

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCCEN
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

Thèse
pour l'obtention du diplôme de Doctorat
en Chimie Physique
(Option: Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire)

Thème :

ETUDE THEORIQUE DES REACTIONS DE
CYCLOADDITION DIPOLAIRES-1,3

Présentée par :

M^{me} KAZI-TANI née BENCHOUK Wafaa

Soutenu publiquement le : 26/05/2011 devant le jury d'examen composé de :

Mr. Boufeldja TABTI	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Président
Mme Aicha DERDOUR	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Abdelghani KRALLAFA	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Abdelatif BOUYACOUB	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Bachir MOSTEFA-KARA	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Examineur
Mr. Sidi Mohamed MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Rapporteur

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEM
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

Thèse
pour l'obtention du diplôme de Doctorat
en Chimie Physique
(Option: *Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire*)

Thème :

**ETUDE THEORIQUE DES REACTIONS DE
CYCLOADDITION DIPOLAIRES-1,3**

Présentée par :

M^{me} KAZI-TANI née BENCHOUK Wafaa

Soutenu publiquement le : 26/05/2010 devant le jury d'examen composé de :

Mr. Boufeldja TABTI	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Président
Mme Aicha DERDOUR	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Abdelghani KRALLAFA	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Abdelatif BOUYACOUB	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Bachir MOSTEFA-KARA	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Examineur
Mr. Sidi Mohamed MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaïd de Tlemcen	Rapporteur

A la mémoire du défunt Benhabib Réda

A mes très chers parents

A mes beaux-parents

A mes grands-parents

A mon mari et à ma fille

A mon frère et à ma sœur

A mes oncles et à mes tantes

A mes collègues de laboratoire

A mes amies

A tous ceux qui me sont chers

◦◦◦ REMERCIEMENTS ◦◦◦

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au laboratoire de la Post-Graduation de Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire (Département de Chimie Faculté des Sciences, Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen) dirigé par Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur S.M. MEKELLECHE pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique.

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

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Madame A. DERDOUR et à Monsieur A. KRALAFFA, Professeurs à l'Université d'Oran Es-Senia et à Monsieur A. BOUYACOUB, Professeur à l'Université d'Oran Es-Senia pour l'honneur qu'ils nous a fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury. Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur B. MOSTEFA KARA, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger notre travail.

Mes vifs et sincères remerciements vont également aux Professeurs Luis R. Domingo et M. Aurell (Université de Valence, Espagne) et au Professeur Bernard Silvi (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France) pour leur aide précieuse dans la mise en œuvre de cette thèse et pour l'intérêt qui ont donné à ce travail.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les collègues de l'équipe «Spectroscopie, réactivité et modélisation moléculaire» du laboratoire de recherche «Spectrochimie et pharmacologie Structurale» et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

The real world is very complex. A complete description is therefore also very complicated. Only by imposing a series of often quite stringent limitations and approximations can a problem be reduced in complexity so that it may be analysed in some detail, for example by calculations.

A chemical reaction in the laboratory may involve perhaps 10^{20} molecules surrounded by 10^{24} solvent molecules, in contact with a glass surface and interacting with gasses (N_2 , O_2 , CO_2 , H_2O , etc.) in the atmosphere. The whole system will be exposed to a flux of photons of different frequency (light) and a magnetic field (from the earth), and possibly also a temperature gradient from external heating. The dynamics of all the particles (nuclei and electrons) is determined by relativistic quantum mechanics, and the interaction between particles is governed by quantum electrodynamics. In principle the gravitational and strong (nuclear) forces should also be considered. For chemical reactions in biological systems, the number of different chemical components will be large, involving different ions and assemblies of molecules behaving intermediately between solution and solid state (e.g. lipids in cell walls).

F. Jensen

(Introduction to Computational Chemistry, p. 400)

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
Références.....	6
 CHAPITRE I : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES	
Introduction	8
I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	9
I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree	9
I.1.2. Méthode de Hartree-Fock	10
I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	10
I.2. Méthodes Post-SCF	11
I.2.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)	11
I.2.2. Méthode de Möller-Plesset MP2	12
I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	14
I.3.1. Fondements de la théorie DFT	14
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham	15
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA.....	18
I.3.4. Méthode $X\alpha$	19
I.3.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA	19
I.3.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	19
I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	21
I.3.8. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham.....	21
I.4. Bases d'orbitales atomiques	22
I.5. Traitement de la solvatation.....	25
I.6. Analyse topologique de la fonction ELF.....	29
Références du chapitre I	32
 CHAPITRE II : APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE	
Introduction	34
II.1. Surface d'énergie potentielle SEP.....	35
II.1.1. Cinétique chimique.....	35
II.1.2. Surface d'énergie potentielle associée a une réaction chimique.....	38

II.1.3. Théorie de l'état de transition.....	42
II.1.4. Exploration de la surface d'énergie potentielle.....	46
II.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO	54
II.3. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.....	56
II.3.1. Indices globaux dérivant de la DFT.....	56
a) Potentiel chimique électronique.....	57
b) Dureté globale et mollesse globale.....	57
c) Indice d'électrophilie globale.....	58
d) Indice de nucléophilie globale.....	58
II.3.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	59
a) Indices de Fukui.....	60
b) Mollesse locale.....	61
c) Electrophilie locale.....	61
d) Nucléophilie locale.....	62
II.3.3. Modèle polaire.....	62
Références du chapitre II.....	63

CHAPITRE III : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. APPLICATION I: Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle

1. Introduction	69
2. Méthodologie des calculs	70
3. Résultats et discussion	71
3.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs	71
3.2 Analyse de la SEP et prédiction du mécanisme réactionnel.....	71
3.3 Prédiction de la régiosélectivité en utilisant le modèle polaire.....	74
4. Conclusion.....	75
Références de l'application I.....	76

III.2. APPLICATION II: Analyse théorique de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle

1. Introduction.....	78
2. Méthodologie des calculs.....	80
3. Résultats et discussions.....	80
3.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs.....	80
3.2 Prédiction de la régiosélectivité.....	82
3.2.1 Calcul des énergies d'activation.....	82
3.2.2 Utilisation des indices de réactivité basés sur la DFT.....	84
4. Conclusion.....	87
Références de l'application II.....	88

III.3. APPLICATION III: Compréhension du rôle du catalyseur `acide de Lewis ATPH` sur la cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-Benzylideneaniline avec l'acroléine

1. Introduction.....	90
2. Méthodologie des calculs.....	92
3. Résultats et discussion.....	93
3.1. Analyse basée sur l'électrophilie globale.....	93
3.2. Choix du modèle simplifié du catalyseur ATPH.....	94
3.3. Analyse basée sur les indices locaux de réactivité.....	94
3.4. Étude de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyde et l'acroléine en phase gazeuse.....	95
3.5. Étude de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyde et l'acroléine en présence de solvant CH ₂ Cl ₂	99
3.6. Étude de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyde et le complexe acroléine-AlCl ₃ en en phase gazeuse.....	99
3.7. Étude de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyde 1 et le complexe acroléine-AlCl ₃ en en présence de solvant CH ₂ Cl ₂	106
4. Conclusions.....	107
Références de l'application III.....	109

III.4. APPLICATION IV: Compréhension de la régiosélectivité et la chémosélectivité d'une cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures de carbonyles de Padwa avec les α -méthylène cétones

1. Introduction.....	110
2. Méthodologie des calculs.....	114
3. Résultats et discussion.....	115
3.1. Etude de la réaction CD13 en phase gazeuse.....	115
3.2. Etude de la réaction CD13 en présence de solvant CH ₂ Cl ₂	118
3.3. Analyse structurale des états de transition.....	120
3.4. Analyse IRC de l'état de transition favorisé.....	123
3.5. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF).....	125
3.6. Analyse des indices globaux et locaux de la réactivité.....	129
4. Conclusions.....	131
Références de l'application IV.....	133
 III.5. APPLICATION V: Compréhension des effets cinétique de solvants sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde de benzonitrile	
1. Introduction.....	135
2. Méthodologie des calculs.....	139
3. Résultats et discussion.....	140
3.1 Étude mécanistique de la réaction CD13 en phase gazeuse.....	140
3.2 L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF).....	141
3.3 Effet cinétique de solvants sur la réaction CD13	146
3.4 Effet cinétique de H ₂ O sur la réaction CD13	151
.....	
4. Conclusions.....	152
Références de l'application V.....	153
CONCLUSION GENERALE.....	155

LISTE DES ABREVIATIONS

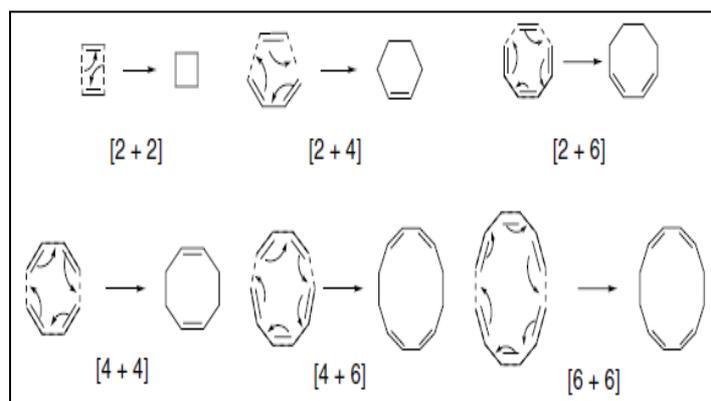
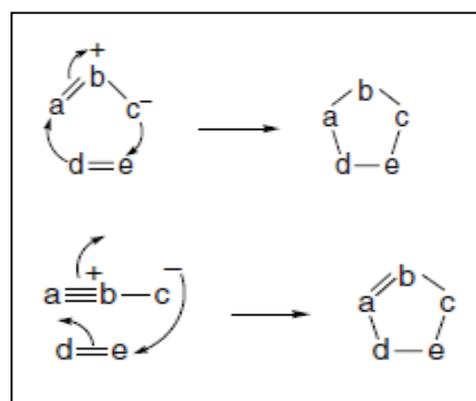
CD13	Cycloaddition dipolaire-1,3
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital Configuration
CI	interaction
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian
GTO	Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MP3	Moller-Plesset order 3
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
SCF	Self Consistent Field
STO	Slater Type Orbital
SEP	Surface d'énergie potentielle
TS	Transition State
TST	Transition State Theory
ELF	Electron Localization Function
NBO	Natural Bond Orbitals
NPA	Natural Population Analysis
BO	Bond Order
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
PCM	Polarized Continuum Model
MWC	Mass-weighted Cartesian coordinates
TC	Transfert de Charge
MC	Molecular complex
IN	Intermédiaire
HP	half-path
DM	Dipole moment

DZM	Diazométhane
AM	Acrylate de méthyle
AV	Acétate de vinyle
AL	Acide de Lewis
CA	Cycloadduit
CY	Ylure de carbonyle
ATPH	Aluminium tris (2,6-diphenylphenoxide)
α -MK	α -méthylène cétone
BNO	Benzonitrile N-oxyde
Cp	Cyclopentène
DCM	dichlorométhane

INTRODUCTION GENERALE

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industrielle dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels ...etc [1-4]. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cycloadditions.

Les réactions de cycloaddition impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle (*schéma 1.a*). Elles peuvent être caractérisées en précisant le nombre d'électrons π concernés pour chaque espèce [2].

*Schéma 1.a**Schéma 1.b*

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (CD13) (*schéma 1.b*) est l'une des principales méthodes de synthèse organique utilisée pour construire les cycles et les hétérocycles à 5 chaînons [5,6]. Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre [7], les β -lactames [8], les aminoacides [9], les alcaloïdes [10] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique, herbicides,...) [11].

La chimie de la réaction de CD13 a beaucoup évolué lorsqu'une grande variété de dipôles-1,3 a été découverte [12]. Un dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 [4]. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de *cycloaddition dipolaire-1,3*. Les molécules aptes à effectuer une CD13 sont les dipôles-1,3. L'autre réactif, dipolarophile, est généralement soit un alcène ou un alcyne. Les réactions CD13 sont influencées par plusieurs facteurs comme les substituants [13], la polarité du solvant [13,14], la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis [1, 14a, 15] ou les catalyseurs enzymatiques [16].

Les théories quantiques [17] de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les chimiosélectivités, les stéréosélectivités et les régiosélectivités expérimentales. Une réaction CD13 est dite chimiosélective si elle conduit majoritairement à un produit qui affecte une liaison (ou un groupement fonctionnel) du substrat parmi plusieurs liaisons possibles. La notion de stéréosélectivité intervient lorsqu'un substrat organique réagit en donnant deux produits stéréoisomères. Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit majoritairement à l'un des stéréoisomères. Une réaction est régiosélective si elle affecte majoritairement une position donnée du substrat parmi plusieurs positions possibles [1,2].

La réaction des dipôles-1,3 avec les alcènes et les alcynes impliquent $4e \pi$ pour le dipôle et $2e \pi$ pour le dipolarophile. Le mécanisme des réactions de CD13 a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs [18] et théoriciens [19]. Néanmoins, deux cas de figure peuvent se présenter en général :

- i) Le mécanisme correspondant à une réaction à quatre centres. C'est le cas d'une cycloaddition concertée synchrone (même vitesse).
- ii) Le mécanisme correspondant à une réaction à deux centres suivie d'une fermeture de cycle. Trois possibilités peuvent se présenter :
 - a- Un mécanisme concerté en une seule étape caractérisé par la formation simultanée et asynchrone (vitesses différentes) de deux liaisons σ .
 - b- Un mécanisme concerté en une seule étape (*one-step*) et en deux phases (*two-stage*) caractérisé par la formation de la première liaison σ suivie par la fermeture du cycle sans passage par un intermédiaire stable.
 - c- Un mécanisme en deux étapes (*stepwise*) passant par un intermédiaire diradicalaire ou zwitterionique stable.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes post SCF de type CI et MP2, méthodes DFT). Une description succincte des bases d'orbitales atomiques est présentée dans le même chapitre. Le traitement théorique de la solvation et une brève description de l'analyse topologique ELF sont également présentés dans ce même chapitre.
- Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité, à savoir, la théorie de l'état de transition TST, la théorie FMO et la théorie de la DFT conceptuelle.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus pour les cinq applications concernant l'étude théorique des réactions CD13.

Application 1. Cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle afin de comprendre théoriquement le mécanisme et la régiosélectivité expérimentale [W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 862 (2008) 1-6].

Application 2. Cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle afin de mettre en évidence l'effet de substituant porté par le dipolarophile sur la régiosélectivité de la cycloaddition [W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 852 (2008) 46-53].

Application 3. Cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-benzylideneaniline avec l'acroléine afin de comprendre le rôle du catalyseur 'acide de Lewis ATPH' sur le mécanisme réactionnel et sur l'inversion de la régiosélectivité [L.R. Domingo, W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *Tetrahedron* 63 (2007) 4464 – 4471].

Application 4. Cycloaddition dipolaire-1,3 d'un ylure de carbonyle de Padwa avec α -méthylène cétone afin de mettre en évidence la stéré/régio/chimiosélectivité observées expérimentalement [W. Benchouk, S.M. Mekelleche, M.J. Aurell, L.R. Domingo, *Tetrahedron* 65 (2009) 4644-4651].

Application 5. Cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde benzonitrile avec cyclopentène afin de mettre en évidence l'effet du solvant sur la cinétique de la cycloaddition et l'importance de la liaison hydrogène dans la modeste accélération de cette réaction CD13 [W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell and L.R. Domingo, *Journal of Physical Organic Chemistry (Wiley)*, 2010, in press].

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

Pour mener notre étude théorique, nous avons utilisé la méthode B3LYP [20] qui est l'une des méthodes DFT les plus réussites. Le choix de cette méthode se trouve justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique, d'une part, et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation comme CI (*Configuration Interaction*) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2).

Références:

- [1] F. A. Carey, R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007.
- [2] R. Bruckner, «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», Elsevier, 2002
- [3] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [4] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 863.
- [5] A. Padwa, «1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1», John Wiley, New York, 1984.
- [6] (a) K. B. G. «Torsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis»; VCH, Weinheim, 1998.
(b) G. Bentabet, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, 1,3-Dipolar Cycloadditions of Aldehydes or Imines with Carbonyl Ylides Generated from Epoxides: Classical Heating and Microwave Irradiation, 2007.
(c) G. Bentabet, A. Derdour, J. Hamelin, *Journal de la Société Algérienne de Chimie*, 16 (2006)
(d) A. Derdour, F. Texier, *can. J. chem*, 63, (1985).
- [7] P. De Shong, J.M. Leginus, S.W. Lander, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 574.
- [8] T. Kametani, S.D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1 (1988) 1598.
- [9] R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron*, 43 (1987) 4051.
- [10] (a) J. Tufariello, *J. Acc. Chem. Res.*, 11 (1979) 369;
(b) S.A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazeer, *Tetrahedron*, 44 (1988) 5911;
(c) A. Hall, K. P. Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, *Synlett*, (1997) 123;
(d) A. Goti, V. Fedi, L. Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, *Synlett*, (1997) 577.
- [11] (a) A. R. Katritzky, «In Comprehensive Heterocyclic Chemistry», Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984;
(b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem Abstr*, 125 (1996) 300995;
(c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F. McCann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, *Chem Abstr*, 124 (1996) 202246;
(d) N. I. Gusar, L. I. Gulko, N. R. Gorodetskova, B. M. Klebanov, *Chem Abstr.*, 122 (1995) 290766 ;
(e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, *IL FARMACO*, (1995) 50.
- [12] F.A. Cary, R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry»: DeBoeck Université, Paris, 1997.
- [13] (a) Y. Hu and K. N. Houk, *Tetrahedron*, 56 (2000) 8239;
(b) L. R. Domingo., *Eur. J. Org. Chem.*, (2000) 2265.
- [14] (a) J. W. Wijnen, «Cycloadditions in Aqueous Media», Ph.D. thesis, University of Groningen, 1997;
(b) Y. I. K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64 (1991) 3079;
(c) R. Huisgen, L. Fisera, H. Giera, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 9671;
(d) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, 52 (1980) 2283;
(e) P.K. Kadaba, *Synthesis*, (1973) 71.
- [15] (a) D.P. Curran, B.H. Kim, H.P. Piyasena, R. J. Loncharich, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 2137;

- (c) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 3213;
(d) G. Desimoni, G. Faita, A. Mortoni, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 2001;
(e) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, and K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 5483;
(f) L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.*, (2000) 2265;
(g) J. Marcus, J. Brussee, and A. van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.*, (1998) 2513;
(h) S. Kanemasa, N. Ueno, and M. Shirahase, *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 657;
- [16] (a) S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35 (1996) 289;
(b) H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1995) 1321;
(c) K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi, *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 5959;
- [17] (a) H. Eyring, M. Polanyi, *Z. Phys. Chem.*, 12 (1931) 279;
(b) H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 3 (1935) 107;
(c) I. Fleming, «*Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*», J. Wiley & Sons, New York., 1975.
(d) R. G. Pearson, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 734.
- [18] (a) M. R. Gholami, A. H. Yangheh, *Int. J. Chem. Kinet.*, 33 (2001) 118;
(b) K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron.*, 56 (2000) 4261.
- [19] (a) M. P. Pekasky, W. L. Jorgensen, *Faraday Discuss.*, 110 (1998) 379;
(b) L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.*, (2000) 2265;
(c) Y. Hu, K. N. Houk, *Tetrahedron*, 56 (2000) 8239;
(d) F. Mendez, J. Tamariz, P. Geerlings, *J. Phys. Chem. A*, 102 (1998) 6292;
(e) A. Rastelli, R. Gandolfi, M. S. Amade, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 7425;
(f) R. Huisgen, *Pure & Appl. Chem.*, 52 (1980) 2283;
(g) M. J. Goldstein, G. L. Thayerjr, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 1933;
(h) M. J. S. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 5771;
(i) K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, 28 (1995) 81;
(g) L. R. Domingo, *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 3211;
(k) S. Berski, J. Andres, B. Silvi, L. R. Domingo, *J. Phys. Chem. A*, 110 (2006) 13939.
- [20] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648;
(b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.

