05
	MC-7D	−1303.050197	–	53.67
8	MC-8A	−1208.372000	3.5* ⁴	0.14
	MC-8B	−1208.377527	–	49.33
	MC-8C	−1208.376420	0.7* ⁴	15.33
	MC-8D	−1208.377202	0.2* ⁴	35.19

* Relative to **MC-5C**.

** Relative to **MC-6C**.

*** Relative to **MC-7D**.

*⁴ Relative to **MC-8B**.

is advantageous, followed by **A**, **B**, and **C** configurations. The RuAAC reaction of the compound with *tert*-butyl substituent leads to an exclusive product 1,2,3-triazole (regioisomer **II**). Configuration **B** of activated complex is favored over configurations **D** and **C** by 0.2 and 0.7 kcal/mol, respectively. The configuration **A** is higher by 3.5 kcal/mol (compound **8**).

These findings suggest that the regioselectivity tendency of RuAAC reaction of a variety of unsymmetrical internal alkynes is influenced by several factors. The formation of the activated azide/[Ru]/alkyne complex determines the further cycloaddition. In the case of internal alkyne comprising an acyl or ethyl and acyl functionalities regioselectivity dominates over the electronic properties of the alkyne. The terminal nitrogen of the azide prefers to react with the most electronegative carbon of the alkyne reinforced at the C4 position of adduct to form the new bond in the intermediate metallacycle. The configuration **A**, exclusively favored in this case, is the best coordination to direct the cycloaddition.

While the coordination effect is a major determinant of RuAAC reaction regioselectivity in the presence of a directing group, like propargyl alcohol, the functional group relocalizes on Cl side, allowing H-bond interaction with the chloride atom on ruthenium. The RuAAC reaction of alkyne-containing propargyl amine with benzyl azide is also completely regioselective, which could be owing to coordination of the nitrogen atom with the ruthenium center. This cyclization process could also occur with absolute regioselectivity for steric dialkyl acetylene. It may be deduced that regioselectivity is governed by the relative stability of activated azide/[Ru]/alkyne complex configurations.

The conceptual density functional theory (CDFT) should be viewed as a powerful tool to predict and understand component reactivity in polar processes like 32CA reactions.¹⁴ In order to consolidate the energetic results, chemical selectivity, and reactivity, prediction of the most stable complex conformers **MC-1A**, **MC-2A**, **MC-3A**, and **MC-4A** of regioisomer **I** series and **MC-5C**, **MC-6C**, **MC-7D**, and **MC-8B** of regioisomer **II** series can be provided using conceptual DFT. The global reactivity indices consisting of electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity¹⁵ (ω), and global nucleophilicity¹⁶ (N), were calculated at the B3LYP/6-31G(d) level of theory and are represented in Table 4.

In case of the model reaction of activated complex, the intramolecular mode is employed and both nucleophilic and electrophilic frameworks are present in the same molecule. Coordination of [Cp**Ru*Cl] to azide and alkyne increases the electrophilicity of resulting activated complexes to a considerable value of 1.89 eV and more markedly intrinsic nucleophilicity of 3.85 eV for **MC-1A**, for example. Same tendency is observed for all reactions (Table 4) and, therefore, activated complex can be classified as strong electrophile and strong nucleophile. This high value indicates that the activated complex participates as a strong nucleophile in 32CA reactions with a highly polar character.

The regioselectivity of RuAAC at activated complex level of mechanism, involved in the studied reactions was

Table 4. Global electronic properties (chemical potential μ , chemical hardness η , global electrophilicity ω , and global nucleophilicity N , all in eV) of the most stable activated complexes

Complex	μ	η	ω	N
MC-1A	−3.57	3.36	1.89	3.85
MC-2A	−3.51	3.43	1.71	3.85
MC-3A	−3.45	3.40	1.80	3.88
MC-4A	−3.46	3.54	1.69	3.87
MC-5C	−3.37	3.48	1.63	3.99
MC-6C	−3.43	3.75	1.57	3.80
MC-7D	−3.28	3.64	1.47	4.01
MC-8B	−3.37	3.45	1.65	4.00

analyzed in terms of the Parr functions difference.¹⁷ The local value of Parr function describes the reactivity/selectivity of the specific site in the molecule. In a cycloaddition reaction with a largely polar character, the most favorable regioisomeric channel involves the formation of bond by the interaction between the most electrophilic center of the electrophile and the most nucleophilic center of nucleophile. Thus, analysis of the local electrophilicity ω_k and local nucleophilicity N_k of activated complexes derived from Parr functions P_k^+ and P_k^- allows explaining the regioselectivity that is experimentally observed. So, the electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions, the local electrophilicity ω_k and local nucleophilicity N_k of most stable activated complexes of the series of regioisomers **I** and **II**, are calculated and summarized in Table 5.

The examination of local electrophilicity ω_k of **MC-1A** indicated that the unsubstituted N3 nitrogen with 0.25 eV is the main electrophilic center in this activated complex. It is worth noting that the N1 nitrogen has low electrophilic value ω_k −0.05 eV. On the other hand, the examination of Parr local nucleophilicity N_k of **MC-1A** showed that the acyl-substituted C5 carbon is the main nucleophilic center of internal alkyne moiety with N_k 0.39 eV. Note that the phenyl-substituted carbon C4 displayed low deactivation with N_k 0.10 eV. Consequently, the more favorable regioisomeric reaction path will be associated with the first formation of the C5–N3 single bond involving the unsubstituted nitrogen atom of the azide and the acyl-substituted carbon atom of the internal alkyne. For the rest of the reactions in regioisomer **I** series, the behavior is exactly the same. For compound **2**, where the phenyl is replaced by ethyl substituent in internal alkyne, the highest electrophilicity value is centered on N3 atom with 0.33 eV and the highest nucleophilicity value of 0.36 eV on C5 carbon center forming the first covalent C–N bond. For compound **3**, the formation of the first C–N single bond involves the interaction between carbon C5 related to ethoxycarbonyl group with the highest value of nucleophilicity 0.52 eV and unsubstituted nitrogen of azide N3, the most electrophilic site with ω_k 0.36 eV (Table 5). These predictions are in total agreement with experimental results. Similarly, for compound **4**, the favorable interaction of two polar sites takes place between methoxycarbonyl-substituted carbon

Table 5. Electrophilic (P_k^+) and nucleophilic (P_k^-) Parr functions, local electrophilicity (ω_k) and nucleophilicity (N_k) values of the activated complexes

Complex	k	P_k^+	P_k^-	ω_k , eV	N_k , eV
MC-1A	N1	-0.03	0.00	-0.05	0.00
	N3	0.13	0.02	0.25	0.06
	C4	0.17	0.02	0.32	0.10
	C5	0.00	0.10	0.00	0.39
MC-2A	N1	-0.03	0.01	-0.06	0.03
	N3	0.19	0.03	0.33	0.11
	C4	-0.02	0.02	-0.03	0.07
	C5	0.03	0.09	0.05	0.36
MC-3A	N1	-0.03	0.00	-0.06	0.01
	N3	0.20	0.01	0.36	0.04
	C4	-0.01	0.03	-0.02	0.10
	C5	0.02	0.13	0.03	0.52
MC-4A	N1	-0.04	0.01	-0.06	0.02
	N3	0.21	0.03	0.36	0.11
	C4	-0.02	0.02	-0.03	0.08
	C5	0.03	0.09	0.05	0.35
MC-5C	N1	0.11	0.01	0.18	0.05
	N3	-0.02	-0.01	-0.04	-0.02
	C4	0.04	0.07	0.07	0.27
	C5	-0.01	0.11	-0.02	0.44
MC-6C	N1	0.06	0.02	0.10	0.09
	N3	0.03	0.00	0.05	-0.01
	C4	0.04	0.04	0.06	0.15
	C5	-0.01	0.07	-0.02	0.27
MC-7D	N1	0.10	0.02	0.14	0.07
	N3	0.01	-0.01	0.02	-0.03
	C4	0.05	0.05	0.08	0.21
	C5	-0.02	0.08	-0.02	0.33
MC-8B	N1	-0.05	0.01	-0.09	0.03
	N3	0.24	0.01	0.40	0.05
	C4	0.03	0.11	0.06	0.46
	C5	-0.01	0.05	-0.02	0.21

C5 of internal alkyne (the most nucleophilic site, N_k 0.35 eV) and nitrogen N3 of the azide (the most electrophilic site, ω_k 0.36 eV).

On the other hand, for regioisomer **II** series, the reversal regioisomeric cycloaddition is confirmed by the analysis of Parr indices. For compound **5**, the examination of local Parr indices of **MC-5C** gives the substituted nitrogen N1 of azide as the most electrophilic site with ω_k 0.18 eV, while again, the most nucleophilic center in internal alkyne is the carbon C5 attached to the hydroxymethyl group with N_k 0.44 eV. Consequently, the most favorable single bond formation will correspond to the C5–N1 bond, predicting correctly the expected regioselectivity. In turn, the reaction product of tertiary propargyl-functionalized alkyne of regioisomer **II** series, compound **6**, revealed practically identical

selectivity. The results indicate that **MC-6C** is more nucleophilically activated at C5 atom with N_k 0.27 eV and the most favorable interaction was found to be with the most electrophilic center N1 (ω_k 0.10 eV). This trend completely agrees with experimental findings. Further, in the case of compound **7**, the examination of local Parr indices shows that the most nucleophilic center of activated complex with configuration **D** is the carbon linked to CH_2NEt_2 moiety, presenting a maximum of local nucleophilicity with N_k 0.33 eV. However, the electrophilic center is the substituted nitrogen of azide N1 with ω_k 0.14 eV. Accordingly, it can be predicted that the nucleophilic attack of C5 atom on N1 leads to the formation of the first covalent bond C5–N1 in RuAAC mechanism.