CHAPITRE I

METHODES DE CALCULS
QUANTO-CHIMIQUES

Introduction

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

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

ψ : sont les fonctions propres de H

E : sont les valeurs propres de H

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

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

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

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

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

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

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

I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique $\sum_j e^2 / r_{ij}$ qui exprime la répulsion instantanée entre l'électron i et les autres électrons $j \neq i$ par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron i de la forme $U(i)$. Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques:

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

1.1.2. Méthode de Hartree-Fock

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

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

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

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

Φ est une orbitale moléculaire monoélectronique. α et β sont les fonctions de spin.

1.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

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

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

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

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [6]:

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

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

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

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

I.2. Méthodes Post-SCF

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

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

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

La méthode CI [7,8], utilise une combinaison linéaire de déterminants de Slater pour décrire l'état fondamental. Cette combinaison représente les différentes excitations d'un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales moléculaires vides

$$\Psi = \sum_k^A C_k \Phi_k \quad (11)$$

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

Remarque :

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

$$\sum_k^A C_k (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \quad (12)$$

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

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

$$H = H^0 + \lambda V \quad (13)$$

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

$$H^0 = \sum_i F(i) = \sum_i \left\{ h^c(i) + \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \right\} \quad (14)$$

λV est la perturbation (λ est un paramètre qui varie entre 0 et 1) définie par :

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j|i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \quad (15)$$

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

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (16)$$

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

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

$$E_{HF} = E_0^0 + E_0^1 \quad (18)$$

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

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

$$E_{MP2} = E_n^{HF} + E_n^2 \quad (19)$$

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

Où :

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

$$- \iint \phi_r(1) \phi_s(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_u(1) \phi_t(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (20)$$

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

La fonction d'onde électronique de n électrons dépend de $3n$ coordonnées d'espace et de n coordonnées de spin. L'opérateur hamiltonien est constitué de termes mono et biélectroniques, par conséquent, l'énergie moléculaire est développée en terme d'intégrales introduisant 6 coordonnées d'espace. En d'autres termes, la fonction d'onde électronique devient de plus en plus complexe avec l'augmentation du nombre d'électrons, ceci a inspiré la recherche de fonctions qui mettent en jeu moins de variables que la fonction d'onde.

Remarque :

Dans les méthodes décrites précédemment (HF, CI et MP2), un système à n électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de $4n$ variables ($3n$ variables d'espace et n variables de spin). De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps de

calcul et en mémoire CPU, en particulier pour des systèmes de grandes tailles. L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est 'la densité électronique' $\rho(x,y,z)$ qui ne dépend de 3 variables seulement.

I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

I.3.1. Fondement de la théorie DFT :

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

- **1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn :**

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

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

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (21)$$

avec
$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (22)$$

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

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

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

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (23)$$

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

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (24)$$

avec

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (25)$$

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

$$E_0[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (26)$$

$$\text{avec} \quad F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (27)$$

La fonctionnelle $F[\rho_0]$ est inconnue

- **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn :**

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

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (28)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

1.3.2 Méthode de Kohn et Sham :

Le théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [13]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissants.

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

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (29)$$

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

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (30)$$

avec
$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (31)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (32)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

- **Terme d'échange-corrélation**

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants)

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (33)$$

et
$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (34)$$

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

$$\begin{aligned} E_v[\rho] = & \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] \\ & + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \end{aligned} \quad (35)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (36)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (37)$$

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

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique ρ_0 à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (38)$$

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

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - 1/2 \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (39)$$

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

$$\left[-1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (40)$$

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

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (41)$$

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

1.3.3 Approximation de la densité locale LDA :

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

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (42)$$

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

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (43)$$

$$\text{avec } \varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (44)$$

$$\text{donc } E_x^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (45)$$

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

1.3.4 Fonctionnelles E_x et E_c

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

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (46)$$

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

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \rangle \quad (47)$$

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

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (48)$$

1.3.5 Méthode $X\alpha$:

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

$$E_{xc} \approx E_x^{X\alpha} = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (49)$$

α est un paramètre ajustable, compris entre 2/3 et 1.

1.3.6 Approximation de la densité de spin locale LSDA :

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

$$E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (50)$$

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

1.3.7 Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :

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

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad (51)$$

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

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

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (52)$$

Terme d'échange :

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

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{4/3} \chi_\sigma^2}{1 + 6b\chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (53)$$

avec

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

$$\sinh^{-1} x = \ln[x + (x^2 + 1)^{1/2}] \quad (54)$$

et

$$E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{6}{\pi} \right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (55)$$

Terme de corrélation:

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

$$E_c^{GGA} = E_c^{LYP} \quad (56)$$

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

Remarque :

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G*

indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G*.

1.3.8 Fonctionnelle hybride B3LYP :

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

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (57)$$

E_x^{exact} est donnée par l'équation (47).

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

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

1.3.9 Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham :

Etape 1 : La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham (eq. 40). On note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham θ_i^{KS} sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques χ_r :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (58)$$

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

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \varepsilon_i^{KS} S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (59)$$

Etape 2 : Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité ρ donnée par la formule (38).

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

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

I.4. Bases d'orbitales atomiques :

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

La première étape qui précède le déclenchement de ce processus consiste à calculer toutes les intégrales moléculaires mono et biélectroniques sur une base d'orbitales atomiques (OA). Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [26] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (60)$$

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

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

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [27].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (61)$$

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

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

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

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

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs *ab initio* [28]. Cela peut être justifié par le fait que « *Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C* ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

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

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

Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau ($r \rightarrow \infty$), la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau ($r \rightarrow 0$) est assez mauvaise. Pour cette raison,

plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées. Ces dernières diffèrent par le nombre des fonctions contractées et les coefficients de contraction. On appelle une fonction gaussienne contractée (CGTO) une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTOs) :

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (62)$$

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

La base **3-21G** est une *Split Valence-Double Zeta* (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

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

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisante, même si les exposants sont réoptimisés. En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de **polarisation**. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires,...etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la

déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, ..., etc. Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique l plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions **diffuses**, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (*). Par exemple la base **6-31+G*** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G*** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [29,30]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [31]. Pour cette raison, la recherche d'une base plus fiable et plus pratique reste toujours un centre d'intérêt de première importance des chimistes théoriciens, et on assiste ces dernières années à un retour, même s'il est un peu timide, vers les orbitales de Slater de qualité supérieure à celle des GTOs [32]. On note également que plusieurs programmes moléculaires utilisant les STOs commencent à faire leur apparition. A titre d'exemple, nous citons les programmes ALCHEMY [31], STOP [33] et ADF (*Amsterdam Functional Theory*) [34].

I.5. Traitement de la solvation

Dans tout ce qui a été décrit jusqu'à présent, l'énergie et la structure électronique d'un système moléculaire sont déterminées dans le vide puisqu'aucune interaction autre

qu'interne au système n'a été prise en compte. Or dans la réalité, les molécules sont rarement isolées mais plutôt en interaction avec des molécules de solvant ou autres avec lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie. En particulier, la nature du solvant, cela a pu être observé expérimentalement à maintes reprises, peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. En d'autres termes, la solvation peut modifier de façon considérable la topologie de la surface d'énergie potentielle. Pour tenir compte de la présence d'un solvant, deux stratégies peuvent être adoptées : soit des molécules de solvant sont explicitement incluses dans le système moléculaire à modéliser, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique [35,36]. Dans ce dernier cas, différents modèles ont été élaborés.

I.5.1. Généralités sur les modèles de solvation par un continuum diélectrique

Ces modèles modélisent tous la solvation de la même façon :

1. Une cavité est créée dans un continuum diélectrique.
2. Le système moléculaire à solvater est placé dans cette cavité.

De cette façon, l'enthalpie libre de solvation peut s'écrire comme la somme de trois termes :

$$\Delta G_{solvation} = \Delta G_{cavité} + \Delta G_{dispersion/répulsion} + \Delta G_{électrostatique} \quad (63)$$

où $\Delta G_{cavité}$ est la variation d'enthalpie libre due à la formation de la cavité en 1.

$\Delta G_{dispersion/répulsion}$ est la variation d'enthalpie libre due à l'établissement d'interactions de dispersion et de répulsion entre le continuum et le système en 2. Enfin $\Delta G_{électrostatique}$ traduit le fait que la distribution de charges du système polarise le continuum, ce qui a tendance en retour à produire une stabilisation électrostatique du système.

La façon dont est définie la cavité et dont est calculée la contribution électrostatique donne lieu à différentes classes de modèles. Ainsi on trouve des modèles où la cavité a une

forme géométrique simple (sphérique ou ellipsoïdale) et d'autres ou elle a une forme semblable à celle du système moléculaire. Quant à la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation elle peut être calculée à partir de la distribution de charges du système dans le vide ou à partir de la distribution de charges dans le solvant.

I.5.2. Quelques modèles particuliers

I.5.2.1. Les modèles SCRF

L'origine de la contribution électrostatique à l'enthalpie libre de solvation vient de ce que les moments électriques dans le système induisent des charges dans le solvant qui modifient à leur tour les moments électriques du système. Pour pouvoir décrire correctement la distribution de charges dans le système solvato, il est donc nécessaire de procéder par itération à partir de la distribution de charges dans le vide. Les méthodes basées sur ce schéma sont appelées les méthodes SCRF pour *Self-Consistent Reaction Field*. Dans ces méthodes, la fonction d'onde électronique du système est déterminée à partir d'un hamiltonien électronique modifié par addition d'un terme électrostatique ϕ_σ dû à la présence de charges surfaciques $\sigma_s(\vec{r}_s)$ à l'interface entre le système et le solvant.

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}_0 + \phi_\sigma \quad (64)$$

$$\text{avec } \phi_\sigma(\vec{r}) = \int \frac{\sigma_s(\vec{r}_s)}{|\vec{r} - \vec{r}_s|} d\vec{r}_s \quad (65)$$

où \hat{H}_0 est l'hamiltonien électronique dans le vide.

Les charges surfaciques sont déterminées à partir du potentiel électrostatique, qui est lui-même déterminé à partir de densité électronique du système selon l'équation de Poisson.

$$4\pi\epsilon\sigma(\vec{r}_s) = (\epsilon - 1)\nabla\phi(\vec{r}_s) \quad (66)$$

L'hamiltonien dépend donc de ses fonctions propres, d'où une résolution par itération. Selon la façon dont est construite la cavité, différents types de modèles SCRF sont définis. Lorsqu'elle est construite comme l'union de sphères centrées sur les atomes du système,

avec pour rayons les rayons de Van der Waals de ces derniers, on obtient le modèle SCRF PCM [37] (PCM pour *Polarized Continuum Model*). C'est celui qui a été utilisé dans ce travail. Alternativement, la cavité peut être définie à partir d'une isodensité électronique. Selon la méthode dont cette dernière est déterminée, on obtient le modèle SCRF IPCM [38] (IPCM pour *Isodensity Polarized Continuum Model*) ou le modèle SCRF SCIPCM (*SCIPCM pour Self-Consistent Polarized Continuum Model*).

I.5.2.2. Les modèles PCM

Le modèle Polarisé Continu de Tomasi (PCM) définit la cavité comme une union d'une série de sphères atomiques assemblées. L'effet de polarisation continu du solvant est représenté numériquement : Il est calculé par une intégration numérique plutôt que par une approximation analytique utilisée dans le modèle Onsager.

Le modèle isodensité PCM (IPCM) définit la cavité comme une surface d'isodensité de la molécule. Cette isodensité est déterminé par un processus itératif dans lequel un cycle SCF est effectué et convergé en utilisant cette cavité isodensité. La résultante est alors utilisée pour calculer une nouvelle surface isodensité et le cycle est répété jusqu'à ce que la forme de cavité ne change plus sur le résultat du SCF. Une surface isodensité est une forme très naturelle, elle correspond à la forme réactive de la molécule (plutôt d'être une forme plus simple, prédéterminée comme une sphère ou un jeu de sphères qui se répètent). Une cavité définie comme une isosurface et la densité électronique est nécessairement couplé. SCI-PCM représente ainsi l'accouplement plein (complet) entre la cavité et la densité électronique et inclut des termes d'accouplement cela des négligences d'IPCM.

I.6 Analyse topologique de la fonction *ELF*

Développée par B. Silvi et A. Savin [39], l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique *ELF* propose une base rigoureuse à la notion de liaison chimique [40]. Depuis quelques années, l'analyse topologique *ELF* est largement utilisée en chimie que se soit pour la description de la liaison chimique [41] ou en réactivité [42].

I.6.1 Attracteurs de la fonction *ELF*

Les attracteurs *ELF* identifient les domaines de répulsion de Pauli minimale, c'est à dire un maximum pour la fonction *ELF*, ce qui localise les zones d'appariement électronique dans l'espace. Ainsi, l'espace moléculaire est partagé en différents domaines caractérisés par un bassin. Les attracteurs sont la plupart du temps ponctuels mais une symétrie moléculaire appartenant à un groupe continu engendre une déformation de ces attracteurs. Ainsi, pour les molécules linéaires, tout attracteur en dehors de l'axe moléculaire sera déformé suivant un tore centré sur l'axe. Ce type d'attracteur est logiquement dit torique. Pour les atomes, les attracteurs sont des sphères concentriques centrées autour du noyau. Ils caractérisent les diverses couches atomiques exceptées pour la couche K où l'attracteur est ponctuel.

Les bassins se répartissent en bassins de cœur (ceux qui contiennent les noyaux) et les bassins de valence [43]. Un bassin est protoné s'il englobe un atome d'hydrogène. Un bassin de valence est connecté à un cœur si, d'une part les deux attracteurs sont limités par une séparatrice commune et, d'autre part, si le domaine qui entoure l'attracteur de cœur entoure aussi celui de valence. D'autre part, les bassins de valence sont répartis selon leur connectivité à un attracteur de cœur défini par un **ordre synaptique** [44]. Par exemple un bassin *disynaptique* est un bassin de valence connecté à deux attracteurs de cœur. Le [tableau 1](#) présente la nomenclature des bassins suivant l'ordre synaptique.

Tableau 1: Classification des bassins de valences selon leur ordre synaptique

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

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

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

Un code couleur est assigné à chaque point de la fonction *ELF* suivant le bassin auquel ce point est attribué (tableau 2).

Tableau 2: Code couleur selon l'ordre synaptique des bassins

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

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

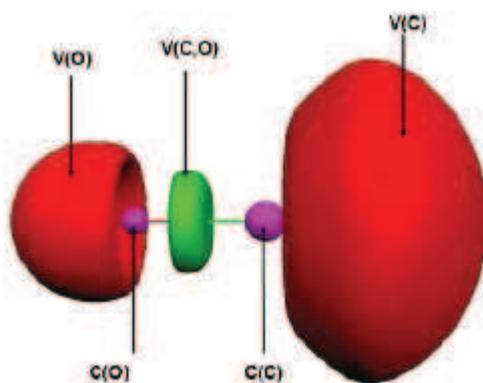


Figure 1 : Domaine de localisation de la molécule de CO

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

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

Références du chapitre I :

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, 76 (1926) 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 84 (1927) 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire*, Edition Mir, Moscou, 1982.
- [4] V. Fock, *Z. Physik.*, 61 (1930)126.
- [5] J. C Slater, *Phys. Rev.*, 34 (1929) 1293; 38 (1931) 38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23 (1951) 69.
- [7] I. Shavitt, « *Methods of Electronic Structure Theory* », H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, 1977, 189.
- [8] A. Jugl, « *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique* », 1978.
- [9] C. Moller et M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 618.
- [10] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994.
- [11] (a) R. G. Parr and W. Yang «*Density Functional Theory*», Oxford University Press, 1989;
(b) L. J. Bartolotti and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 187;
(c) St-Amant. *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 217;
(d) T. Ziegler. *Chem. Rev.*, 91 (1991) 651;
(e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko. *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 5383.
- [12] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136 (1964) B846.
- [13] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 140 (1965) A1133.
- [14] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- [15] F. Jensen « *Introduction to Computational Chemistry* », John Wiley & Sons, 1999.
- [16] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 81 (1951) 385.
- [17] A. D. Becke, *Phys. Rev.*, B, 38 (1988) 3098.
- [18] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [19] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [20] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding I.," *Theo. Chem. Act.*, in prep. 1998.
- [21] I. Komaromi, S. Dapprich, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding II.," *Theo. Chem. Act.*, in prep. 1998.
- [22] S. Humbel, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, 105 (1996) 1959.
- [23] F. Maseras and K. Morokuma, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1170.
- [24] T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, "A Test of the New "Integrated MO + MM" (IMOMM) Method for the Conformational Energy of Ethane and n-Butane," *Journal of Quantum Chemistry*, 60 (1996) 1101.
- [25] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 19357.
- [26] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 36 (1930) 57.
- [27] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, A200 (1950) 542.
- [28] E. Clementi, Ed., «*Modern Techniques in Computational Chemistry*», MOTTECC™ 89, (ESCOM, Leiden), 1989.
- [29] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.*, 42 (1965) 1293.

- [30] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 55 (1971) 716.
- [31] M. Yoshimine, B. H. Lengsfeld, P. S. Bagus, McLean, and B. Liu, *Alchemy II*(IBM, Inc., 1990) from MOTECC-90.
- [32] S. M. Mekelleche, Thèse de doctorat d'état, Université de Tlemcen, 2000.
- [33] A. Bouferguène, M. Fares, and p. E. Hoggan, *Int. J. Quant. Chem.*, 57 (1996) 810.
- [34] E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders, «in *New challenges in Computational Quantum Chemistry*», (Ed Bagus, Groningen, 1994, 93.
- [35] B. Roux, T. Simonson, «Implicit solvent models», *Biophys. Chem.*, 78 (1999) 1-20.
- [36] J. Tomasi, M. Persico, «Molecular interactions in solution: On overview of methods based on continuous distributions of the solvent», *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027-2094.
- [37] (a) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, et J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, 255 (1996) 327-335 ;
(b) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032-3041 ;
(c) V. Barone, M. Cossi, et J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3210-3221 ;
(d) M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci et J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, 286 (1998) 253-260;
(e) V. Barone, M. Cossi, et J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 19 (1998) 404-417 ;
(f) V. Barone et M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, 102 (1998) 1995.
- [38] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, et M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 16098-16104.
- [39] B. Silvi and A. Savin. *Nature*, 371 (1994) 683.
- [40] A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, and H. G. von Schnering. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 409.
- [41] (a) M. E. Alikhani, Y. Bouteiller, and B. Silvi. *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 16092;
(b) M. Catalayud, J. Andrés, A. Beltrán, and B. Silvi. *Theor Chem Acc*, 105 (2001) 299;
(c) R. Choukroun, B. Donnadiou, J-S. Zhao, P. Cassoux, C. Lepetit, and B. Silvi. in *Organometallics*, 19 (2000) 1901;
(d) S. Noury, F. Colonna, and B. Silvi. *J. Mol. Struct.*, 59 (1998) 450;
(e) R. Llusar, A. Beltrán, J. Andrés S. Noury, and B. Silvi. *J. Comput. Chem.*, 20 (1999) 1517;
(f) A. Beltrán, J. Andrés, S. Noury, and B. Silvi. *J. Phys. Chem. A*, 103 (1999) 3078;
(g) D. B. Chesnut and L. J. Bartolotti. *Chem. Phys.*, 257 (2000) 175;
(h) J. A. Dobado, J. Molina, R. Uggla, and M. R. Sundberg. *Inorg. Chem.*, 39 (2000) 2831.
- [42] (a) F. Fuster and B. Silvi. *Chem. Phys.*, 252 (2000) 279;
(b) F. Fuster, B. Silvi, S. Berski, and Z. Latajka. *J. Mol. Struct.*, 555 (2000) 75.
- [43] U. Häussermann, S. Wengert, and R. Nesper. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 2069;
- [44] B. Silvi. *J. Mol. Struct.*, 614 (2002) 3.

CHAPITRE II

APPROCHES THEORIQUES DE LA
REACTIVITE CHIMIQUE

Introduction

Si la chimie est la science qui traite de la construction, la transformation et des propriétés des molécules, la chimie théorique [1] combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique pour étudier les processus d'intérêt chimique. Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par quelques paramètres, que les chimistes déduisent de leurs expérience et leurs intuition et les utiliser pour prédire la réactivité chimique [2].

Actuellement, la chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique [3,4] à l'aide de plusieurs théories. Les prédictions théoriques sont souvent basées sur :

- Le calcul des charges atomiques
- Le calcul des énergies et des structures des états de transition
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions
- La prédiction des chemins réactionnels.
- etc.

Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories :

- 1- Les méthodes statiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isolé.
- 2- Les méthodes dynamiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

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

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

II. 1. Surface d'énergie potentielle SEP

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

II.1.1 Cinétique chimique

Parmi les réactions chimiques, il est usuel de distinguer les réactions dites « élémentaires » qui permettent de transformer réactifs en produits sans passage par un intermédiaire réactionnel, des réactions dites « complexes » qui correspondent à la coexistence de plusieurs étapes élémentaires [7,8]. La façon dont ces dernières s'organisent entre elles détermine alors ce que l'on appelle le *mécanisme réactionnel*. La détermination de ce dernier constitue un véritable défi pour les chimistes, qu'ils abordent le problème du point de vue expérimental ou théorique. Ce n'est d'ailleurs souvent qu'en croisant résultats expérimentaux et résultats théoriques qu'il est possible de proposer un modèle acceptable au déroulement d'une réaction chimique.

II.1.1.1 Vitesse d'une réaction chimique

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

a) Loi de vitesse d'une réaction élémentaire

Les lois de vitesse des réactions élémentaires sont simples. Ce sont des réactions ordonnées, avec un ordre partiel par rapport à chaque réactif égal à son coefficient stœchiométrique, de sorte que l'ordre global est donné par la molécularité de la réaction. Ceci signifie que pour une réaction chimique élémentaire schématisée par l'équation (1), la vitesse de réaction s'écrit selon l'équation (2) :



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

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

b) Une réaction élémentaire équilibrée

Considérons l'équilibre pour la réaction élémentaire suivante :



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II.1.1.2 Loi empirique d'Arrhénius

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

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

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

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

la possibilité de construire la «*surface d'énergie potentielle*» associée à la réaction chimique étudiée.

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

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

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

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

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

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

II.1.2.1 Coordonnées internes

La géométrie d'une molécule non-linéaire avec N noyaux est définie par $3N-6$ coordonnées nucléaires indépendantes $q_1, q_2, \dots, q_{3N-6}$ et son énergie électronique U est une fonction de ces coordonnées [13]. Le nombre 6 est soustrait du nombre total de coordonnées nucléaires, trois degrés de liberté de translation et trois degrés de liberté de rotation ne changent pas l'énergie U . Par exemple, une molécule diatomique a seulement

deux degrés de liberté de rotation, les angles θ et ϕ donc l'énergie U est en fonction d'une seule variable, la distance internucléaire R .

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

Le calcul de U pour un arrangement particulier des noyaux est appelé un calcul single point (*single-point calculation*), puisqu'il donne un point sur la SEP moléculaire [13]. Une grande molécule peut avoir beaucoup de minimums sur sa SEP.

II.1.2.2 Points caractéristiques d'une surface d'énergie potentielle

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

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

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

II.1.2.3 Exemple d'un SEP de butane

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

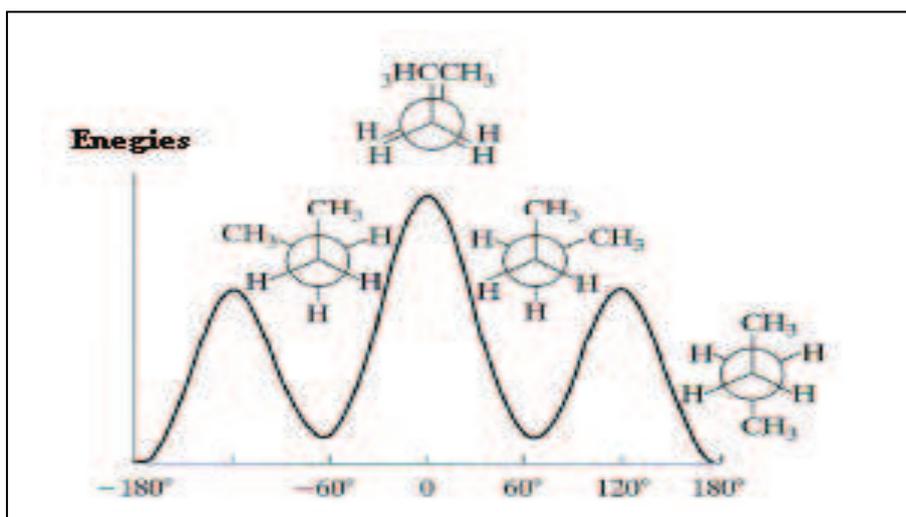


Figure 1. Énergie électronique (incluant la répulsion nucléaire) pour $CH_3CH_2CH_2CH_3$ en fonction de l'angle dièdre CCCC.

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

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

Il existe une infinité de chemins sur la surface d'énergie potentielle permettant de relier le point représentatif du ou des réactif(s) et le point représentatif du ou des produit(s). Tous sont appelés « **chemins de réaction** » et leurs abscisses curvilignes correspondent à autant de « **coordonnées de réaction** ». Selon les barrières d'énergie à

franchir, le fait que le système suive tel ou tel chemin est plus ou moins probable. Bien que dans la réalité toutes les molécules de réactifs se transformant en produits ne le fassent pas obligatoirement en suivant le même chemin, on recherche les « chemins d'énergie minimum », définis comme ceux le long desquels chaque géométrie correspond à un minimum d'énergie selon toutes les coordonnées autres que la coordonnée de réaction.

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

II.1.2.5 Etat de transition

Les maxima d'énergie potentielle selon les chemins d'énergie minimum correspondent en réalité à des points de selle d'ordre 1 de la surface d'énergie potentielle. Ils correspondent à un maximum d'énergie potentielle selon la coordonnée de réaction, et à un minimum d'énergie selon les $3N-7$ autres coordonnées. On les appelle « **états de transition** ». Ils jouent un rôle particulier au regard d'une théorie qui sera développée plus tard.

Les surfaces d'énergie potentielle peuvent être construites par les méthodes de chimie quantique. On comprend aisément que si l'on est capable de construire complètement la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, il sera possible de déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable. C'est en quelque sorte ce que proposent les méthodes dites de « dynamique ab initio ». Cependant, ce sont des méthodes très coûteuses en temps de calculs, et dans certains cas, il est possible d'obtenir des informations sur la vitesse d'un mécanisme réactionnel en ne calculant que certains points bien particuliers de la surface d'énergie potentielle. On parle alors de méthodes statiques. Ces dernières sont basées sur la théorie de l'état de transition développée au début du XX^{ème} siècle de façon simultanée par H. Eyring et par M. G. Evans et M. Polanyi [14,15,16].

II.1.3 Théorie de l'état de transition

II.1.3.1 Introduction

La théorie de l'état de transition est la plus importante et fructueuse théorie à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique [14]. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (*transition state theory*), d'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme *la théorie du complexe activé*, la théorie de vitesse absolue et *TST classique* [15,16].

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

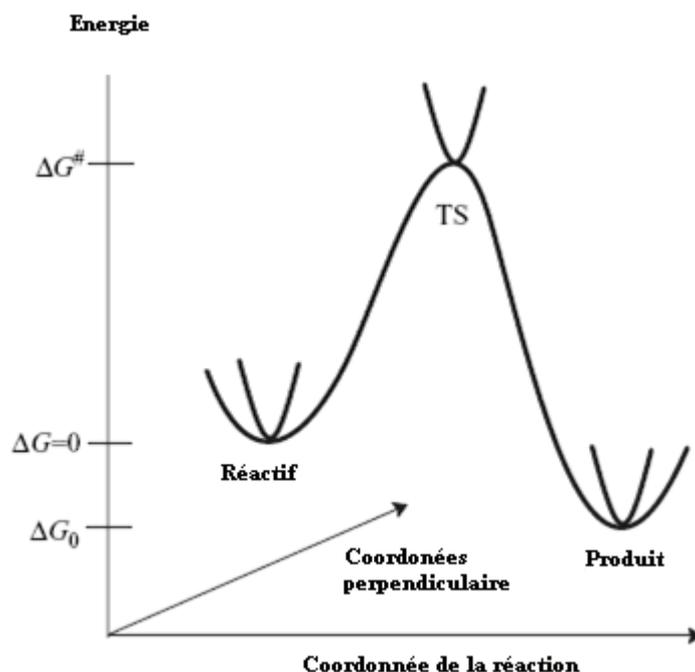


Figure 2. Illustration schématique du chemin de la réaction

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

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses [18,19,20]:

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

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

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

k_B : constante de Boltzmann,

h : constante de Planck,

R : constante des gaz parfaits,

T : température,

ΔS^\ddagger : entropie libre d'activation

ΔH^\ddagger : enthalpie d'activation

ΔG^\ddagger : enthalpie libre d'activation

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

Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les

paramètres thermodynamiques du ou des réactif(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

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

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

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

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

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

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

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

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

Considérant la réaction élémentaire suivante:



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

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

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



La vitesse pour cette réaction peut s'écrire comme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II.1.4 Exploration de la surface d'énergie potentielle

II.1.4.1 Identification des points stationnaires

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

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

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

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

II.1.4.2 Calcul des fréquences

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

a) *Coordonnées vibrationnelles normales*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Par conséquent, l'équation (28) est d'abord transformée aux coordonnées massives-pondérées par une matrice \mathbf{G} contenant la racine carrée inverse des masses atomiques (on note que les masses atomique, non nucléaire, sont utilisées, suivant l'approximation de Born-Oppenheimer que les électrons suivent les noyaux).

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

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

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

On pose la matrice G comme suit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$$v_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\varepsilon_i} \quad (42)$$

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

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

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

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

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

b) *Fréquences vibrationnelle moléculaire*

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

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

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

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

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

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

Où ν_k est la **fréquence vibrationnel harmonique** pour le k^{iem} mode normal et chaque nombre quantique vibrationnel ν_k possède des valeurs possibles 0, 1, 2,..., indépendant des valeurs des nombres quantiques vibrationnel.

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

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

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

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

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

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

\vec{x} : coordonnées nucléaires pondérées en masse

S : longueur du chemin

T : gradient normalisé (négatif).

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

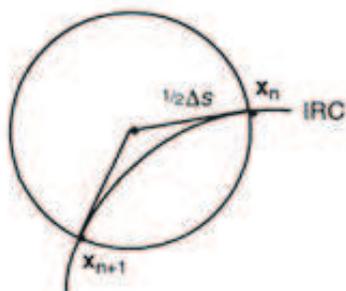


Figure 3. Illustration de la méthode d'optimisation contrainte de Gonzales-Schlegel pour suivre un IRC

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

II. 2. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO

II.2.1. Principe de la théorie FMO

La théorie des orbitales frontières (FMO) est basée sur l'approche de Coulson, et de Longuett-Higgins [24]. En utilisant la théorie de perturbation, Klopman [25] et Salem [26] ont donné une équation déterminant ainsi l'énergie gagnée ou perdue lors de l'interaction entre deux molécules. Elle s'écrit comme:

$$\Delta E = \underbrace{-\sum (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{1^{er} \text{ terme}} + \underbrace{\sum \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{2^{eme} \text{ terme}} + \underbrace{\sum_r^{occ} \sum_s^{unocc} - \sum_r^{unocc} \sum_s^{occ} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{3^{eme} \text{ terme}} \quad (46)$$

tel que :

q_a , q_b : populations électroniques des orbitales a et b respectivement.

β et S : intégrales de résonance et de recouvrement.

Q_k et Q_l : charges totales des atomes k et l.

ϵ : constante diélectrique locale.

R_{kl} : distance entre l'atome k et l'atome l ($k < l$).

c_{ra} et c_{sb} : coefficients des orbitales atomiques a et b dans l'orbitale moléculaire r et s respectivement ($s \neq r$ et $a \neq b$).

E_r et E_s : énergies des orbitales moléculaires r et s respectivement.

- Le premier terme est le terme de répulsion lors de l'interaction entre les orbitales occupées de la première molécule avec les orbitales occupées de la deuxième molécule.
- Le deuxième terme représente simplement la répulsion ou l'attraction coulombienne. Ce terme est évidemment important lorsque les ions ou molécules polaires réagissent ensemble.
- Le troisième terme représente l'interaction entre toutes les orbitales occupées avec toutes les orbitales virtuelles, c'est la perturbation du second ordre et l'interaction la plus importante correspond au écart $E_r - E_s$ minimal, et à partir de ce terme on peut déduire que l'interaction entre la HOMO et la LUMO correspond à la plus faible

valeur de $E_r - E_s$ et par conséquent une grande contribution du troisième terme pour l'équation (46).

D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalière, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ;

- la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule;
- la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule.

Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

II.2.2. Approximations de la théorie FMO

La théorie FMO est basée sur les approximations suivantes :

- 1- Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
- 2- Toutes les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- 3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.
- 5- La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions bimoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.

II.3. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

II.3.1. 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 :

$$v(r) + \frac{\delta F_{Hk}}{\delta \rho} = \mu \quad (47)$$

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

F_{Hk} : fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [27].

a) *Potentiel chimique électronique*

Selon Parr [28], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le **potentiel chimique** électronique μ . Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (48)$$

b) *Dureté globale et mollesse globale*

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

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (49)$$

μ : potentiel chimique,

$\rho(r)$: 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) est définie comme la dureté (*hardness*) globale η du système [29] avec la quantité S étant la mollesse (*softness*) globale du système.

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad (50)$$

Remarque :

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ et $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ comme suit [28,29]:

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (51)$$

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

(52)

c) Indice d'électrophilie globale

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [30-32]. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant peut s'écrire :

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

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

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

La variation d'énergie devient

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

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

de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

d) Indice de nucléophilie globale

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [33] 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 [34]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al. [35].ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [35] :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (54)$$

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

II.3.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le principe HSAB appliqué dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S 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 [36,37].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [38-40] 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 mollesses locales.

a) *Indices de Fukui*

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 [41] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} \quad (55)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [42]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (56)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (57)$$

$q_k(N)$ 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 [43], pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

b) Molleses locales

La mollesse locale s_k est définie par [44] :

$$s_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (58)$$

Les molleses locales condensées S_k^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_k^\pm et de la mollesse globale S :

$$s_k^- = S [q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \quad (59)$$

$$s_k^+ = S [q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (60)$$

c) Electrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [45]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de fukui électrophilique f_k^+ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (61)$$

$$\text{Avec } \sum \omega_k = \omega$$

d) Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k [46]; défini comme le produit de l'indice de nucléophilie globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \quad (62)$$

$$\text{Avec } N = \sum N_k \quad (63)$$

II.3.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [46], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de 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.

Références du chapitre II :

- [1] F. Jansen, «Introduction to Computational Chemistry», J. Wiley and sons, Inc., New York, 1999.
- [2] W. Yang, R.G. Parr, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 (1985) 6723.
- [3] H. Chermette. J. Comp. Chem., 20 (1999) 129.
- [4] F. De Proft, P. Geerlings. Chem. Rev., 101 (2001) 1451.
- [5] R. Marcelin, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., 158 (1914) 116.
- [6] R. Marcelin, These intitulee « Contributions a la cinetique physico-chimique », Gauthier-Villars, Paris, 1914.
- [7] IUPAC, “Glossary of terms used in physical organic chemistry”, Pure & Appl. Chem., 66 (1994) 1077-1184.
- [8] IUPAC, “A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics”, Pure & Appl. Chem., 68(1996) 149-192.
- [9] J. H. van't Hoff, « Etudes de dynamique chimique », F. Muller and Company, Amsterdam, 1884.
- [10] J. J. Hood, Phil. Mag., 6 (1878) 371.
- [11] J. J. Hood, Phil. Mag., 20 (1885) 323.
- [12] S. Arrhenius, Z. Phys. Chem., 4 (1889) 226, “Selected Readings in Chemical Kinetics”, M. H. Back, K. J. Laidler, Eds. Pergamon: Oxford, (1967) 31-35.
- [13] I. N. Levine, Quantum Chemistry, Fifth Edition, Prentice-Hall, (2000).
- [14] H. Eyring, “The Activated Complex in Chemical Reactions”, J. Chem. Phys., 3 (1935) 107.
- [15] M. G. Evans et M. Polanyi, “Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution”, Trans. Faraday Soc., 31 (1935) 875.
- [16] H. Eyring, “The Activated Complex and the Absolute Rate Of Chemical Reactions”, Chem. Rev., 17 (1935) 65-77.
- [17] (a) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, first Edition, Wiley, (1999);
(b) F. Jensen; Introduction to Computational Chemistry, Second Edition, Wiley, (2007).
- [18] D. G. Truhlar, B. C. Garrett et S. J. Klippenstein, “Current status of Transition-State Theory”, J. Phys. Chem. 100 (1996) 12771.
- [19] E. Wigner, “The transition state method”, Trans. Faraday Soc., 34 (1938) 29-41.
- [20] K. J. Laidler, “Theories of chemical reaction rates”, McGraw-Hill series in advanced chemistry, McGraw-Hill Inc., 1969
- [21] Carl S. Helrich, «Modern Thermodynamics with Statistical Mechanics», Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2009).
- [22] K. Fukui, “The path of chemical reactions – The IRC approach”, Acc. Chem. Res. 14 (1981) 363.
- [23] C. Gonzalez et H. B. Schlegel, “Reaction path following in mass-weighted internal coordinates”, J. Phys. Chem., 94 (1990) 5523-5527.
- [24] M. J. S. Dewar, J. Mol. Struct. (Theochem), 200 (1989) 301.
- [25] G. Klopman. J. Amer. Chem. Soc., 90 (1968) 223.
- [26] L. Salem. J. Amer. Chem. Soc., 90 (1968) 543.
- [27] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. J. Chem. Phys., 68 (1978) 3801.
- [28] R. G. Parr, W. Wang, Density Theory for atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [29] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 105 (1983) 7512.
- [30] R G. Parr, L V. Szentpaly, S Liu, J. Am. Chem. Soc., 121 (1999) 1922.
- [31] P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, Tetrahedron, 59 (2003) 3117.
- [32] L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez J. Phys. Chem., A106 (2002) 952.

- [33] L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.
- [34] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 73 (2008) 4615.
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, 865 (2008) 68.
- [35] L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.*, 895 (2009) 86.
- [36] R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 1827.
- [37] R. G. Pearson, «Hard and Soft Acids and Bases». Dowden. Hutchinson et Ross:Stroudenburg, PA, (1973).
- [38] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 1793.
- [39] P. Geerlings, F. De Proft, *Int. J. Mol. Sci.*, 3 (2002) 276.
- [40] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, 3 (2002) 310.
- [41] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4049.
- [42] W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 5708.
- [43] P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, 98 (1994) 9143
- [44] W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82 (1985) 6723.
- [45] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417 ;
(b) P. Perez, L.R. Domingo, A.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117 ;
(c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*”, Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, 2007; Vol. 19, pp 139.
- [46] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.*, 7 (2009) 3576.

CHAPITRE III

APPLICATIONS, RESULTATS ET
DISCUSSIONS

Introduction

L'histoire des dipôles-1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique. Cinq ans plus tard, son étudiant Buchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α,β -insaturés et il décrivit pour la première fois la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. En 1893, il suggéra le produit de la réaction de méthyle diazoacétate avec l'acrylate de méthyle qui est le 1-pyrazoline. Cinq ans après, les nitrones et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann, Werner et Buss.

La chimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 a beaucoup évolué et une grande variété de dipôles-1,3 a été découverte. Cependant, l'utilisation des dipôles – autres que l'ozone et le diazo- a été largement effectuée en synthèse organique après la découverte de l'ester diazoacétique. L'application générale des dipôles-1,3 en chimie organique a été établie en premier lieu par Huisgen en 1960. Houk et al. ont également contribué à la compréhension et la prédiction de la réactivité et de la régiosélectivité des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3. Actuellement, le contrôle de la stéréochimie, de la régio, diastéro et énantiosélectivité est pour ce type de réactions en plein développement.

Les dipôles possèdent quatre électrons π répartis sur 3 atomes voisins. Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 (figure 1). C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation *réaction de cycloaddition dipolaire-1,3*. La figure 1 présente la structure d'un dipôle-1,3 définie comme a-b-c qui subit une réaction de cycloaddition avec une dipolarophile.

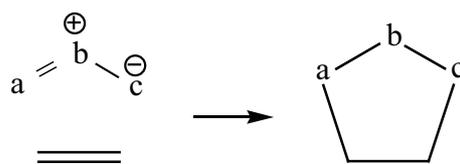
**(A) Type anion allyle****(B) Type propargyle-allényle**

Figure 1 : Structure de résonance des dipôles-1,3.