Finally, the analysis of the local nucleophilicity of **MC-8B** indicates that carbon linked to the methyl substituent and attached to Ru in configuration **B** constitutes the most nucleophilic center with a significant value of N_k 0.46 eV. Therefore, the electrophilicity of **MC-8B** indicates that the unsubstituted nitrogen N3 atom constitutes the most electrophilic center, possessing the maximum value of ω_k 0.40 eV.

The nucleophilic P_k^- Parr functions at the reactive sites C4 and C5 of alkyne fragment and the electrophilic P_k^+ Parr functions at the reactive sites N1 and N3 of azide fragment in **MC-1A** and **MC-5C** are depicted in 3D representation of atomic spin density (ASD) of the radical cations and radical anions in Figure 2.

Topological analysis by the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM)¹⁸ of **MC-5C** and **MC-6C** was done to confirm the existence of H-bonds and noncovalent interactions (NCI),¹⁹ and electron density gradient isosurfaces were plotted and analyzed.

A QTAIM topological analysis of the electron density ρ at the critical points (CPs) corresponding to the molecular region associated with the formation of the nonclassical $\text{Cl}\cdots\text{H}-\text{O}$ H-bond between chloride ligand on ruthenium

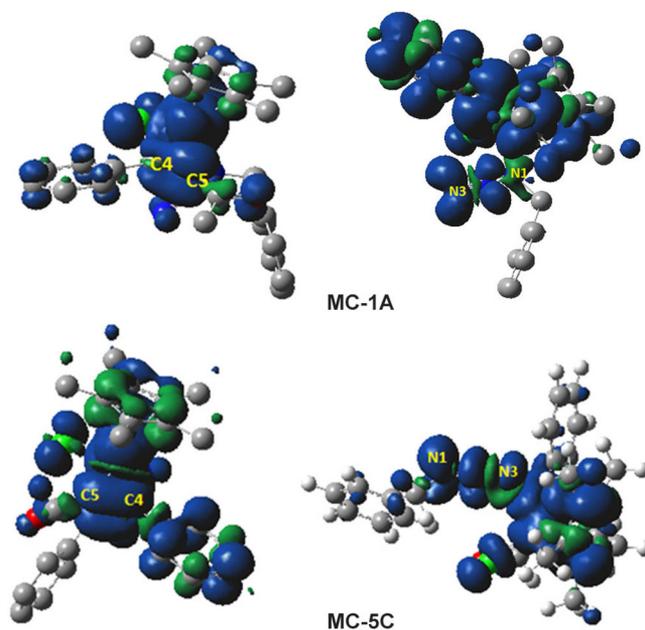
**Figure 2.** Maps of ASD of the radical cation (left) and the radical anion (right) of **MC-1A** and **MC-5C**.

Table 6. QTAIM parameters, in au, of (3,-1) CPs in the **MC-5C** and **MC-6C** in the regions associated with formation of the nonclassical Cl···H–O H-bond

Complex	$\rho(r_c)$	$\nabla^2\rho(r_c)$	$V(r_c)$	E_{HB} , kJ/mol
MC-5C	0.025	0.069	-0.0188	-24.7
MC-6C	0.025	0.072	-0.0163	-21.4

and propargyl alcohol hydrogen atom in **MC-5C** and **MC-6C** was carried out. The calculated QTAIM parameters are given in Table 6.

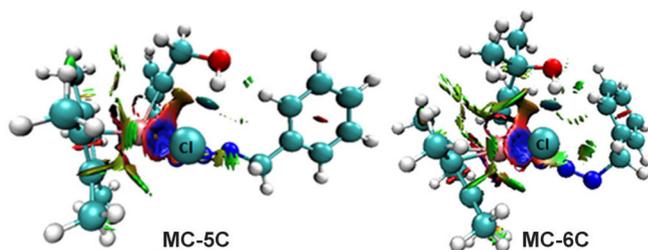
Laplacian of electron density $\nabla^2\rho(r_c)$ at CP_{CLH} shows positive values in both complexes. The low electron density values $\rho(r_c)$ together with the positive Laplacian at this CP indicate the formation of the nonclassical Cl···H–O H-bond between chloride ligand on ruthenium and propargyl alcohol hydrogen atom in **MC-5C** and **MC-6C**, which is in complete agreement with the NCI analysis. Spackman²⁰ stated that for the hydrogen bond, the relationship between bond energy E_{HB} and potential energy density $V(r_c)$ at the corresponding CP can be approximately described as $E_{\text{HB}} = V(r_c)/2$. The output indicates that the $V(r_c)$ at this CP is -0.0188 au for **MC-5C** and -0.0163 au for **MC-6C**, therefore, the hydrogen bond energy could be evaluated as -24.7 and -21.4 kJ/mol in **MC-5C** and **MC-6C**, respectively.

NCI analysis prove the stabilization of activated azide/[Ru]/alkyne **MC-C** complexes for compounds **5** and **6** by the formation of the nonclassical Cl···H–O H-bond in **MC-5C** and **MC-6C**. Figure 3 displays the low-gradient isosurfaces, subject to the constraint of low density, for both structures.

In the perspective, to predict the regioselectivity of RuAAC reaction of benzyl azide with other internal alkynes, which have not been tested experimentally we used the same theoretical strategy. In this context, two series of compounds have been proposed to represent two reverse regioselectivities previously described (Table 7).

The directing effect of the [Cp*RuCl] catalyst on the cycloaddition according to the nature of functionalized groups on the internal alkyne allowed us to predict the regioselectivity of a new series of compounds (Table 7). In regioisomer **I** series, the butyl group in the internal alkyne is replaced by a phenyl (compound **9**). In addition, in compounds **10** and **11** the internal alkyne is constituted by a phenyl group with nitro and cyano groups respectively.

The structural analysis of the four configurations of activated azide/[Ru]/alkyne complexes, **MC-A**, **MC-B**,

**Figure 3.** Noncovalent interaction gradient isosurfaces of **MC-5C** and **MC-6C**. Blue indicates strong attractive interactions, green is indicative of weak interactions, and red indicates strong non-bonded overlap.**Table 7.** Compounds proposed as products for the RuAAC reaction of azide with internal alkynes for regioselectivity prediction

Compound	R ¹	R ²
Regioisomer I series		
9	Ph	CO ₂ Me
10	Ph	NO ₂
11	Ph	CN
Regioisomer II series		
12	Ph	<i>t</i> -Bu
13	Ph	CH ₂ NEt ₂
14	Ph	CH ₂ SH

MC-C, and **MC-D**, showed that configuration **A** is the most energetically stable. This result is confirmed by the Boltzmann population with 92.26 (compound **9**), 99.13 (compound **10**), and 80.05% (compound **11**) in favor to **A** configuration (Table 8).

Analysis of global reactivity indices of **MC-9A**, **MC-10A**, and **MC-11A** indicates that all complexes present a strong electrophilic character and will participate in polar reactions toward strong nucleophiles.

The electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions, the local electrophilicity ω_k , and local nucleophilicity N_k of activated complexes of predicted compounds **9–11**, are calculated and analyzed (Table 9, Fig. 4). Analysis of the nucleophilic Parr functions P_k^- of internal alkyne moiety of **MC-9A** activated complex indicates that the C5 carbon is the most nucleophilic center with a maximum value of P_k^- 0.15. At this carbon atom, the value of the local nucleophilicity N_k index is 0.59 eV, being the most nucleophilic activated site with respect to carbon C4 with negligible N_k of 0.02 eV. On the other hand, analysis of the electrophilic Parr functions P_k^+ of benzyl azide framework shows that

Table 8. Relative energies and Boltzmann populations of activated azide/[Ru]/alkyne complexes of predicted compounds **9–11**

Compound	Complex	E , au	ΔE , kcal/mol	Boltzmann population, %
9	MC-9A	-1470.805660	–	92.26
	MC-9B	-1470.797061	5.4*	0.01
	MC-9C	-1470.799889	3.6*	0.20
	MC-9D	-1470.803295	1.5*	7.53
10	MC-10A	-1447.417880	–	99.13
	MC-10B	-1447.403506	9.0**	0.02
	MC-10C	-1447.408058	6.2**	0.40
	MC-10D	-1447.413409	2.8**	0.87
11	MC-11A	-1335.135189	–	80.05
	MC-11B	-1335.129887	3.3***	0.29
	MC-11C	-1335.130697	2.8***	0.69
	MC-11D	-1335.133830	0.9***	18.97

* Relative to **MC-9A**.