Les dipôles-1,3 peuvent être divisés en deux types :

- type anion allyle
- type anion propargyle-allényle

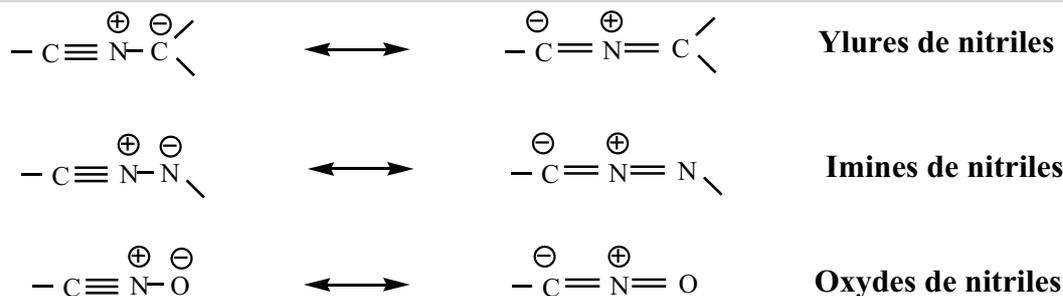
❖ **Type anion allyle** : Ce type est caractérisé par 4 e⁻ dans trois orbitales p_z parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle-1,3 est coudé et l'atome centrale b peut être soit l'azote N, l'oxygène O ou le soufre S ([figure 1A](#)).

❖ **Type anion propargyle-allényle** : Ce type possède une orbitale π localisée dans un plan orthogonal à l'orbitale moléculaire de l'anion allényle. Cette orbitale n'est pas directement introduite dans la structure de résonance et dans les réactions des dipôles. Le type anion propargyle-allényle est de structure linéaire et l'atome central (b) est limité à l'azote N ([figure 1B](#)).

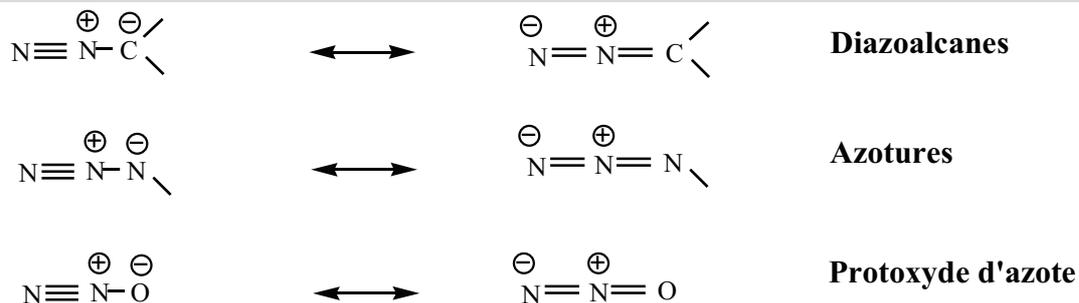
En fait, 12 dipôles de type anion allyle et 6 dipôles de type anion propargyle-allényle peuvent être obtenus. La représentation et la classification des dipôles-1,3 sont données dans le tableau suivant :

Type propargyle-allényle

Betaines nitriliums

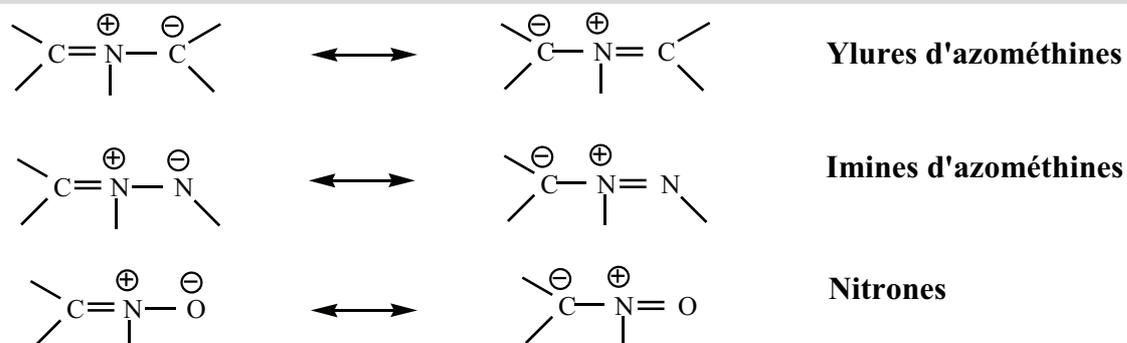


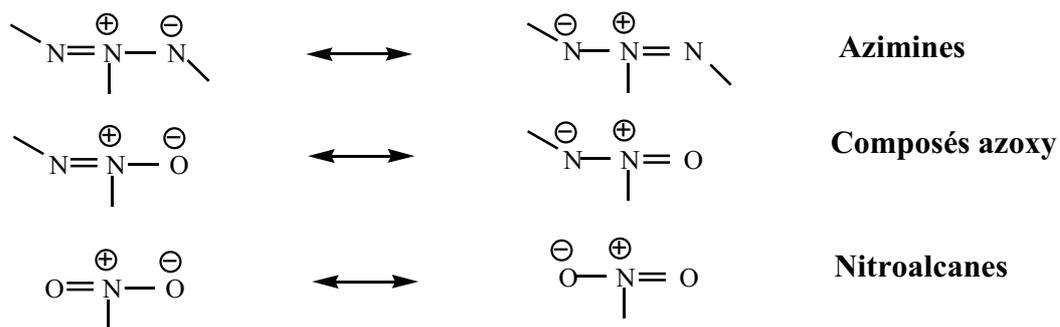
Betaines diazoniums



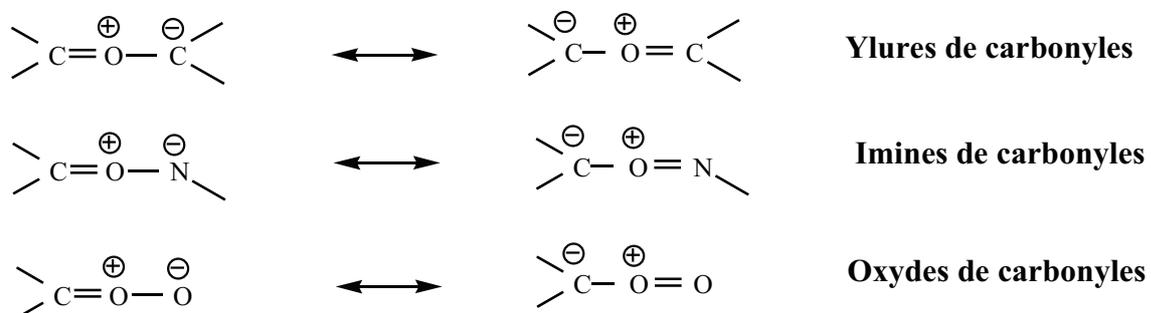
Type anion allyle

L'azote comme atome central





L'oxygène comme atome central



III.1. APPLICATION I :

Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle

APPLICATION I

Etude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle

Résumé

Le mécanisme et la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle ont été étudiés en utilisant diverses approches théoriques. L'analyse de la surface d'énergie potentielle et le calcul IRC montrent que cette cycloaddition suit un mécanisme concerté asynchrone. Le chemin de cyclisation favorisé et la régiosélectivité expérimentale de cette cycloaddition ont été rationalisés par le calcul des énergies d'activation des états de transition localisés et par les indices de réactivité dérivés de la DFT.

1. Introduction

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (CD13) de diazoalcane **1** avec les alcènes donne les 1-pyrazolines **2** [1,2] (Schéma 1).

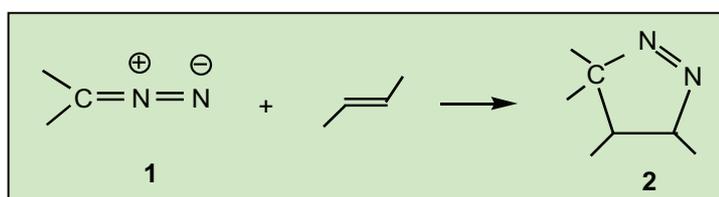


Schéma 1.

Walborsky était le premier à isoler l'intermédiaire pyrazolinique de la réaction CD13 d'un diazoalcane avec un alcène [3]. L'étude de la régiosélectivité des CD13 des diazoalcanes avec différents types d'alcènes a fait l'objet de plusieurs travaux expérimentaux [4] et théoriques [5]. Plusieurs travaux théoriques concernant les CD13 du DZM peuvent être également trouvés dans la littérature [6].

Le diazométhane (DZM) est un anion de type propargyle-allényle [7]. Ce composé est largement utilisé comme dipôle-1,3 dans les réactions CD13 avec les alcènes [8], les phosphaalcyne [9], les acides hydroxamiques [10], les carbonyles [8,11],...etc.

Expérimentalement [12], il a été constaté que la CD13 de (DZM) avec l'acrylate de méthyle (AM) conduit au régioisomère ortho **5** comme produit majoritaire (Schéma 2).

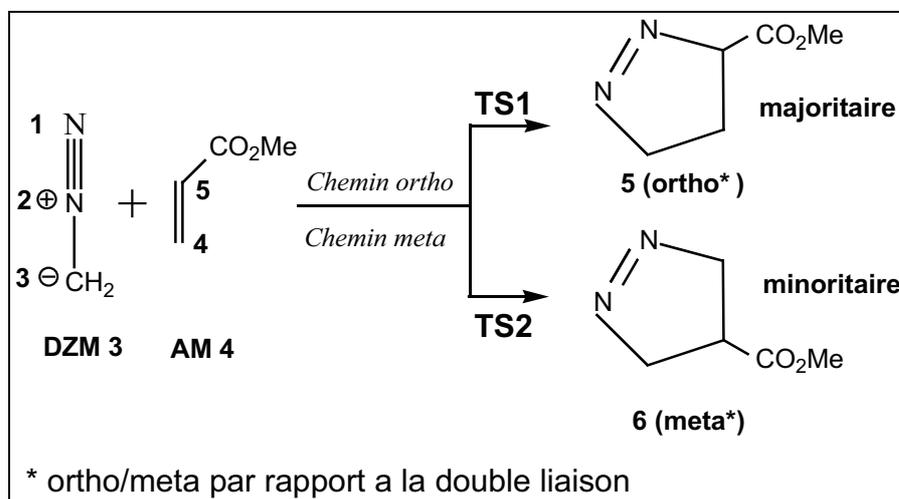


Schéma 2.

Dans ce qui suit, on se propose d'élaborer le mécanisme réactionnel et de rationaliser la régiosélectivité de cette cycloaddition par l'analyse de la surface d'énergie potentielle (SEP) et par les indices statiques de réactivité dérivant des concepts de la DFT.

2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) en utilisant le programme Gaussian 98W [13] en utilisant l'algorithme de Berny [14].
- Les populations électroniques atomiques et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant les analyse de population naturelle (NPA) [15] et électrostatiques MK (Merz-Singh-Kollman [16]) et CHelpG (Breneman et Wiberg [17]).
- Les états de transition, correspondants aux deux modes de cyclisation ortho et meta, ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- Le calcul IRC [18,19] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).

3. Résultats et discussion

3.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile des réactifs DZM et AM, nous avons calculé les potentiels chimiques électroniques, μ , et les indices d'électrophilie, ω , et les indices de nucléophilie, N , (Tableau 1). Ces quantités sont définies dans le chapitre 2 pages 61-62.

Tableau 1 : Energies HOMO et LUMO, 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 DZM et AM.

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
Dipôle-1,3 DZM	-0.22077	-0.04707	-0.13392	0.17370	1.40	3.11
Dipolarophile AM	-0.27190	-0.04523	-0.15857	0.22667	1.51	1.72

Le **tableau 1** montre que :

- ✓ Le potentiel chimique électronique du DZM (-0.13392 ua) est supérieur à celui du dipolarophile AM (-0.15857 ua) ; ce qui implique que le transfert d'électrons aura lieu de DZM vers AM.
- ✓ L'indice d'électrophilie du dipolarophile AM (1.51 eV) est supérieur à celui du DZM (1.40 eV). Par conséquent, dans cette CD13, le dipolarophile AM va se comporter comme électrophile alors que le dipôle-1,3 DZM va se comporter comme nucléophile. La faible différence d'électrophilites entre DZM et AM ($\Delta\omega=0.11$ eV) indique un faible caractère polaire de cette CD13 [20].

3.2 Analyse de la surface d'énergie potentielle et prédiction du mécanisme réactionnel

Dans le **tableau 2**, nous avons reporté les énergies des réactifs DZM et AM, des états de transition TS1 et TS2 et des cycloadduits **5** et **6**.

Tableau 2 : Energies totale B3LYP/6-31G(d) (E , en u.a.) et les énergies relatives (ΔE , (kcal/mol) pour les points stationnaires de la réaction CD13 entre DZM et AM.

	E	ΔE^*
DZM 3	-148.73926	
AM 4	-306.46662	
TS1	-455.19114	9.2
TS2	-455.18584	12.6
5	-455.25702	-32.1
6	-455.25881	-33.2

* par rapport aux réactifs

La surface d'énergie potentielle (SEP), correspondant aux deux modes de cyclisation ortho et meta, de la réaction CD13 entre le DZM et le AM est schématisé dans la [figure 1](#).

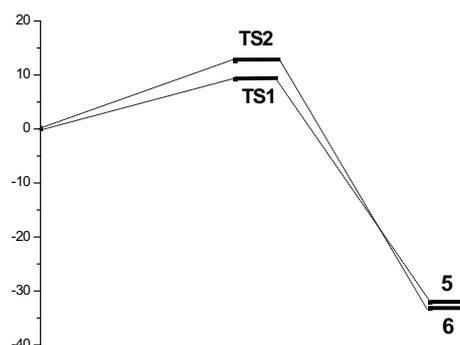


Figure 1. Profil énergétique en kcal/mol pour la réaction CD13 entre DZM et AM.

L'analyse de la SEP montre que :

- ✓ Le TS1 (chemin ortho) est situé à 3,4 kcal/mol au-dessous de TS2 (chemin meta). Les énergies d'activation correspondant aux deux modes de cyclisation sont: 9.2, pour l'ortho et 12.6 kcal/mol pour le meta ([Tableau 2](#)). Par conséquent, le régioisomère ortho est cinétiquement plus favorisé que le régioisomère meta.
- ✓ La formation des cycloadduits **5** et **6** est exothermique par 32,1 et 33,2 kcal/mol, respectivement. Le très faible écart d'énergie entre les cycloadduits **5** et **6** montre que ces deux regioisomères sont isoénergétiques.

Il est bien connu que le TS d'une CD13 peut être de structures diradicalaire [21]. Cette éventualité a été exclue en effectuant le calcul d'énergie du TS en utilisant le mot-clé STABLE, avec les deux méthodes RB3LYP/6-31G(d) (avec contrainte de spin) et UB3LYP/6-31G(d) (sans contrainte de spin). Dans les deux cas, la fonction d'onde était stable pour la perturbation considérée. Par conséquent, nous pouvons conclure l'inexistence de structure diradicalaire du TS.

La nature polaire de la cycloaddition peut être établie par le calcul du transfert de charge (CT) au TS. Le CT du DZM vers AM est de 0.17e pour TS1 et de 0.13e pour TS2. Les structures de TS1 (ortho) et TS2 (meta) sont présentés dans la figure 2.

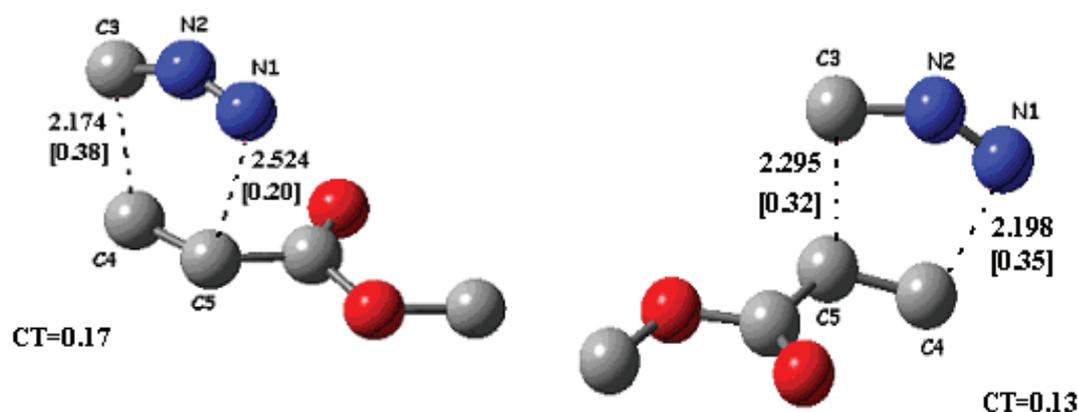


Figure 2. Structures B3LYP/6-31G (d) des TSs impliquées dans la réaction CD13 entre le DZM et AM. Les distances sont données en Å. Les ordres de liaisons sont donnés entre parenthèses. Le transfert des charges, CT est donné en e.

Les longueurs des liaisons formées N-C et C-C des deux TSs sont: 2,524 (N1-C5) et 2,174 (C3-C4) Å pour TS1 et 2,198 (N1-C4) et 2,295 (C3-C5) Å pour TS2. Les ordres de liaisons (BO) [22] appelés également indices de Wiberg ont été calculés avec le programme NBO 3.1 interfacé à Gaussian). Les BO des liaisons N-C et C-C des deux TSs sont: 0,20 (N1-C5) et 0,38 (C3-C4) pour TS1 et 0,35 (N1-C4) et 0,32 (C3-C5) pour TS2. Ces résultats indiquent que le processus ortho est plus asynchrone que le processus meta.

Pour le processus ortho, l'indice de synchronicité [23] est estimé à 0,64 indiquant que ce processus est légèrement asynchrone (34%).

Le calcul IRC a été effectué. Les courbes correspondants $E=f(RC)$ et $RMS= f(RC)$ sont données dans les figures 3a et 3b respectivement.

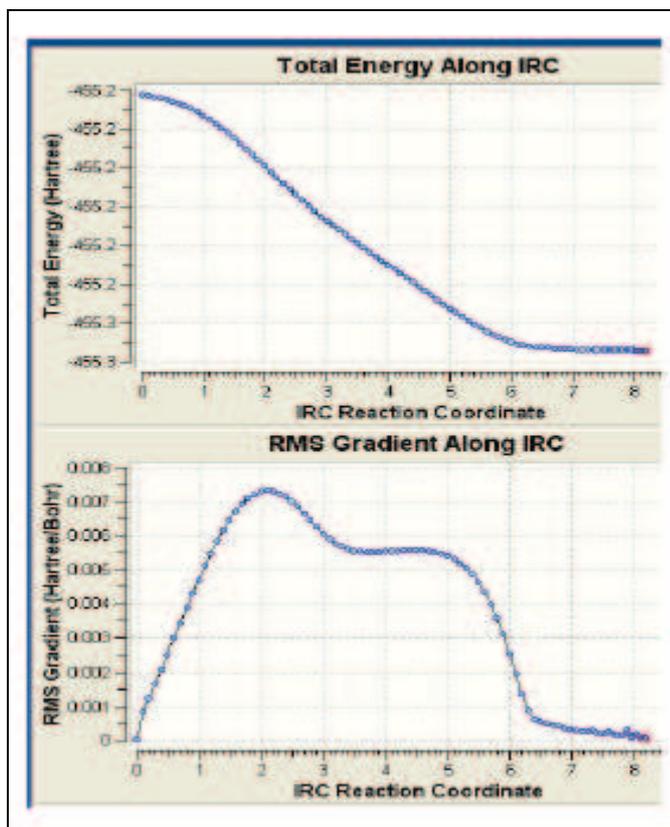


Figure 3. IRC pour la réaction CD13 du DZM avec AM.
(a) $E=f(RC)$. (b) $RMS= f(RC)$.

L'optimisation de la dernière structure obtenue dans la direction du produit nous à donné une structure de même énergie que le produit final 5.

3.3 Prédiction de la régiosélectivité en utilisant le modèle polaire

Selon le modèle polaire de Domingo [24], (voir Chap.2, pages 62) les indices statiques d'électrophilie locale ω_k et de nucléophilie locale N_k sont des descripteurs fiables pour la prédiction de l'interaction électrophilie-nucléophilie la plus favorisée pour la formation d'une liaison chimique entre deux atomes.

Les valeurs d'électrophilie locale ω_k pour les atomes C4 et C5 de AM et de la nucléophilie locale N_k pour les atomes N1 et C3 de DZM, calculées avec les analyses de population NPA, MK, et CHelpG sont reportés dans la figure 4. Les résultats montrent que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome C4 de AM (possédant la plus haute

valeur de ω_k) et l'atome C3 du DZM (possédant le plus haute valeur de N_k). Par conséquent, la régiosélectivité observée expérimentalement est correctement prédite par le modèle polaire de Domingo.

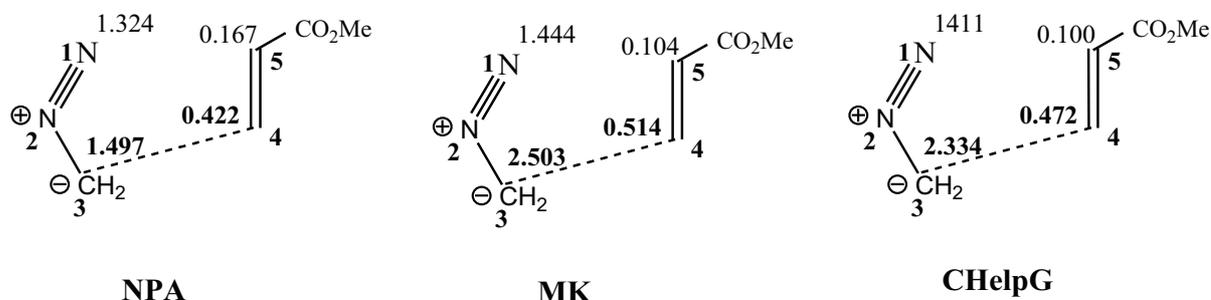


Figure 4. Nucléophilie locale, N_k pour DZM, et électrophilie locale, ω_k pour AM calculé avec les analyses de population NPA, MK, et CHelpG.

4. Conclusion

Le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction CD13 du DZM avec AM ont été étudiés en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP et le calcul IRC montrent que cette cycloaddition suit un mécanisme concerté asynchrone via le processus ortho en conformité avec les constatations expérimentales. La régiosélectivité expérimentale ortho a été également confirmée par les indices locaux de réactivité ω_k et N_k . La faible différence d'électrophilie entre les réactifs DZM et AM ($\Delta\omega = 0.11$ eV) et la faible valeur du transfert de charge au TS (CT = 0,17 e), indiquent la faible polarité de cette cycloaddition.

Références de l'application I:

- [1] F. A. Cary, R. J. Sundberg, «Advanced Organic Chemistry» :DeBoeck Université, Paris, 1997.
- [2] K. V. Gothelf et K. A. Jørgensen, Chem. Rev., 98 (1998) 863.
- [3] F. J. Impastato, L. Barash, H. M. Walborsky, J. Am. Chem. Soc., 81 (1959) 1514.
- [4] L. J. G. Ruano, A. Fraile, G. Gonzalez, M. R. Martin, F. R. Clemente, R. Gordillo, J. Org. Chem., 68 (2003) 6522.
- [5] L. T. Nguyen, F. De Proft, V. L. Dao, M. T. Nguyen, P. Geerlings., J. Phys. Org. Chem., 16 (2003) 615.
- [6] G. Bianchi, C. DeMicheli, R. Gandolfi, « The chemistry of double Bonded Functional Groups, part1, Supplement A.S. patzi»; Wiley-Interscience: New York, 1977.
- [7] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, Chem. Rev., 98 (1998) 863.
- [8] (a) G. M. L. Sana, L. A. Burke, M.T.Nguyen. «In Contribution to the Theoretical Study of Reaction Mechanisms in Theory of Chemical Reactions, » R. Daudel, A. Pullman, L. Salem, A. Veillard (eds), D. Reidel, Dozchecl Netherlands, 91 (1979) 1979.
- (b) J. March « Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structures ». Wiley:New York, 1992.
- (c) E. Muray, A. Alvarez-Larena, J.F. Piniella, V. Branchadell, R. M. Ortuno J. Org. Chem., 65 (2000) 388.
- (d) R. Sustmann, W. Sicking, M. Felderhoff, Tetrahedron., 46 (1990) 783.
- (e) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, Tetrahedron., 49 (1993) 8629.
- (f) M. Sana, G. Leroy, G. Dive, M. T. Nguyen, J. Mol. Struct., 6 (1982) 147.
- (g) A. Rastelli, R. Gandolfi, M. S. Amade, J. Org. Chem., 63 (1998) 7425.
- (h) V. Branchadell, E. Muray, A. Oliva, R. M. Ortuno, C. Rodriguez-Garcia, J. Phys. Chem. A., 102 (1998) 10106.
- (i) A. K. Chandra, A. Michalak, M.T. Nguyen, R.F. Nalewajski, J. Phys. Chem. A., 102 (1998) 10182.
- (j) J. J. Blavins, P.B. Karadakov, D. L. Cooper, J. Org. Chem., 66 (2001) 4285.
- [9] (a) A. K. Chandra, M. T. Nguyen, J. Phys. Chem. A., 102 (1998) 6181.
- (b) A. K. Chandra, M. T. Nguyen, J. Comput. Chem., 19 (1998) 195.
- [10] A. Leggio, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, J. Org. Chem., 66 (2001) 2246.
- [11] (a) R. Huisgen, A. Padwa, « In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry »; Wiley-Interscience: New York, 1984, 1-2.
- (b) R. Sustmann, W. Sicking, R. Huisgen, J. Org. Chem., 58 (1993) 82.
- (c) R.M. Ortuno, J. Ibarzo, A. A. Larena, J. F. Piniella, Tetrahedron Lett., (1996) 4059.
- (d) M. Diaz, V. Branchadell, A. Oliva, R.M. Ortuno, Tetrahedron., 51 (1995) 11841.
- (e) R. Saladino, L. Stasi, C. Crestini, R. Nicoletti, M. Botta, Tetrahedron., 53 (1997) 7045.
- [12] R. Huisgen, Angew. Chem. Internat. Edn. 2 (1963) 565.
- [13] M. J. Frisch et al., Gaussian 98 (Revision A.1), Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [14] (a) H.B. Schlegel, J. Comput. Chem. 3 (1982) 214;
- (b) H.B. Schlegel, Geometry Optimization on Potential Energy Surface, in: D.R. Yarkony (Ed.), Modern Electronic Structure Theory, World Scientific, Singapore, 1994.
- [15] A.E. Reed, F. Weinhold, J. Chem. Phys., 4066 (1983) 78.
- [16] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, J. Comp. Chem., 11 (1990) 43.
- [17] C.M. Breneman, K.B. Wiberg, J. Comp. Chem., 11 (1990) 361.
- [18] M. Head-Gordon, J.A. Pople, J. Chem. Phys., 89 (1988) 5777.
- [19] (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, J. Phys. Chem., 94 (1990) 5523;
- (b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, J. Chem. Phys., 95 (1991) 5853.

- [20] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **58** (2002) 4417;
(b) H. Chemouri, S.M. Mekelleche, *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, **5** (2006) 1–12.
- [21] L.F. Tietze, J. Fennen, H. Geibler, G. Schulz, E. Anders, *Liebigs Ann.* (1995) 1681.
- [22] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **24** (1968) 1083.
- [23] (a) A. Moyano, M.A. Pericas, E. Valenti, *J. Org. Chem.*, **54** (1989) 573;
(b) B. Lecea, A. Arrieta, G. Roa, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 9613;
(c) I. Morao, B. Lecea, F.P. Cossio, *J. Org. Chem.*, **62** (1997) 7033;
(d) F.P. Cossio, I. Morao, H. Jiao, P.V.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 6737.
- [24] L. R. Domingo,; Saez, J. A. *Org. Biomol. Chem.*, **7** (2009) 3576.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure: THEOCHEM

journal homepage: www.elsevier.com/locate/theochem

Theoretical study of the mechanism and regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane with methyl acrylate using theoretical approaches

W. Benchouk, S.M. Mekelleche*

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B.P. 119, Tlemcen 13000, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2007

Received in revised form 19 March 2008

Accepted 16 April 2008

Available online 6 May 2008

Keywords:

1,3-dipolar cycloadditions

Diazoalkane

Molecular mechanism

Regioselectivity

Reactivity indexes

ABSTRACT

In this work, the mechanism and regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane with methyl acrylate are studied using several quantum chemistry approaches. Potential energy surface analysis and IRC calculations show that this cycloaddition follows an asynchronous concerted mechanism through the ortho channel. The favored cyclization mode and the experimental regioselectivity of this cycloaddition are rationalized by both activation energy calculations, FMO model, and philicity indexes derived from density functional theory. The calculations are performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory and the obtained results are in agreement with experimental outcomes.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The 1,3-dipolar cycloadditions (13DC) are widely used for the preparation of five-membered heterocycles that are synthetically useful compounds [1] and also for the synthesis of complex natural products [2] and bioactive molecules [3]. High stereospecificity and stereoselectivity are the main reasons why these reactions are synthetically so useful in organic synthetic field [4].

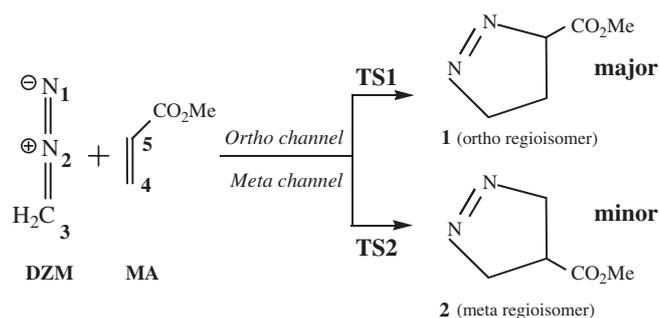
The qualitative frontier molecular theory (FMO), as first expressed by Fukui [5], continues to be utilized extensively by synthetic organic chemists to help them to predict the reactivity and selectivity of many organic reactions including 13DC and Diels-Alder (DA) cycloadditions [6]. A great amount of theoretical studies devoted to 13DC and DA cycloadditions, using the quantitative transition state theory, can be found in the literature [7]. In the two last decades, the popularity and success of density functional theory (DFT) has stimulated many groups to use the HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) principle, formulated with DFT, as a qualitative and quantitative treatment to predict reactivity based upon ground state properties (density) in a similar fashion to FMO theory [8]. Indeed, DFT-based reactivity descriptors, such as condensed Fukui functions [9], local softness [9], local hardness [8b,10], and philicity indexes [11] have proven their utility for the analysis of 13DC [12] and DA [13] reactions and other cycloaddi-

tions [14]. An excellent source that illustrates well the application of qualitative, conceptual and quantitative theories for 13DC and DA reactions is the recent review work of Ess et al. [15].

The 13DC reactions of diazomethane (DZM) have been the subject of several theoretical studies [16]. For instance, Sustmann and Sicking [16b] studied the regiochemistry in cycloadditions of diazomethane to thioformaldehyde and thioketenes and showed that ab initio calculations seem to be in better agreement with experiment than semiempirical results. Rastelli et al. [16c] demonstrated that the regiochemistry of the 13DC of diazomethane with ethane, propene, acrylonitrile, and methyl vinyl ether are correctly reproduced with Møller-Plesset and B3LYP methods. Muray et al. [16d] investigated theoretically the stereochemistry of diazomethane cycloadditions to several chiral electron-deficient olefins in order to establish the origin of the π -facial diastereoselection. Using the modern valence-bond theory, Blavins and Karadakov [16e] described the electronic mechanism for the gas-phase concerted 13DC of diazomethane to ethane through spin-coupled calculations at a sequence of geometries along the intrinsic reaction coordinate obtained at the MP2/6-31G(d) level of theory. Nguyen et al. [16f] studied the regiochemistry of 13DC of diazoalkanes, hydrazoic acid and nitrous oxide to some simple dipolarophiles using both B3LYP/6-311++G(d,p) and CCSD(T) methods.

Experimentally, it has been found that the cycloaddition of diazomethane (DZM) with methyl acrylate (MA) gives preferentially the ortho regioisomer **1** [17] (Scheme 1). In order to give a deeper insight to this 13DC reaction, PES (potential energy surface)

* Corresponding author. Tel.: +213 550 444 105; fax: +213 43 28 65 30.
E-mail address: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz (S.M. Mekelleche).



Scheme 1.

analysis and IRC (intrinsic reaction coordinate) calculations are combined with FMO and conceptual DFT theories for discussing the mechanism, the asynchronicity, and the regioselectivity of this cycloaddition.

2. Theoretical background

2.1. Global reactivity indexes

Popular qualitative chemical concepts such as electronegativity [9] (χ) and hardness [18,19] (η) have been provided with rigorous definitions within the purview of conceptual density functional theory [20,21]. Electronegativity is the negative of chemical potential defined [22] as follows for an N -electron system with total energy E and external potential $v(r)$,

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (1)$$

μ is the Lagrange multiplier associated with the normalization constraint of DFT [20,23]. Hardness (η) is defined [24] as the corresponding second derivative,

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

Softness (S) is the reciprocal of hardness; $S = 1/\eta$.

Using a finite difference method, working equations for the calculation of χ and η may be given as [20]:

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (3)$$

$$\eta = I - A \quad (4)$$

where I and A are the ionization potential and electron affinity, respectively.

If ϵ_{HOMO} and ϵ_{LUMO} are the energies of the highest occupied and lowest unoccupied molecular orbitals, respectively, then the above equations can be rewritten [25], using Koopmans' theorem [26], as

$$\chi = -\frac{\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}}{2} \quad (5)$$

$$\eta = \epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}} \quad (6)$$

The electrophilicity index as defined by Parr et al. [20] is given by

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (7)$$

This quantity can be considered as a measure of the electrophilic power of a system. It may be noted that a global nucleophilicity index would be superfluous because in comparison a system with lower electrophilicity will be more nucleophilic in character [27].

2.2. Philicity indexes

Local quantities such as Fukui function $f(r)$ and local softness $s(r)$ defined the reactivity/selectivity of a specific site in a molecule. The Fukui function is defined as the first derivative of the electronic density $\rho(r)$ of a system with respect to the number of electrons N at a constant external potential $v(r)$ [28]

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)}\right]_N \quad (8)$$

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, electrophilic and nucleophilic Fukui functions can be defined [29].

To describe site selectivity or reactivity of an atom in a molecule, it is necessary to condense the values of $f(r)$ around each atomic site into a single value that characterizes the atom in a molecule. This can be achieved by electronic population analysis. Thus, for an atom k in a molecule, depending upon the type of electron transfer, we have the following condensed Fukui function of the atom k ,

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (9a)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for electrophilic attack} \quad (9b)$$

$$f_k^0 = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for radical attack} \quad (9c)$$

where $\rho_k(N)$, $\rho_k(N-1)$ and $\rho_k(N+1)$ are the gross electronic populations of the site k in neutral, cationic, and anionic systems, respectively.

Considering the existence of a local electrophilicity index $\omega(\vec{r})$ that varies from point to point in an atom, molecule, ion, or solid, we may define it as follows [27]:

$$\omega = \int \omega(\vec{r}) d\vec{r} \quad (10)$$

Stemming from the normalization of the Fukui function [20], namely,

$$\int f(\vec{r}) d\vec{r} = 1 \quad (11)$$

The local electrophilicity index $\omega(\vec{r})$ can be obtained by the resolution of the identity given in Eq. (11), namely,

$$\omega = \omega \int f(\vec{r}) d\vec{r} = \int \omega f(\vec{r}) d\vec{r} = \int \omega(\vec{r}) d\vec{r} \quad (12)$$

where

$$\omega(\vec{r}) = \omega f(\vec{r}) \quad (13)$$

We note that $\omega(\vec{r})$ contains the information of both $f(\vec{r})$ and ω .

Three different types of $\omega(\vec{r})$ (henceforth, we call it local philicity index because it takes care of all types of reactions) can be readily defined as

$$\omega^\alpha(\vec{r}) = \omega f^\alpha(\vec{r}) \quad (14)$$

where again $\alpha = +, -, \text{ and } 0$ refer to nucleophilic, electrophilic, and radical attacks, respectively.

Related condensed-to-atom variants for the atomic site k can be written as

$$\omega_k^\alpha = \omega f_k^\alpha \quad (15)$$

An analysis of philicity ω_k^α provides the local information of a particular atomic site in a molecule being prone to electrophilic, nucleophilic, or radical attack. According to this model recently proposed by Chattaraj [27], during an electrophile–nucleophile interaction process, when two reactants approach each other from a large distance, they feel only the effect of the global electrophilicity of each other and not its local counterpart. The molecule with the larger ω value will act as an electrophile, and the other will be-

have as the nucleophile. The preferred interaction will be through the most electrophilic site of the former and the most nucleophilic site of the latter. The atom with the largest local electrophilicity value in the electrophile may not necessarily have this value larger than that of the nucleophile, especially when there is more than one active electro(nucleo)philic site present in a molecule.

2.3. The synchronicity index of the cycloaddition S_y

The synchronicity index of the cycloaddition (S_y) is estimated by the formula [30]

$$S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{|\delta\beta_i - \delta\beta_{av}|}{\delta\beta_{av}}}{2n - 2} \quad (16)$$

where n is the number of bonds directly involved in the reaction, and $\delta\beta_i$ is the relative variation of the Wiberg bond indices for the i th bond in the TS, which is calculated by the formula:

$$\delta\beta_i = \frac{\beta_i^{TS} - \beta_i^R}{\beta_i^P - \beta_i^R} \quad (17)$$

Here, superscript indices P, R, and TS correspond to the product, reactants, and transition state.

The average variation $\delta\beta_{av}$ is determined by the formula:

$$\delta\beta_{av} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \delta\beta_i \quad (18)$$

Thus, S_y is unity for fully synchronous processes and zero for fully asynchronous processes.

3. Computational details

The quantum chemical calculations, reported in this work, were performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory using GAUSSIAN 98 suite of programs [31]. The optimizations of molecular geometries were performed using the Berny analytical gradient optimization method [32]. The atomic electronic populations as well as DFT-based reactivity indexes were computed using NPA (natural population analysis) [33], and by the charges derived from the electrostatic potential and calculated according to Merz–Kollman [34] and Breneman–Wiberg algorithms [35]. The TSs (transition states), corresponding to the two ortho and meta channels, had been located at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that TSs had one and only one imaginary frequency. To verify that each saddle point connects to the two putative minima, IRC [36] calculations were performed in forward and backward directions using the Gonzalez–Schlegel integration method [37]. The coefficients of frontier (HOMO and LUMO) orbitals were calculated at the HF/STO-3G level of theory.

4. Results and discussion

4.1. Prediction of the NED/IED character

The NED (Normal Electron Demand) or IED (Inverse Electron Demand) character of the 13DC reaction of DZM with MA has been

Table 1

HOMO, LUMO energies in a.u., electronic chemical potential (μ , in a.u.), chemical hardness (η , in a.u.) and global electrophilicity (ω , in eV) of DZM and MA

	HOMO	LUMO	μ	η	ω
Dipole (DZM)	-0.22077	-0.04707	-0.13392	0.17370	1.40
Dipolarophile (MA)	-0.27190	-0.04523	-0.15857	0.22667	1.51

predicted by the calculation of HOMO/LUMO gaps, and DFT-based reactivity indexes [38], namely, electronic chemical potentials μ and electrophilicity indexes ω (Table 1). It turns out that the |HOMO(DZM) – LUMO(MA)| gap (4.79 eV) is smaller than the |HOMO(MA) – LUMO(DZM)| one (6.12 eV). Furthermore, Table 1 shows that μ (DZM) is greater than μ (MA). Consequently, the charge transfer will take place from DZM to MA. On the other hand, the electrophilicity values show that ω (MA) is greater than ω (DZM), indicating that MA will act as an electrophile whereas DZM will act as a nucleophile. In conclusion, the 13DC reaction treated in this work has a NED character. We note the small electrophilicity difference between DZM and MA ($\Delta\omega = 0.11$ eV) indicates a low polar character [13c] for this cycloaddition.