** Relative to **MC-10A**.

*** Relative to **MC-11A**.

Table 9. Electrophilic (P_k^+) and nucleophilic (P_k^-) Parr functions, local electrophilicity (ω_k) and nucleophilicity (N_k) values of activated complexes of predicted compounds 9–11

Complex	k	P_k^+	P_k^-	ω_k , eV	N_k , eV
MC-9A	N1	-0.03	0.00	-0.06	0.01
	N3	0.19	0.02	0.33	0.07
	C4	0.01	0.00	0.02	0.02
	C5	0.01	0.15	0.02	0.59
MC-10A	N1	-0.01	0.00	-0.02	0.01
	N3	0.05	0.02	0.13	0.06
	C4	0.21	0.00	0.55	0.01
	C5	-0.02	0.15	-0.05	0.53
MC-11A	N1	-0.03	0.00	-0.06	0.01
	N3	0.17	0.01	0.36	0.05
	C4	0.02	0.00	0.05	0.01
	C5	0.03	0.16	0.06	0.60

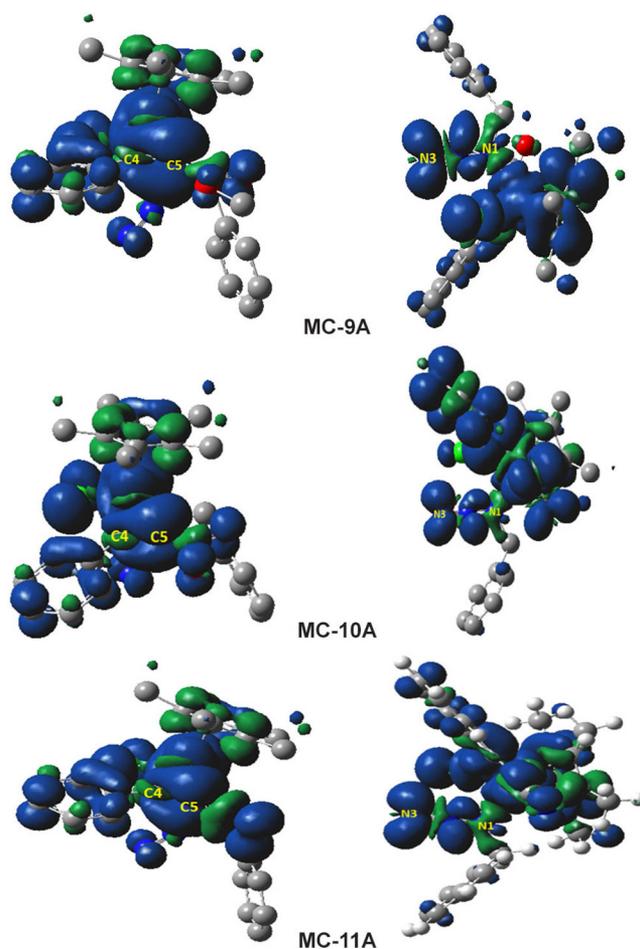
the N3 primary nitrogen of these species is the most electrophilic center, P_k^+ 0.19, with local electrophilicity ω_k value of 0.33 eV, while the substituted N1 nitrogen is extremely poor electrophilically activated, ω_k -0.06. Therefore, the most favorable electrophilic–nucleophilic interaction during the nucleophilic attack of the internal alkyne on the benzyl azide will occur between the C5 carbon of the alkyne and the N3 of the azide.

Consequently, the most favorable regioisomeric reaction pathway will be controlled by formation of the first C5–N3 single bond involving a type I regioselectivity reaction mechanism. Likewise, for the rest of the compounds in the series (**MC-10A** and **MC-11A**), the most favorable bond formation along the nucleophilic attack of internal alkyne on azide will take place between the C5 carbon linked to nitro and cyano groups with N_k of 0.53 and 0.60 eV, respectively, and the electrophilic terminal nitrogen N3 of azide with 0.13 and 0.36 eV, respectively.

Further, a selection of three reactions was chosen to reproduce the same experimental RuAAC type II regioselectivity pattern. Therefore, the internal alkynes of choice are substituted with *tert*-butyl, (*N,N*-diethylamino)methyl, and mercaptomethyl group, respectively. The second substituent of the chosen alkynes is phenyl (Table 7).

Comparison of relative energies gives the **C** configuration as the most stable structure in all three reactions. The results of the Boltzmann population calculation listed in Table 10 confirm the energy advantage of the **C** configuration. The electrophilicity indices ω of the chosen MCs are high, ranging from 1.60 (**MC-12C**) to 1.69 eV (**MC-13C**), classifying them as strong electrophiles.²¹

In addition, the high nucleophilic N indices that are from 3.88 (**MC-14C**) to 4.05 eV (**MC-12C**), allow them to be classified as strong nucleophiles.²² The similarity to the experimental series indicates that the polar aspect is enhanced by the coordination of [**Cp***RuCl] catalyst with azide and alkyne reagents.