4.2. Potential energy surface analysis

A 13DC reaction can proceed by two major mechanisms: concerted and stepwise. In the case of a concerted mechanism, the reaction occurs in one step through a single transition state. This mechanism can be synchronous or asynchronous. A synchronous cycloaddition implies that the approach of the reactants to each other and the new bond formation in the TS are strictly simultaneous (synchronous) processes. For the asynchronous mechanism, the first reactant interacts asymmetrically with the second and the new bonds are formed, in the TS, one after another. The stepwise mechanism involves several stages. The first stage is the formation of acyclic TS and, then, a corresponding intermediate, and the last stage is the ring closure yielding to the formation of the final product. The nascent TSs and intermediates can be both dipolar (zwitterionic) and singlet or triplet diradical structures.

The PES corresponding to the two reaction pathways of the 13DC reaction of DZM with MA is given in Fig. 1. It turns out that TS1 (corresponding to the ortho channel) is located 3.4 kcal below TS2 (corresponding to the meta channel). The activation energies corresponding to the two cyclization modes are: 9.2 for ortho and 12.6 kcal/mol for meta channel (see Table 2). Thus, the ortho regioisomer is kinetically more favored than the meta one. The PES analysis also indicates that this 13DC reaction takes place along a concerted mechanism. The formation of cycloadducts 1 and 2 are exothermic by –32.1 and –33.2 kcal/mol, respectively. IRC calculations show that TS1 connects nicely to reactants and to the cycloadduct product (see Fig. 2). We note that any attempt to find intermediate preceding the formation of the product was unsuccessful. On the other hand, it is well known that when a 13DC cycloaddition presents asynchronous TSs, diradical structures could in principle be involved [39]. This has been ruled

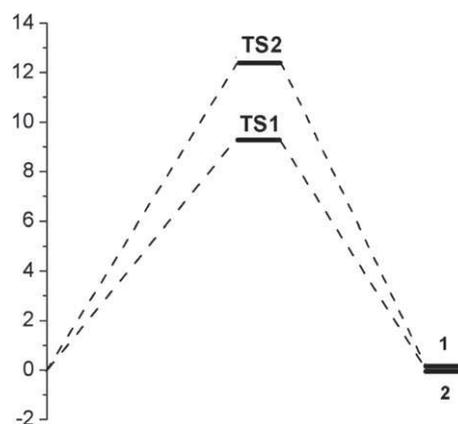


Fig. 1. Energy profile, in kcal/mol, for the 13DC reaction between DZM and MA.

Table 2

B3LYP/6-31G(d) total (E , in a.u.) and relative^a (ΔE , kcal/mol) energies of the stationary points involved in the two regioisomeric pathways of the 13DC reaction between DZM and MA

	E	ΔE
DZM	-148.73926	
MA	-306.46662	
TS1	-455.19114	9.2
TS2	-455.18584	12.6
1	-455.25702	-32.1
2	-455.25881	-33.2

^a To reagents.

out repeating the TS calculations using the keyword STABLE (a Gaussian keyword), at both RB3LYP/6-31G(p) and UB3LYP/6-31G(p) levels. In the two cases, the wave function resulted is stable under the perturbations considered. Consequently, we can conclude the inexistence of diradical TS structures.

The polar nature of the two (ortho/meta) processes can be assessed by a charge transfer (CT) analysis at the TSs. The atomic charges have been partitioned between the donor DZM and the acceptor MA. The CT from DZM to MA is 0.17 e at TS1 and 0.13 e

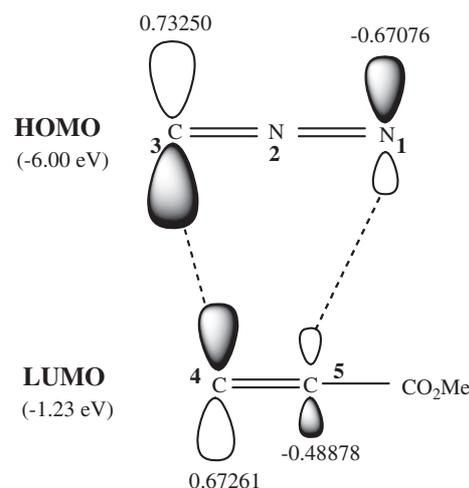


Fig. 4. Coefficients of frontier orbitals: HOMO (DZM) and LUMO (MA).

at TS2. Therefore, the CT calculations also indicate a NED character of the cycloaddition reaction under investigation.

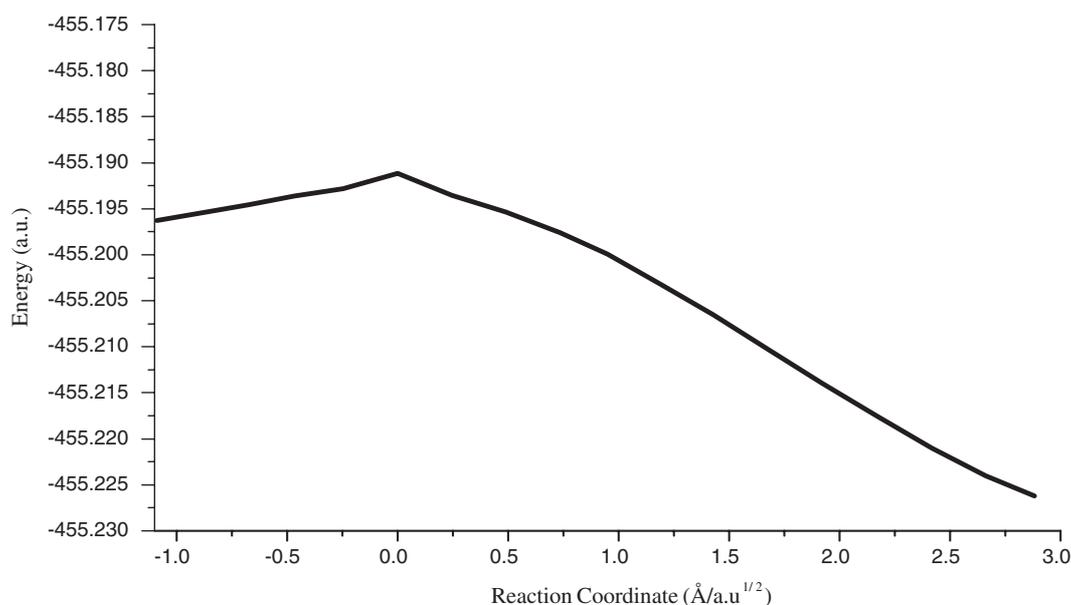


Fig. 2. B3LYP/6-31G(d) IRC plot for the ortho channel of the 13DC reaction.

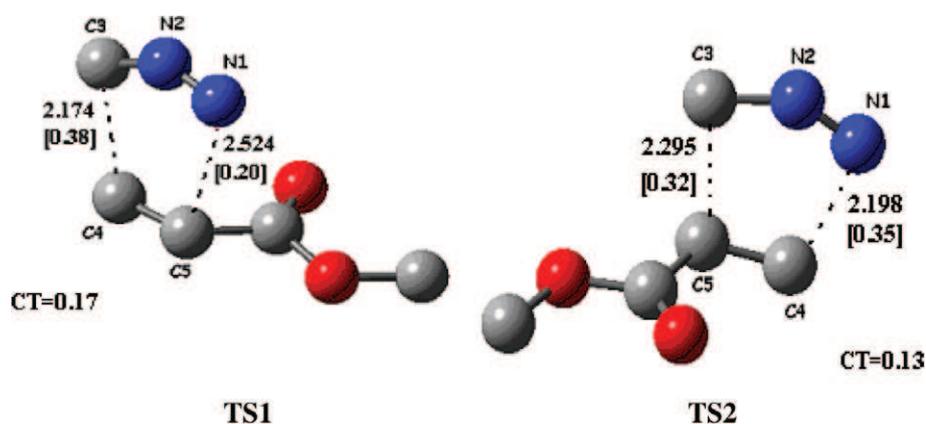


Fig. 3. B3LYP/6-31G(d) structures of TSs involved in the regioisomeric pathways of the 13DC reaction between the DZM and MA. The distances are given in Å. The bond orders are given in brackets. The charge transfer, CT, is given in e.

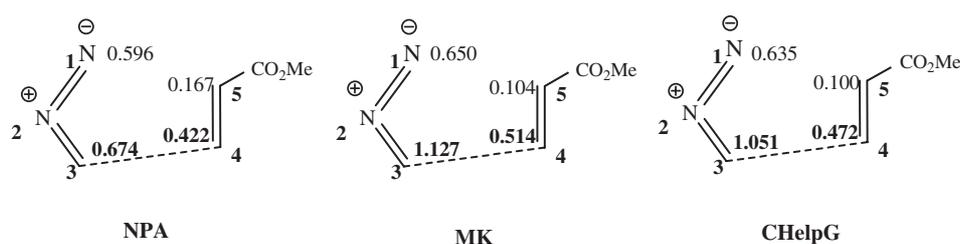


Fig. 5. Local nucleophilicities, ω_k^- , for the DZM centers, and local electrophilicities, ω_k^+ , for the MA centers, calculated with NPA, MK, and CHelpG population analyses.

The structures of TS1(ortho) and TS2(meta) are given in Fig. 3. The lengths of the N–C and C–C forming bonds at the regioisomeric TSs are: 2.524 (N1–C5) and 2.174 (C3–C4) Å at TS1, and 2.198 (N1–C4) and 2.295 (C3–C5) Å at TS2. The extent of bond formation along a reaction pathway is provided by the concept of bond order (BO) [40]. The BO (Wiberg indexes) values of the N–C and C–C forming bonds at the TSs are: 0.20 (N1–C5) and 0.38 (C3–C4) at TS1 and 0.35 (N1–C4) and 0.32 (C3–C5) at TS2. These results indicate that the ortho process is more asynchronous than the meta one. For the ortho channel, the synchronicity index is estimated to 0.64 indicating that the process is moderately asynchronous (34%).

4.3. Prediction of regioselectivity using FMO model

According to the Houk rule [41], the large–large and small–small interactions are more favored than the large–small and small–large ones. The coefficients values of frontier orbitals HOMO (DZM) and LUMO (MA) are given in Fig. 4. Hence, it is clear that the most favored large–large interaction will take place between C3 (of DZM) and C4 (of MA) and the small–small interaction will take place between N1 (of DZM) and C5 (of MA). Consequently, we can conclude that the Houk rule, based on FMO model, correctly reproduces the experimental regioselectivity of this 13DC reaction.

4.4. Prediction of regioselectivity using philicity indexes

According to the Chattaraj's polar model [27,11], the local philicity indexes (ω_k^+ , ω_k^-) seem to be a reliable tool for the prediction of the most favored interaction in a two-center polar process. In Fig. 5, are reported the values of local electrophilicities ω_k^+ for atoms C4 and C5 of MA and the local nucleophilicities ω_k^- for atoms N1 and C3 of DZM, calculated with NPA, MK, and CHelpG population analyses. The results show that the most favored interaction will take place between the C4 center of MA (possessing the highest value of ω_k^+) and the C3 center of DZM (possessing the highest value of ω_k^-). Consequently, the experimental regioselectivity is correctly predicted by Chattaraj's model.

5. Conclusion

The mechanism and regioselectivity of the 13DC reaction of diazomethane with methyl acrylate have been studied using the DFT method at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. Potential energy surface analysis, IRC calculations, and activation energies show that this 13DC reaction follows an asynchronous concerted mechanism via the ortho channel. The estimated synchronicity index, 0.64, indicates a moderate asynchronicity of the process. The small electrophilicity difference of the reagents ($\Delta\omega = 0.11$ eV) and the low value of the charge transfer at the TS (CT = 0.17 e) both indicate a low polar character of this cycloaddition. The NED character of the 13DC reaction has been predicted by the calculation of both HOMO/LUMO gaps, electronic chemical potentials, electrophilicity indexes and charge transfer at transition states. The experimental

ortho regioselectivity has been also confirmed by the FMO model and by DFT-based descriptors, namely, philicity indexes.

References

- [1] A. Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, vols. 1–2, Wiley-Interscience, New York, 1984.
- [2] [a] A. Padwa, Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, in: A. Padwa, W.H. Pearson (Eds.), Wiley and Sons, Hoboken, 2003; [b] P. Merino, in: A. Padwa (Ed.), Science of Synthesis, vol. 27, George Thieme, New York, 2004; [c] G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G.P. Pollini, Natural Products Synthesis through Pericyclic Reactions, American Chemical Society, Washington, 1983.
- [3] W. Carruthers, Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Oxford, 1990, (Chapter 6).
- [4] [a] L.R. Domingo, Eur. J. Org. Chem. (2000) 2265; [b] M. Carda, R. Portoles, J. Murga, S. Uriel, J.A. Marco, L.R. Domingo, R.J. Zaragoza, H. Roper, J. Org. Chem. 65 (2000) 7000; [c] A. Rastelli, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amade, M. Carboni, J. Org. Chem. 66 (2001) 2449; [d] X.M. Sun, M.H. Wang, P. Liu, W.S. Bian, D.C. Feng, Z.T. Cai, J. Mol. Struct.: THEOCHEM 679 (2004) 73; [e] D. Wanapun, K.A. Van Gorp, N.J. Mosey, M.A. Kerr, T.K. Woo, Can. J. Chem. 83 (2005) 1752; [f] K. Kavitha, P. Venuvanalingam, Int. J. Quantum Chem. 104 (2005) 64.
- [5] [a] K. Fukui, Molecular Orbitals in Chemistry Physics and Biology, Academic Press, New York, 1964; [b] K. Fukui, Acc. Chem. Res. 4 (1971) 57; [c] K. Fukui, Acc. Chem. Res. 14 (1981) 363.
- [6] [a] I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1976; [b] A. Rauk, Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry, Wiley-Interscience, New York, 2001; [c] T.A. Nguyen, Frontier Orbitals a Practical Manual, Chichester, England, 2007.
- [7] [a] J.D. Xidos, T.L. Gosse, E.D. Burke, R.A. Poirier, D.J. Burnell, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 5482; [b] J.D. Xidos, R.A. Poirier, C.C. Pye, D.J. Burnell, J. Org. Chem. 63 (1998) 105; [c] R.A. Poirier, C.C. Pye, J.D. Xidos, D.J. Burnell, J. Org. Chem. 60 (1995) 2328; [d] G.O. Jones, K.N. Houk, J. Org. Chem. 73 (2008) 1333; [e] S.J. Min, G.O. Jones, K.N. Houk, S.J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 10078; [f] L.R. Domingo, M.J. Aurell, M. Arno, J.A. Saez, J. Org. Chem. 72 (2007) 4220; [g] L.R. Domingo, M.T. Picher, P. Arroyo, J.A. Saez, J. Org. Chem. 71 (2006) 9319; [h] L.T. Nguyen, F. De Proft, A.K. Chandra, T. Uchimaru, M.T. Nguyen, P. Geerlings, J. Org. Chem. 66 (2001) 6096; [i] U. Chiacchio, A. Rescifina, M.G. Saita, D. Iannazzo, G. Romeo, J.A. Mates, T. Tejero, P. Merino, J. Org. Chem. 70 (2005) 8991; [j] G. Wagner, Chem. Eur. J. 9 (2003) 1503; [k] A. Milet, Y. Gimbert, A.E. Greene, J. Comp. Chem. 27 (2005) 157.
- [8] [a] H. Chermette, J. Comp. Chem. 20 (1999) 129; [b] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev. 103 (2003) 1793.
- [9] R.G. Parr, W. Yang, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [10] [a] M. Berkowitz, S.K. Ghosh, R.G. Parr, J. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 6812; [b] W. Langenaeker, F. De Proft, P. Geerlings, J. Phys. Chem. 99 (1995) 6424; [c] R.K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, J. Phys. Chem. A 102 (1998) 3746; [d] R.K. Roy, N. Tajima, K. Hirao, J. Phys. Chem. A 105 (2001) 2117.
- [11] [a] P.K. Chattaraj, U. Sarkar, D.R. Roy, Chem. Rev. 106 (2006) 2065; [b] P.K. Chattaraj, D.R. Roy, Chem. Rev. 107 (2007) PR46.
- [12] [a] A. Ponti, J. Phys. Chem. A 104 (2000) 8843; [b] A. Ponti, G. Molteni, J. Org. Chem. 66 (2001) 5252; [c] G. Molteni, A. Ponti, Chem. Eur. J. 9 (2003) 2770; [d] A. Ponti, G. Molteni, Chem. Eur. J. 12 (2006) 1156; [e] P. Perez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, Tetrahedron 59 (2003) 3117; [f] L.R. Domingo, M.J. Aurell, M. Arno, J.A. Saez, J. Mol. Struct.: THEOCHEM 811 (2007) 125;

- [g] L.R. Domingo, W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *Tetrahedron* 63 (2007) 4464;
[h] P. Merino, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, A. Rescifina, *Tetrahedron* 63 (2007) 1448;
[i] P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. Romeo, *Tetrahedron* 59 (2003) 3581;
[j] W. Benchouk, S.M. Mekelleche, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, THEOCHEM 852 (2008) 46.
- [13] [a] S. Damoun, G. van de Woude, F. Mendez, P. Geerlings, *J. Phys. Chem. A* 101 (1997) 886;
[b] S.M. Mekelleche, R. Benhabib, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 709 (2004) 31;
[c] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417;
[d] H. Chemouri, S.M. Mekelleche, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 813 (2007) 67;
[e] A. Benmeddah, S.M. Mekelleche, W. Benchouk, B. Mostefa-Kara, D. Villemin, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 821 (2007) 42;
[f] E. Gomez-Bengoa, M.D. Helm, A. Plant, J.P.A. Harrity, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 2691;
[g] M. Elango, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj, *Int. J. Quantum Chem.* 106 (2006) 852;
[h] C.N. Alves, A.S. Carneiro, J. Andresb, L.R. Domingo, *Tetrahedron* 62 (2006) 5502;
[i] L.R. Domingo, M.T. Picher, P. Arroyo, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 2570;
[j] P. Arroyo, M.T. Picher, L.R. Domingo, F. Terrier, *Tetrahedron* 61 (2005) 7359.
- [14] [a] A.K. Chandra, P. Geerlings, M.T. Nguyen, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 6417;
[b] L.T. Nguyen, T.N. Le, F. De Proft, A.K. Chandra, W. Langenaeker, M.T. Nguyen, P. Geerlings, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 5992;
[c] L.R. Domingo, J.A. Saez, P. Perez, *Chem. Phys. Lett.* 438 (2007) 341;
[d] L.R. Domingo, J.A. Saez, C. Palmucci, J. Sepulveda-Arques, M.E. Gonzalez-Rosende, *Tetrahedron* 62 (2006) 10408;
[e] L.R. Domingo, M. Arno, P. Merino, T. Tejero, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 3464.
- [15] D.H. Ess, G.O. Jones, K.N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 2337.
- [16] [a] M. Burdisso, A. Gamba, R. Gandolfi, L. Toma, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3311;
[b] R. Sustmann, W. Sicking, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 82;
[c] A. Rastelli, R. Gandolfi, M.S. Amade, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 7425;
[d] E. Muray, A. Alvarez-Larena, J.F. Piniella, V. Branchadell, R.M. Ortuno, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 388;
[e] J.J. Blavins, P.B. Karadakov, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 4285;
[f] L.T. Nguyen, F. De Proft, V.L. Dao, M.T. Nguyen, P. Geerlings, *J. Phys. Org. Chem.* 16 (2003) 615.
- [17] R. Huisgen, *Angew. Chem. Internat. Edn.* 2 (1963) 565.
[18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* 136 (1964) 864.
[19] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 7512 (1983) 105.
- [20] R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.
[21] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 6871.
[22] R.G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049.
[23] P.K. Chattaraj, S. Nath, A.B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 9143.
[24] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708.
[25] J.L. Gazquez, F.J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 9298.
[26] J.L. Gazquez, A. Martinez, F. Mendez, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 4059.
[27] P.K. Chattaraj, B. Maiti, U. Sarkar, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 4973.
[28] A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 195.
[29] A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* 3 (2002) 310.
[30] [a] A. Moyano, M.A. Pericas, E. Valenti, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 573;
[b] B. Lecea, A. Arrieta, G. Roa, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 9613;
[c] I. Morao, B. Lecea, F.P. Cossio, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 7033;
[d] F.P. Cossio, I. Morao, H. Jiao, P.V.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 6737.
- [31] Gaussian 98 (Revision A.1), M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [32] [a] H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3 (1982) 214;
[b] H.B. Schlegel, *Geometry Optimization on Potential Energy Surface*, in: D.R. Yarkony (Ed.), *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, Singapore, 1994.
- [33] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 4066 (1983) 78.
[34] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 43.
[35] C.M. Breneman, K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 361.
[36] M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 89 (1988) 5777.
[37] [a] C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523;
[b] C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* 95 (1991) 5853.
- [38] See references [8], [9], and [22].
[39] L.F. Tietze, J. Fennen, H. Geibler, G. Schulz, E. Anders, *Liebigs Ann.* (1995) 1681.
[40] K.B. Wiberg, *Tetrahedron* 24 (1968) 1083.
[41] K.N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 361.