**Figure 4.** 3D representation of ASD of the radical cations (left) and radical anion (right) of activated complexes **MC-9A**, **MC-10A**, and **MC-11A**.**Table 10.** Relative energies and Boltzmann populations of activated azide/[Ru]/alkyne complexes of predicted compounds 12–14

Compound	Complex	E , au	ΔE , kcal/mol	Boltzmann population, %
12	MC-12A	-1400.152208	6.6*	0.00
	MC-12B	-1400.160944	1.1*	13.57
	MC-12C	-1400.162658	–	83.48
	MC-12D	-1400.159503	2.0*	2.95
13	MC-13A	-1494.833852	9.0**	0.00
	MC-13B	-1494.830734	3.2**	0.56
	MC-13C	-1494.835620	–	89.67
	MC-13D	-1494.831040	2.9**	0.77
14	MC-14A	-1680.397167	4.2***	0.05
	MC-14B	-1680.403326	0.4***	34.21
	MC-14C	-1680.403925	–	64.52
	MC-14D	-1680.400176	2.4***	1.22

* Relative to **MC-12C**.** Relative to **MC-13C**.*** Relative to **MC-14C**.

The electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions, the local electrophilicity ω_k , and local nucleophilicity N_k of predicted activated complexes **MC-12C**, **MC-13C**, and **MC-14C**, are calculated and summarized in Table 11 and presented in Figure 5. Analysis of local reactivity indices of **MC-12C** using Parr functions indicates that the C5 carbon carrying the *tert*-butyl group is the most nucleophilic center of the alkyne (N_k 0.39 eV). However, the substituted nitrogen N1 is the most electrophilic center of the azide (ω_k 0.14 eV), suggesting that the formation of the regioisomer II is more favorable along a polar 32CA reaction.

Analysis of the local nucleophilicity indices N_k of **MC-13C** and **MC-14C** shows that the C5 carbons bearing the CH_2NEt_2 and CH_2SH functional groups in internal alkynes are the most nucleophilic centers, with N_k values of 0.40 and 0.33 eV, respectively. Furthermore, the most electrophilic site of benzyl azide is the substituted nitrogen of these complexes with ω_k 0.13 eV for **MC-13C** and 0.12 eV for **MC-14C**. It is therefore foreseeable that the N1 of the benzyl azide in the three reactions will be the privileged position for a nucleophilic attack of the C5 of the alkynes; these interactions are in good agreement with the inspected regioselectivity type II.

In this work, a DFT study at the B3LYP/6-31G(d) level (LanL2DZ for Ru and Cl) of the Ru(II)-catalyzed click reaction of benzyl azide with internal alkynes was performed in order to rationalize the observed experimental regioselectivity. Calculations showed that the formation of alkyne/[Ru]/azide complex which has four possible configurations determines the regioselectivity of RuAAC cycloaddition reactions. It can be concluded that the regioselectivity is governed by the relative stability of the configurations that are formed.

Analysis of the CDFT reactivity indices at the ground state of reactive complexes suggests that this cycloaddition

reaction will have polar character enhanced by the coordination of $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ catalyst with azide and alkyne reagents. CDFT analysis confirmed the inverted regioselectivity of this catalyzed cycloaddition reaction.

This coordination links the azide to the metal Ru center from its secondary nitrogen and the functional substituent of the alkyne is directed away from the azide group. Reactivity indices confirm that this coordination is perfect for predicting type I regioselectivity in the oxidative coupling step.

Exclusive type II regioselectivity is observed in RuAAC reactions involving propargyl alcohols. This arrangement is attributed to the hydrogen bond formed between the hydrogen bond donor group and the chloride ligand on the metal center. The reaction of $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CMe}$ with benzyl azide also exhibits type II complete regioselectivity due to the coordination effect of nitrogen with ruthenium. The introduction of a bulky group (*tert*-butyl) also improved type II regioselectivity. For the studied compounds, configuration **A** is excluded which explains why the coordination effect is a main factor in determining the regioselectivity. These results allowed us to list two series of reactions not tested experimentally and to predict an exclusive type I and II regioselectivity.

Table 11. Electrophilic (P_k^+) and nucleophilic (P_k^-) Parr functions, local electrophilicity (ω_k) and nucleophilicity (N_k) values of the activated complexes of predicted compounds 12–14

Complex	k	P_k^+	P_k^-	ω_k , eV	N_k , eV
MC-12C	N1	0.09	0.01	0.14	0.05
	N3	-0.01	-0.01	-0.01	-0.05
	C4	0.05	0.08	0.08	0.32
	C5	-0.02	0.10	-0.03	0.39
MC-13C	N1	0.08	0.03	0.13	0.12
	N3	0.00	0.00	0.00	-0.01
	C4	0.05	0.09	0.08	0.37
	C5	-0.01	0.10	-0.02	0.40
MC-14C	N1	0.07	0.04	0.12	0.15
	N3	0.00	-0.01	0.01	-0.02
	C4	0.06	0.08	0.10	0.30
	C5	-0.01	0.08	-0.02	0.33

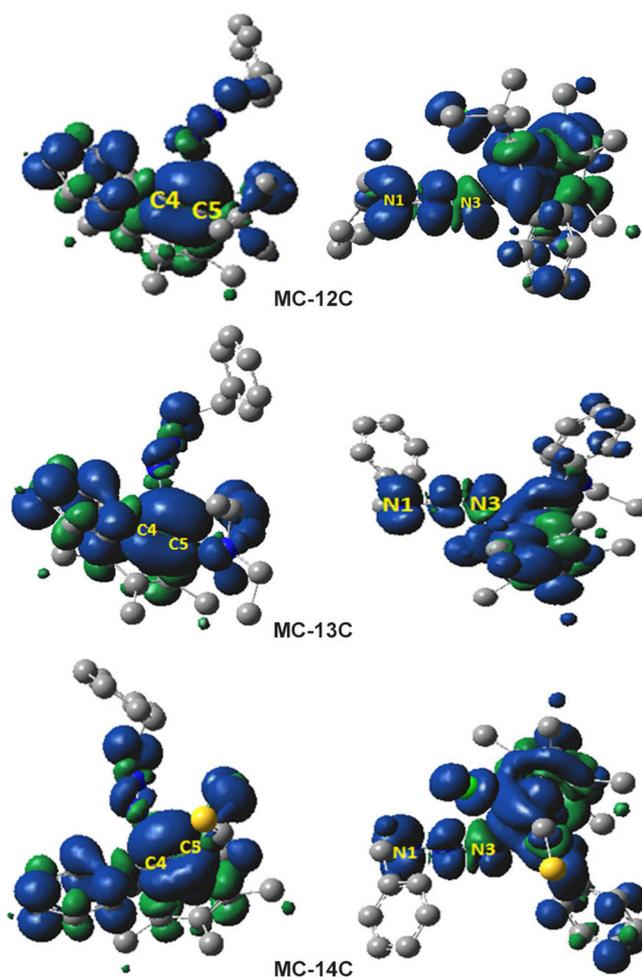


Figure 5. 3D representation of ASD of the radical cations (left) and radical anion (right) of activated complexes **MC-12C**, **MC-13C**, and **MC-14C**.

Computational details

In the context of this study, all quantum-chemical calculations were carried out using density functional theory (DFT) within the Gaussian 09 package.²³ All geometry optimizations were initially performed using B3LYP²⁴ methods in conjunction with the 6-31G(d) basis set,²⁵ in the gas phase. For Ru(II) and Cl, LanL2DZ effective core potential has been used.²⁶ It has been proved that DFT methodology with the B3LYP functional gives successful results for Ru as the transition metal and has been shown to give reliable results in the investigation of selectivity and mechanism of Ru-catalyzed cycloaddition reaction.²⁷ The stationary points were analyzed by the harmonic vibrational frequency calculations.

The Boltzmann distribution can be used to estimate the fraction of a molecule in a population of configurations with different electronic energies at a specified temperature. It reflects the probability that the system is in a certain state for given energy and temperature of the system.²⁸ The change in energy for the proposed *n* configurations is $\Delta E = E_i - E_0$ where E_0 is the electronic energy of the more stable configuration. The Boltzmann weighting factor then gives the probability that the change will occur: $k_i = e^{-\Delta E/RT}$ and consequently the

$$\% \text{ Boltzmann population} = (k_i / \sum_{i=0}^n k_i) \cdot 100$$

Conceptual DFT,²⁹ (CDFT) provides different indices to rationalize and understand chemical structure and reactivity. The global electrophilicity indices ω ,¹⁵ considered in this work were calculated using the following expression, $\omega = \mu^2/2\eta$, based on the electronic chemical potential μ , and the chemical hardness η .³⁰ Both parameters may be approached in terms of one-electron energies of the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO as follows $\mu \approx (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})/2$ and $\eta \approx (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}})$, respectively.^{30,31} The global nucleophilicity index N ,¹⁶ based on the HOMO energies obtained within the Kohn–Sham scheme,³² is defined as $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, in which Nu denotes the given nucleophile. This relative nucleophilicity index is referred to tetracyanoethylene (TCE) since it presents the lowest HOMO energy in a long series of molecules investigated in the context of polar cycloaddition reactions.¹⁶ The electrophilic and nucleophilic Parr functions are calculated using the Mulliken atomic spin densities (ASD) at radical anions $P^+(r) = \rho_s^{\text{ra}}(r)$ and radical cation $P^-(r) = \rho_s^{\text{rc}}(r)$ of a neutral molecule, respectively.¹⁷ Accordingly, the local electrophilicity indices ω_k ³³ are obtained with $\omega_k = P_k^+ \cdot \omega$ and the local nucleophilicity N_k ³⁴ with $N_k = P_k^- \cdot N$.