III.2. APPLICATION II :

Analyse théorique de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle.

APPLICATION II

Analyse théorique de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle

— Résumé —

La régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle nitrone avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle a été étudiée avec plusieurs approches théoriques, à savoir, le calcul des énergies d'activation et les indices de réactivité dérivant de la DFT. Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP/6-31G(d) et les résultats obtenus sont en accord avec les observations expérimentales.

1. Introduction

Les nitrones (ou azométhines-oxydes) sont des dipôles de type anion allyle [1] de formule générale **1** se présentant sous forme de chaînes ouvertes ou cycliques. Leurs additions à la double liaison carbone-carbone conduit aux isoxazolidines **2** qui sont généralement stables [2] (*Schéma 1*).

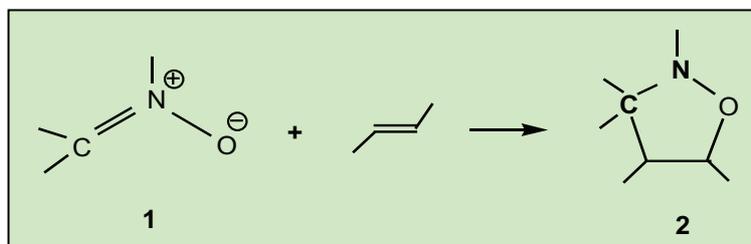


Schéma 1.

De nombreuses nitrones ont été synthétisées et étudiées dans la littérature [3-6]. La réactivité de plusieurs classes de nitrones a été également étudiée [7]. Des études théoriques de la régiosélectivité observée dans les réactions des nitrones avec différents dipolarophiles sont dues principalement à Mendez et al. [8], Domingo et al. [9] et Merino et al. [10,11]. Plusieurs caractéristiques structurales affectent la réactivité des dipolarophiles, entre autres, le rôle des substituents dans la détermination de la régiosélectivité. Les dipolarophiles peuvent être regroupés selon qu'ils possèdent des

substituents donneurs ou attracteurs d'électrons. Chaque dipôle-1,3 présente une régiosélectivité caractéristique vis-à-vis de différents types de dipolarophiles.

Expérimentalement, il a été trouvé que la réaction des nitrones avec les alcènes [12,13] portant des groupements fortement attracteurs donne le régioisomère meta. Dans le cas où l'alcène porte un groupement faiblement attracteur ou un groupement donneur, on obtient le régioisomère ortho.

Par exemple, la cycloaddition du C-(methoxycarbonyl)-N-methyl nitronne avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle, conduit aux régioisomères ortho [14,15] comme produits majoritaires pour les deux réactions (Schéma 2). On note que le nitronne C-(methoxycarbonyl)-N-methyl est un dérivé d'acide glyoxylique qui est largement utilisé en synthèse organique [16,17].

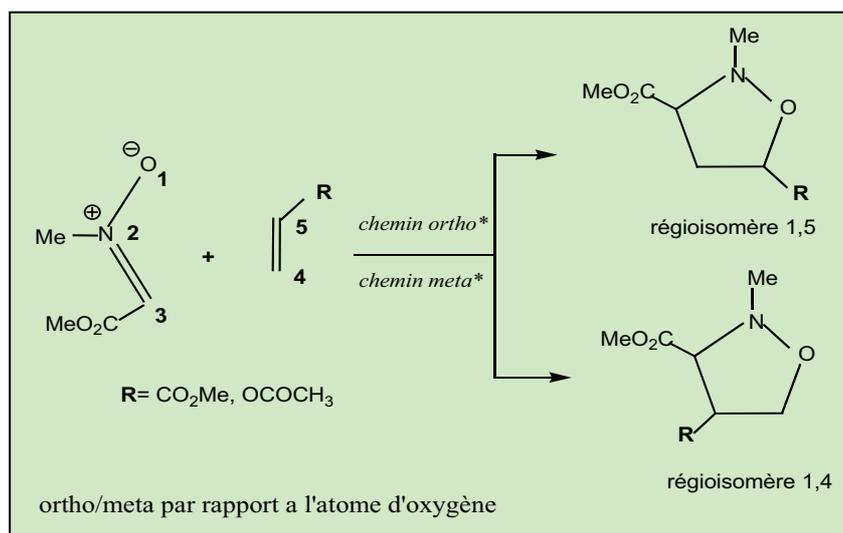


Schéma 2.

Merino et al. [18] ont traité ces réactions CD13 comme des réactions à quatre centres en utilisant la règle de Gazquez-Mendez. Dans ce qui suit, on se propose de rationaliser la régiosélectivité de ces réactions par des calculs d'énergie d'activation et par les indices statiques de réactivité dérivant de la DFT. Les deux mécanismes possibles sont envisagés:

- i) Le mécanisme correspondant à une réaction à quatre centres. C'est le cas d'une cycloaddition synchrone ou très faiblement asynchrone.

- ii) Le mécanisme correspondant à une réaction à deux centres suivie d'une fermeture de cycle. Trois cas de figure peuvent se présenter :
- a- Un mécanisme concerté en une seule étape caractérisé par la formation simultanée et asynchrone de deux liaisons σ .
 - b- Un mécanisme concerté *two-stage* (en deux stades) caractérisé par la formation de la première liaison σ suivi par la fermeture du cycle sans passage par un intermédiaire stable.
 - c- Un mécanisme en deux étapes (*stepwise*) passant par un intermédiaire diradicalaire ou zwitterionique.

2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) sur Gaussian 98W [19] et en utilisant l'algorithme de Berny [20].
- Les populations électroniques atomiques et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant les analyses de population naturelle (NPA) [21] et électrostatiques MK (Merz-Singh-Kollman [22]) et CHelpG (Breneman et Wiberg [23]).
- Les états de transition, correspondants aux deux modes de cyclisation ortho et meta, ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- L'IRC [24,25] a été effectué et tracé afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).

3. Résultats et discussions

3.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile des réactifs, nous avons calculé les potentiels chimiques électroniques, μ , et les indices d'électrophilie, ω , et les indices de nucléophilie, N , (Tableau 1).

Tableau 1 : Potentiel chimique électronique (μ , en u.a.), électrophilie globale (ω , en eV) et la nucléophilie globale (N , en eV) des réactifs.

Réaction #	μ		ω		N	
	dipôle	dipolarophile	dipôle	dipolarophile	dipôle	dipolarophile
1	-0.1562	-0.1586	1.94	1.51	2.54	1.72
2	-0.1562	-0.1299	1.94	0.96	2.54	2.33

Le [tableau 1](#) montre que:

Pour la réaction #1 :

- ✓ Le potentiel chimique μ (dipôle) est légèrement supérieur à μ (dipolarophile).
 $\Delta\mu \approx 0.0024$ u.a
- ✓ L'électrophilie ω (dipôle) est légèrement supérieure à celle du dipolarophile
 $\Delta\omega = 0.43$ eV

Les valeurs des potentiels chimiques μ sont en faveur, légèrement, du caractère nucléophile pour le dipôle-1,3 et du caractère électrophile pour le dipolarophile. En revanche, les valeurs d'électrophilites ω sont en faveur du caractère électrophile pour dipôle-1,3. Dans une situation pareille, il est nécessaire d'examiner le transfert de charge à l'état de transition pour trancher sur le caractère électrophile/nucléophile de deux réactifs (voir [Tableau 2](#)).

Pour la réaction #2 :

- ✓ μ (dipolarophile) est nettement supérieur à μ (dipôle) ; ce qui signifie que le transfert d'électrons aura lieu du dipolarophile vers le dipôle-1,3.
- ✓ ω (dipôle) est nettement supérieure à ω (dipolarophile) et $\Delta\omega = 0.98$; ce qui signifie que le dipôle-1,3 agit comme électrophile alors que le dipolarophile agit comme nucléophile.

Remarque: Les valeurs de $\Delta\omega$ sont des indicateurs du faible caractère polaire des cycloadditions [26,27]. La même conclusion a été mise en évidence par les faibles valeurs du transfert de charge calculées pour les deux états de transition ([Tableau 2](#)).

Tableau 2. CT (transfert de la charge) du nitrone vers le dipolarophile (réaction #1) et de dipolarophile vers nitrone (réaction #2).

Réaction #	TS	CT		
		NPA	MK	CHelpG
1	TS1 (ortho)	0.034	0.011	0.017
	TS2 (meta)	0.033	0.029	0.024
2	TS1 (ortho)	0.057	0.059	0.058
	TS2 (meta)	0.051	0.052	0.046

Le [tableau 2](#) montre que

- ✓ Pour la réaction 1, le transfert de charge a lieu du dipôle 'C-(methoxycarbonyl)-N-methyl nitrone' vers le dipolarophile 'acrylate de méthyle' ce qui montre le caractère nucléophile pour le dipôle-1,3 et le caractère électrophile pour le dipolarophile.
- ✓ Inversement, pour la réaction 2, le transfert de charge a lieu du dipolarophile 'acétate de vinyle' vers le dipôle 'C-(methoxycarbonyl)-N-methyl nitrone' ; ce qui confirme le caractère électrophile pour le dipôle-1,3 et le caractère nucléophile pour le dipolarophile.

3.2 Prédiction de la régiosélectivité

Afin de mettre en évidence le mode de cyclisation préférentiel et par conséquent le régioisomère majoritaire de ces deux réactions CD13, nous avons distingué les deux possibilités du mécanisme de réactions (à deux ou à quatre centres). Les prédictions théoriques de la régiosélectivité seront basées sur le calcul des énergies d'activation et sur les indices de réactivité dérivant de la DFT.

3.2.1 Calcul des énergies d'activation

Les états de transition ont été localisés pour les deux modes de cyclisation ortho et meta et les géométries optimisées des états de transition sont données dans la [figure 1](#).

Les énergies d'activation sont données dans le [tableau 3](#).

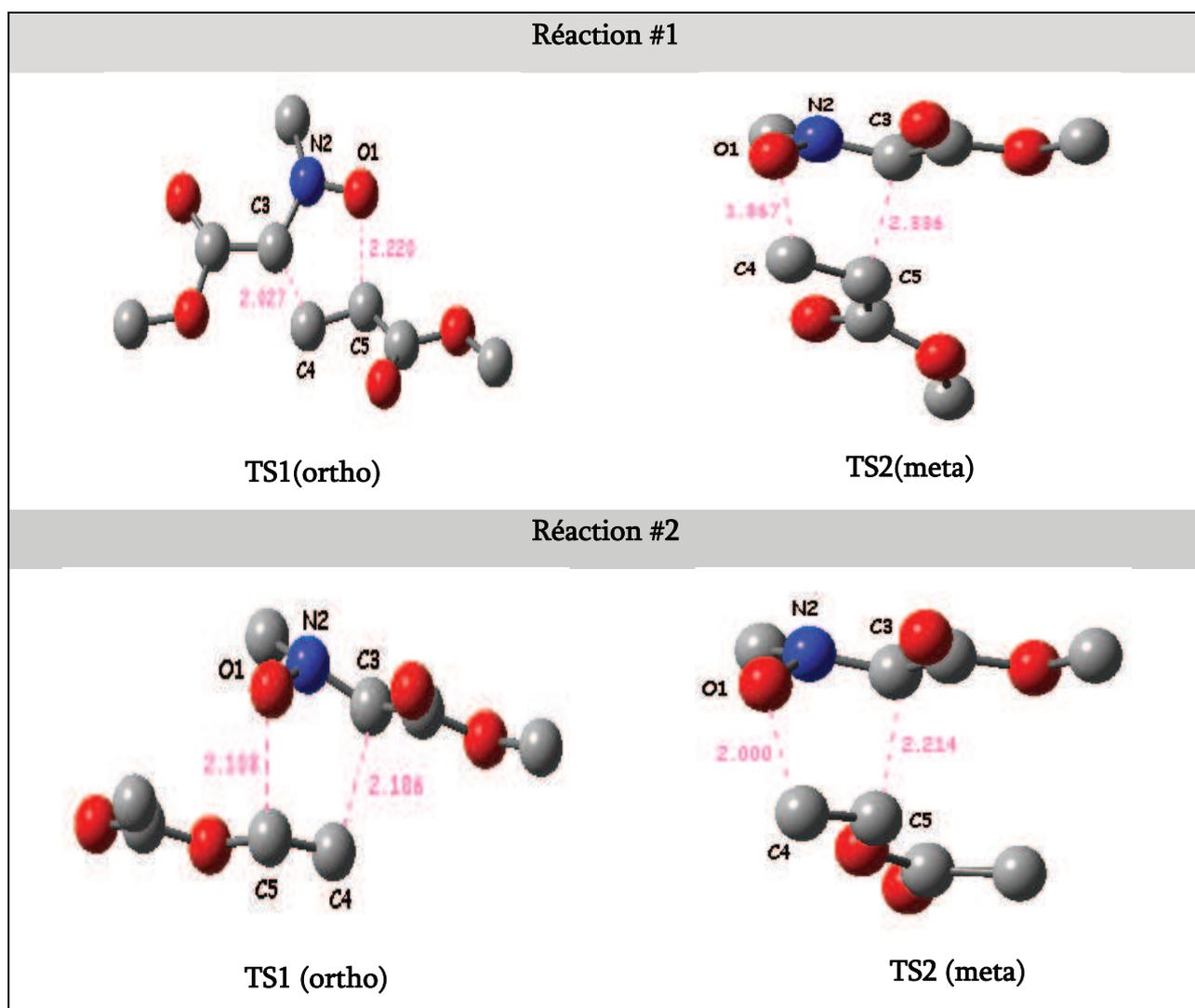


Figure 1. Géométries optimisées des structures de transition au niveau B3LYP/6-31G (d). Les hydrogènes sont omis. Les distances de liaisons formées sont données en Å.

Tableau 3. Energies des états de transition E (u.a.) et les énergies d'activation E_a (kcal/mol)

Réaction #	TS1(ortho)		TS2 (meta)	
	E (u.a)	E_a	E(u.a)	E_a
1	-743.4431	10.4	-743.4384	13.3
2	-743.4272	22.9	-743.4214	26.5

Conclusion : Les barrières d'activation calculées montrent clairement que la formation du régioisomère ortho est cinétiquement plus favorisée pour les deux réactions. La différence d'énergie entre TS1 (réaction #1) et TS2 (réaction #2), $\Delta E\# = 12.5$ kcal/mol, montre l'effet de substituant porté par le dipolarophile de cette réaction CD13.

3.2.2 Utilisation des indices de réactivité basée sur la DFT

3.2.2.1 Cas pour un processus à quatre centres

La régiosélectivité des réactions à quatre centres est généralement expliquée par la règle de Gazquez -Mendez [28] qui stipule que « *l'interaction entre deux espèces chimiques A et B est favorisé lorsque les deux espèces chimiques interagissent à travers les atomes ayant des mollesses égales ou voisines* ». Dans les deux réactions CD13 étudiées, l'application de la règle Gazquez-Mendez se ramène au calcul des quantités S_{ortho} et S_{meta} correspondant aux modes de cyclisation ortho et meta (Schéma 3). Ces quantités sont exprimées par:

Réaction #1: nitrone avec l'acrylate de méthyle (voir schéma 3 pour la numérotation)

$$S_{ortho} = (s_{O1}^- - s_{C5}^+)^2 + (s_{C3}^- - s_{C4}^+)^2 \quad (1)$$

$$S_{meta} = (s_{O1}^- - s_{C4}^+)^2 + (s_{C3}^- - s_{C5}^+)^2 \quad (2)$$

Réaction #2: nitrone avec l'acétate de vinyle (voir Schéma 3 pour la numérotation)

$$S_{ortho} = (s_{C5}^- - s_{O1}^+)^2 + (s_{C4}^- - s_{C3}^+)^2 \quad (3)$$

$$S_{meta} = (s_{C4}^- - s_{O1}^+)^2 + (s_{C5}^- - s_{C3}^+)^2 \quad (4)$$

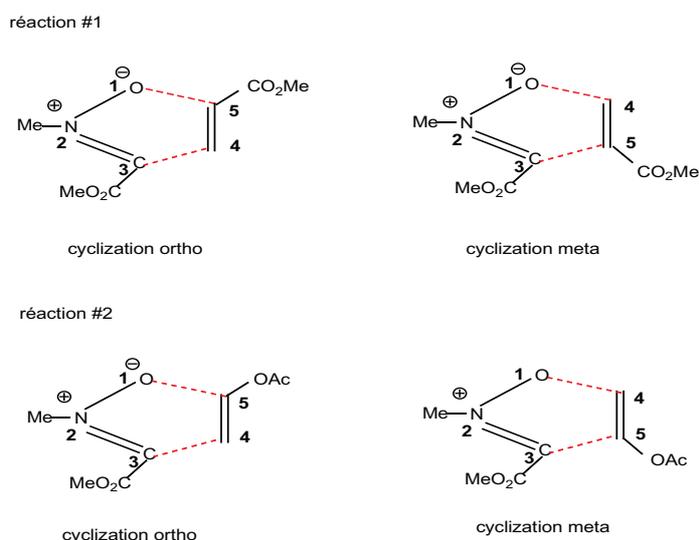


Schéma 3

Les énergies HOMO et LUMO, duretés chimiques η et mollesses chimiques S de la nitrone, de l'acrylate de méthyle et de l'acétate de vinyle sont donnés dans le [tableau 4](#).

Tableau 4. Energies HOMO et LUMO, dureté chimique η et mollesse chimique S de nitrone, d'acrylate de méthyle et d'acétate de vinyle. Les valeurs sont en unités atomiques.

ystème	HOMO	LUMO	η	S
Nitronne	-0.2416	-0.0708	0.1708	2.9274
acrylate de méthyle	-0.2719	-0.0452	0.2267	2.2057
acétate de vinyle	-0.2495	-0.0103	0.2392	2.0906

Les indices de Fukui et les mollesse locales pour les atomes O1 et C3 du C dipôle- (méthoxycarbonyl)-N-methyl nitronne) et pour les atomes C4 et C5 des dipolarophiles (acrylate de méthyle et d'acétate de vinyle), calculés avec les analyses de la population NPA, MK et CHelpG, sont donnés dans les [tableaux 4b](#) et [4c](#), respectivement.

Les valeurs des quantités s_{ortho} et s_{meta} sont indiquées au [tableau 4d](#).

Tableau 4b. Indices de Fukui électrophilique et nucléophilique et mollesse locale condense des atomes O1 et C3 du nitronne.

	NPA				MK				CHelpG			
	f_k^-	s_k^-	f_k^+	s_k^+	f_k^-	s_k^-	f_k^+	s_k^+	f_k^-	s_k^-	f_k^+	s_k^+
O1	0.192	0.347	0.563	1.015	0.233	0.315	0.682	0.923	0.240	0.324	0.702	0.949
C3	0.163	0.327	0.477	0.958	0.330	0.482	0.965	1.412	0.312	0.486	0.914	1.423

Tableau 4c. Indices de Fukui nucléophilique et mollesse local des atomes C4 et C5 d'acrylate de méthyle et indices de Fukui électrophilique et mollesse local des atomes C4 and C5 d'acétate de vinyle.

Acrylate de méthyle	NPA		MK		CHelpG	
	f_k^+	s_k^+	f_k^+	s_k^+	f_k^+	s_k^+
C4	0.279	0.615	0.340	0.751	0.313	0.690
C5	0.112	0.248	0.069	0.152	0.066	0.146
Acétate de vinyle	NPA		MK		CHelpG	
	f_k^-	s_k^-	f_k^-	s_k^-	f_k^-	s_k^-
C4	0.345	0.720	0.441	0.921	0.433	0.906
C5	0.168	0.350	0.241	0.504	0.239	0.501

Tableau 4d. Valeurs de s_{ortho} et s_{meta} calculées avec les analyses de population NPA, MK et CHelpG.