QTAIM¹⁸ parameter calculations were performed using the Multiwfn³⁵ software. NCI analysis was performed by evaluating the reduced density gradient and low-gradient isosurfaces¹⁹ using NCI plot.³⁶

Supplementary information file containing cartesian coordinates and energies for all optimized structures and global indices of activated complexes of the predicted

compound series is available at the journal website <http://link.springer.com/journal/10593>.

References

- (a) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 862. (b) Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1371. (c) Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2009**, 1470. (d) Chattopadhyay, B. V.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3746. (e) Miura, T.; Hiraga, K.; Biyajima, T.; Nakamuro, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298. (f) Parr, B. T.; Green, S. A.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4716. (g) Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757. (h) Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4870. (i) Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4652. (j) Selander, N.; Worrell, B. T.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 13054. (k) Miura, T.; Funahoshi, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2272. (l) Haney, S. L.; Wills, V. S.; Wiemer, D. F.; Holstein, S. A. *Molecules* **2017**, *22*, 886. (m) Rajender, O.; S. Narsimha, S.; Reddy, N. V. *Asian J. Chem.* **2019**, *31*, 2647. (n) Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G. J. Singh, J. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 5610. (o) Lutz, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- (a) Huisgen, R.; Knorr, R.; Möbius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014. (b) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
- (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- (a) Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Fichtali, I.; Domingo, L. R.; Rios-Gutiérrez, M.; Julve, M.; Stiriba, S.-E. *Catalysts* **2020**, *10*, 956. (b) Kim, W. G.; Kang, M. E.; Lee, J. B.; Jeon, M. H.; Lee, S.; Lee, J.; Choi, B.; Cal, P. M. S. D.; Kang, S.; Kee, J.-M.; Bernardes, G. J. L.; Rohde, J.-U.; Choe, W.; Hong, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12121. (c) Kim, W. G.; Baek, S.-y.; Jeong, S. Y.; Nam, D.; Jeon, J. H.; Choe, W.; Baik, M.-H.; Hong, S. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3374.
- (a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. (b) Mulzer, J. *Org. Synth. Highlights* **1991**, 77.
- Ma, J.; Ding, S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1.
- Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
- (a) Lamberti, M.; Fortman, G. C.; Poater, A.; Broggi, J.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 756. (b) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726. (c) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5257. (d) Kalra, P.; Kaur, R.; Singh, G.; Singh, H.; Singh, G.; Pawan; Kaur, G.; Singh, J. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *944*, 121846. (e) Song, W.; Li, M.; Dong, K.; Zheng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5258. (f) Hosseinnejad, T.; Mahdavian, S. *Comput. Theor. Chem.* **2018**, *1143*, 29. (g) Yousfi, Y.; Benchouk, W.; Mekelleche, S. M. *Theor. Chem. Acc.* **2021**, *140*, 4. (h) Hou, D.-R.; Kuan, T.-C.; Li, Y.-K.; Lee, R.; Huang, K.-W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9415.
- Song, W.; Marcus, D. M.; Fu, H.; Ehresmann, J. O.; Haw, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3844.
- Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680.

12. Rummelt, S. M.; Radkowski, K.; Roşca, D.-A.; Furstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5506.
13. Boz, E.; Tuzun, N. Ş. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *724*, 167.
14. Domingo, L. R.; Rios-Gutiérrez, M.; Pérez, P. *Molecules* **2016**, *21*, 748.
15. Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
16. (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615. (b) Domingo, L. R.; Pérez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7168.
17. (a) Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486. (b) Chamorro, E.; Pérez, P.; Domingo, L. R. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *582*, 141.
18. (a) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press, 1994. (b) Bader, R. F. W.; Essén, H. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 1943.
19. Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.
20. Spackman, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *301*, 425.
21. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
22. Jaramillo, P.; Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, *865*, 68.
23. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.
24. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
25. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.
26. (a) Roy, L. E.; Hay, P. J.; Martin, R. L. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1029. (b) Bagno, A.; Bonchio, M. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *317*, 123.
27. (a) Niu, S. Q.; Hall, M. B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 353. (b) Diedenhofen, M.; Wagener, T.; Frenking, G. In *Computational Organometallic Chemistry*; Cundari, T., Ed.; Marcel Dekker: New York, 2001, p. 69. (c) Schultz, N. E.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem.* **2005**, *109*, 4388. (d) Neese, F. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 3939.
28. Sholl, D.; Steckel, J. A. *Density Functional Theory: A Practical Introduction*; John Wiley & Sons, 2009, p. 256.
29. (a) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793. (b) Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2337.
30. Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
31. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University: New York, 1989.
32. Kohn, W.; Sham, L. *J. Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
33. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871.
34. Pérez, P.; Domingo, L. R.; Duque-Norena, M.; Chamorro, E. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2009**, *895*, 86.
35. (a) Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580. (b) Lane, J. R.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263.
36. Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625.