Réaction #	NPA		MK		CHelpG	
	s_{ortho}	s_{meta}	s_{ortho}	s_{meta}	s_{ortho}	s_{meta}
1	0.711	0.669	1.032	1.619	1.182	1.699
2	0.104	0.041	0.034	0.270	0.041	0.212

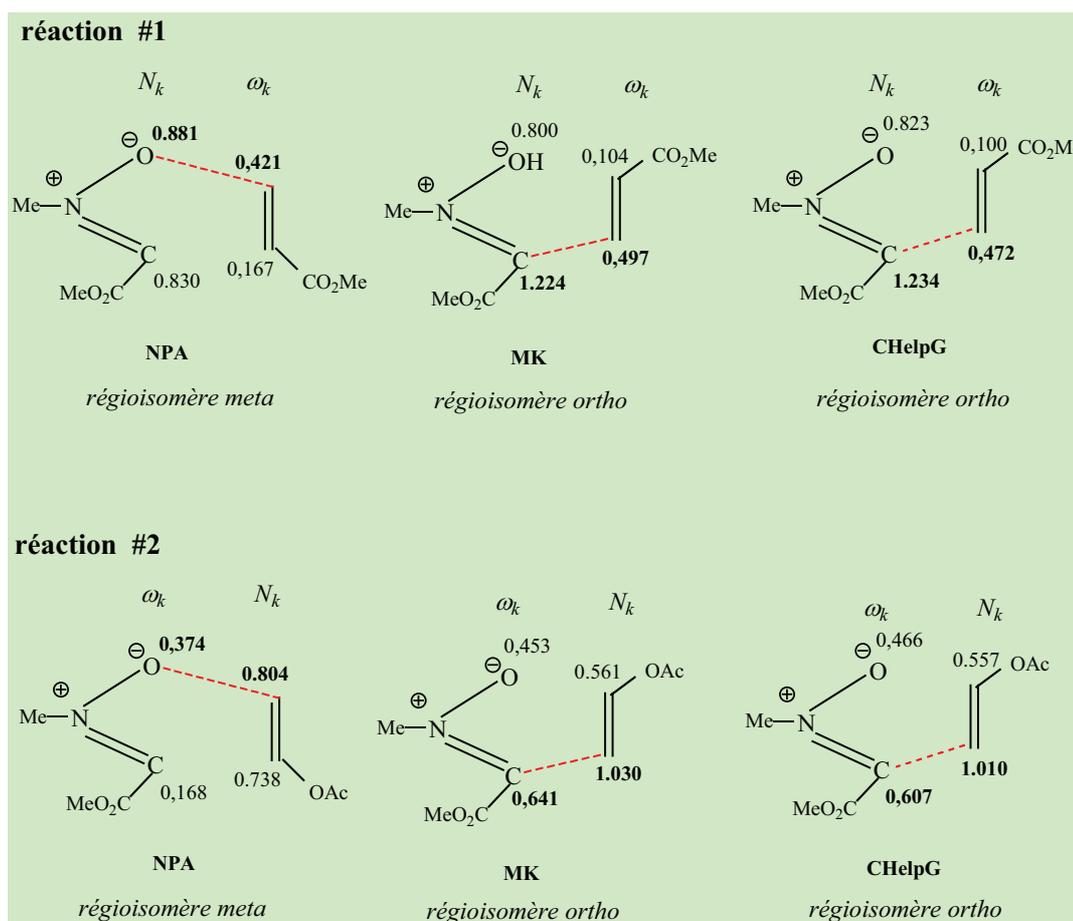
Les faibles valeurs de s_{ortho} comparant à s_{meta} , calculées avec les analyses de la population MK et CHelpG, pour les deux réactions montrent que le mode de cyclisation ortho conduisant au cycloadduit ortho est le plus favorisé. Ainsi, la régiosélectivité expérimentale est correctement prédite à l'aide des indices dérivant basés sur la DFT.

On remarque que la règle de Gazquez-Mendez n'est pas vérifiée pour l'analyse NPA. La même constatation a été révélée par Merino et al. [18]. En revanche, les analyses de population MK et CHelpG élucident clairement les régiosélectivités observées expérimentalement.

3.2.2.2. Cas d'un processus en deux centres.

Dans le schéma 4 (réaction #1), nous avons reportées valeurs d'électrophilites locales ω_k pour les atomes C4 et C5 (acrylate de méthyle) et les valeurs de nucléophilites locales N_k pour les atomes O1 et C3 (nitro). Les valeurs ω_k pour les atomes O1 et C3 (nitro) et les valeurs N_k pour les atomes de C4 et C5 (acétate de vinyle) sont reportées dans le schéma 4 (réaction #2).

Toutes les analyses de populations (sauf NPA) prédisent que l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C4 du dipolarophile et le C3 du dipôle. Ce qui implique que le régioisomère ortho est plus favorisé par rapport au régioisomère meta pour les deux réactions.

**Schéma 4.**

4. Conclusion

La régiosélectivité de la réaction CD13 du C-(méthoxy-carbonyl)- méthyle nitronne avec l'acrylate de méthyle (réaction #1) et l'acétate de vinyle (réaction #2) a été étudiée en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). Les deux processus possibles à deux ou à quatre centres ont été considérés pour rationaliser la régiosélectivité expérimentale. L'analyse des potentiels chimiques et le transfert de charge aux TSs indique un caractère nucléophile pour la nitronne pour la réaction #1 et un caractère électrophile pour la nitronne pour la réaction #2. Les résultats théoriques obtenus dans cette application nous ont permis de conclure que le calcul des énergies d'activation et les indices de réactivité dérivant de la DFT et calculés en utilisant les charges électrostatiques (MK ou CHelpG) prédisent correctement la régiosélectivité expérimentale de ces réactions DC13.

Références de l'application II:

- [1] (a) R. Sustmann, *Pure App. Chem.*, 40 (1974) 569.
(b) R. Huisgen, *J. Org. Chem Rev.*, 41 (1976) 403.
- [2] (a) G. Leory, M. T. Nguyen et M. Sana, *Tetrahedron.*, 34 (1978) 2459.
(b) R. Huisgen, A. Padwa, « In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry »; Wiley Interscience: New York, 1984, 1-2.
- [3] L. I. Smith, *Chem. Rev.*, 23 (1938) 193.
- [4] J. Hamer et A. Macaluso, *Chem. Rev.*, 64 (1964) 473.
- [5] G. R. Delpierre et M. Lamchem, *Quart. Rev.*, 1965, 329.
- [6] D. St C. Black, R. F. Crozier et V. C. Davis, *Synthesis.*, 1975, 205.
- [7] (a) K.G.B. Torssell, « Nitrile oxides, nitrones and nitronates in Organic Synthesis »; VCH: New York, 1988;
(b) J.J. Tuffariello, « 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry » Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 12 (1984) 83;
(c) K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 863;
(d) M. Frederickson, *Tetrahedron.*, 53 (1997) 403;
(e) P.N. Confalone, E.M. Huie, *Org. React.*, 36 (1988) 1;
(f) A. Padwa, « In Comprehensive Organic Synthesis »; Trost, B.M.; I. Fleming, ds.; Pergamon: Oxford, 4 (1991) 1069.
(g) P.A. Wade, « In Comprehensive Organic Synthesis »; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 4 (1991) 1111.
(h) U. Chiacchio, A. Resciffina, G. Romeo, « In Targets in Heterocyclic Systems »; Attanasi, O. Spinelli, D., Eds.; Italian Chemical Society: Roma, 1 (1997) 225.
(i) P. Merino, T. Tejero, *Molecules.*, 4 (1999) 165.
- [8] R. Herrera, A. Nagarajan, M. A. Morales, F. Mendez, H. A. Jimenez- Vazquez, L. G. Zepeda et Joaquin Tamariz, *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 1252.
- [9] L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2265.
- [10] P. Merino, S. Anoro, F. L. Merchan et T. Tejero, *Molecules.*, 5 (2000) 132.
- [11] P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Resciffina et G. Romeo *Tetrahedron.*, 59 (2003) 3581.
- [12] K. N. Houk, Y.M. Chang, R. W. Strozier, P. Caramella, *Heterocycles*, 7 (1977) 793.
- [13] (a) A. Padwa, L. Fisera, K. F. Koehler, A. Rodriguez, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 276.
(b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2 (1963) 633.
(c) C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 5048.
(d) D. M. David, M. Bakavoli, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron*, 51 (1995) 12393.
(e) S. R. Gilbertson, D. P. Dawson, O. D. Lopez, K. L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 4431.
(f) P. DeShong, C. M. Dicken, J. M. Leginus, R. R. Whittle, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 5598.
(g) C. Belzecki, I. Panfil, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 1212.
(h) D. Keirs, D. Moffat, K. Overton, R. Tomanek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* 1991, 1041.
- [14] (a) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Resciffina, R. Romeo, G. Romeo, *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 1777.
(b) U. Chiacchio, A. Corsaro, V. Pistara, A. Resciffina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R.

- Romeo, G. Grassi, *Eur. J. Org. Chem.*, (2002) 1206.
- [15] (a) Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 6157.
(b) U. Chiacchio, G. Gumina, A. Rescifina, R. Romeo, N. Uccella, F. Casuscelli, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron*, 52 (1996) 8889.
- [16] (a) F. Casuscelli, U. Chiacchio, M. R. Di Bella, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, N. Uccella, *Tetrahedron*, 51 (1995) 8605.
(b) U. Chiacchio, G. Gumina, A. Rescifina, R. Romeo, N. Uccella, F. Casuscelli, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron*, 52 (1996) 8889.
(c) U. Chiacchio, A. Rescifina, D. Iannazzo, G. Romeo, *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 28.
(d) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Procopio, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 1893.
- [17] (a) P. Bravo, L. Bruche, G. Fronza, G. Zecchi, *Tetrahedron*, 48 (1992) 9775.
(b) Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 6157.
(c) C. Ahn, J. W. Kennington, P. Jr. DeShong, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 6282.
(d) K. B. Jensen, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 2353.
(e) P. Conti, G. Roda, F. F. B. Negra, *Tetrahedron: Asymmetry*, 12 (2001) 1363.
(f) A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta*, 65 (1982) 1134.
(g) O. Tamura, T. Okabe, T. Yamaguchi, J. Kotani, K. Gotanda, M. Sakamoto, *Tetrahedron*, 51 (1995) 119.
(h) O. Tamura, N. Mita, T. Okabe, Y. Yamaguchi, C. Fukushima, M. Yamashita, Y. Morita, N. Morita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 2602.
- [18] P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. Romeo, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3581.
- [19] M. J. Frisch et al., *Gaussian 98 (Revision A.1)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [20] (a) H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.*, 3 (1982) 214;
(b) H.B. Schlegel, *Geometry Optimization on Potential Energy Surface*, in: D.R. Yarkony (Ed.), *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, Singapore, 1994.
- [21] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 4066 (1983) 78.
- [22] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 43.
- [23] C.M. Breneman, K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 361.
- [24] M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 5777.
- [25] (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523;
(b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 95 (1991) 5853.
- [26] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.
- [27] P. Perez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, (2003).
- [28] (a) R.G. Parr, W.T. Yang, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 46 (1995) 701;
(b) H. Chermette, *J. Comput. Chem.*, 20 (1999) 129;
(c) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 103 (2003) 1793.

Theoretical analysis of the regioselectivity of 1,3-dipolar cycloaddition of *C*-(methoxycarbonyl)-*N*-methyl with methyl acrylate and vinyl acetate

W. Benchouk, S.M. Mekelleche *

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B.P. 119, Tlemcen 13000, Algeria

Received 6 October 2006; received in revised form 16 October 2007; accepted 3 November 2007

Available online 1 January 2008

Abstract

The regioselectivity of 1,3-dipolar cycloaddition of *C*-(methoxycarbonyl)-*N*-methyl nitron with methyl acrylate and vinyl acetate is analyzed by means of several theoretical approaches, namely, activation energy calculations, FMO theory, and DFT-based reactivity indices. The quantum chemistry calculations are performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory and the obtained results are in agreement with experimental outcomes.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Regioselectivity; 1,3-Dipolar cycloaddition; Nitron; DFT-based reactivity indices; FMO theory; B3LYP calculations

1. Introduction

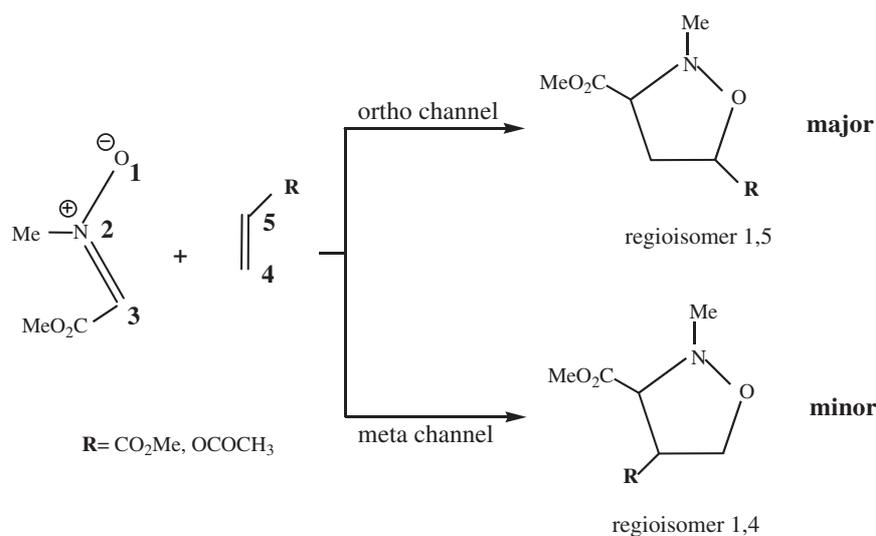
The cycloaddition of 1,3-dipolar species to an alkene for the synthesis of five-membered rings is a classical reaction in organic chemistry. Indeed, the 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) reaction is widely used for the preparation of compounds of fundamental importance for both academia and industry fields [1]. The 13DC reaction between a nitron and an alkene gives the isoxazolidine skeleton which is of great importance for the preparation of natural products such as β -amino alcohols and alkaloids [1,2]. The 13DC reactions possess several interesting characteristics, in particular, regioselectivity. Fleming [3] demonstrated that the Frontier molecular orbitals model (FMO) seems able to explain the observed regioselectivity and reactivity differences. Recently, reactivity descriptors based on the density functional theory (DFT), such as Fukui indices, local softnesses and local electrophilicity, have been extensively used for the prediction of the regioselectivity. For instance, sev-

eral theoretical treatments of 13DC reactions of nitrones with substituted alkenes can be found in the literature [4–7]. Herrera et al. [8] disclose full details about calculations which rationalize the reactivity and regiochemistry found with nitrones. Houk et al. [5] studied the 13DC reaction of the simplest nitron (absence of substituents) with methyl vinyl ether, finding, in the gas phase, an endo selectivity along a concerted cycloaddition process. The regioselectivity of these cycloadditions has been also studied by Magnuson and Pranta [6]. On the other hand, it is well known that the regioselectivity of 13DC reactions is strongly affected by the nature of the substituent present on the dipolarophilic species [9,10].

The synthetic utility of nitrones deriving from glyoxylic acid has been widely demonstrated by different groups [11]. Experimentally, it has been found that the 13DC reaction of *C*-(methoxycarbonyl)-*N*-methyl with methyl acrylate (reaction #1) and vinyl acetate (reaction #2) gives preferentially the ortho regioisomers [12,13] (Scheme 1). By treating these 13DC reactions by a four-center reaction mechanism, Merino et al. [14] found that the Gazquez–Mendez rule, based on natural charges, fails to explain the experimental regioselectivities.

* Corresponding author.

E-mail address: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz (S.M. Mekelleche).



Scheme 1. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of nitron with methyl acrylate and vinyl acetate.

Our aim in this work is to analyze the regioselectivity of these 13DC reactions by several theoretical approaches, namely, activation energy calculations, FMO model, and DFT-based reactivity indices. In the present work, both natural and electrostatic charges are used for the calculation of electronic populations, and the two following possible mechanisms are considered:

- (i) The mechanism corresponding to a four-center reaction. This is the case of asynchronous or a very low asynchronous cycloaddition.
- (ii) The mechanism corresponding to a two-center reaction followed by a ring closure. This is the case of a stepwise or a high asynchronous cycloaddition. We note that the prediction of the formation of the first favored bond is sufficient for predicting the ortho/meta regioselectivity.

2. Theoretical background

2.1. Global quantities

In density functional theory (DFT), the ground state energy of an atom or a molecule in terms of its electron density $\rho(r)$ is written as [15,16]

$$dE = F[\rho] + \int \rho(r)\delta v(r) dr \quad (1)$$

where $v(r)$ is the external potential that includes the nuclear potential also, and $F[\rho]$ is the universal Hohenberg–Kohn functional composed of the electronic kinetic energy and the electron–electron repulsion energy. The first partial derivative of μ with respect to N is defined as the global hardness η of the system [17]

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

The global electrophilicity index, ω , which measures the stabilization in energy when the system acquires an additional electronic charge, ΔN , from the environment, is given by the simple expression of Eq. (1) [18] in terms of the electronic chemical potential, μ , and the chemical hardness η

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (3)$$

Both quantities may be expressed in terms of the one-electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ε_H and ε_L , respectively [16,17], as

$$\mu \approx (\varepsilon_H + \varepsilon_L) / 2 \quad (4)$$

$$\eta \approx (\varepsilon_L - \varepsilon_H) \quad (5)$$

The electrophilicity index encompasses both the propensity of the electrophile to acquire an additional electronic charge (driven by μ^2 , the square of electronegativity) and the resistance of the system to exchange electronic charge with the environment described by η . A good electrophile is in this sense characterized by a high value of μ and a low value of η . Beside the global electrophilicity index, it is possible to define its local (or regional) counterpart condensed to atoms [19].

2.2. Local quantities

The Fukui function $f(r)$ is defined as the first derivative of the electronic density $\rho(r)$ of a system with respect to the number of electrons N at a constant external potential $v(r)$ [20]:

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (6)$$

It has been shown that a high value of the Fukui function means a high reactivity of the site r [21]. The local softness $s(r)$ is defined by:

$$s(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f(r) \quad (7)$$

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, electrophilic and nucleophilic Fukui functions and local softness can be defined [22]. To describe site selectivity or reactivity of an atom in a molecule, it is necessary to condense the values of $f(r)$ and $s(r)$ around each atomic site into a single value that characterizes the atom in a molecule. This can be achieved by electronic population analysis. Thus for an atom k in a molecule, depending upon the type of electron transfer, we have three different types of condensed Fukui function of the atom k ,

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (8a)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for electrophilic attack} \quad (8b)$$

where $\rho_k(N)$, $\rho_k(N-1)$ and $\rho_k(N+1)$ are the gross electronic populations of the site k in neutral, cationic, and anionic systems, respectively.

The condensed local softnesses s_k^\pm can be easily calculated from the condensed Fukui functions f_k^\pm and the global softness S :

$$s_k^- = S[\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] = S f_k^- \quad \text{for electrophilic attack} \quad (9a)$$

$$s_k^+ = S[\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] = S f_k^+ \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (9b)$$

The local electrophilicity index, ω_k , condensed to atom k is easily obtained by projecting the global quantity onto any atomic center k in the molecule by using the electrophilic Fukui function (i.e. the Fukui function for nucleophilic attack, f_k^+) [19]

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (10)$$

2.3. Regioselectivity criteria for four-center reactions

In order to explain the regiochemistry of four-center reactions, Gazquez and Mendez proposed a local version of HSAB principle, which generally states that “the interaction between any two chemical species will occur through the centers with nearly equal condensed Fukui function” [23,24]. This can determine the behavior of different reactive sites with respect to the hard and soft reagents. Chandra and Nguyen have correlated the idea of the local HSAB concept and regioselectivity defining a quantity, said ‘delta’ (Δ_{ij}^{kl}), that suggests a measure of predominance of one reaction over the other on the base of local softness s [25,26]. This quantity is so defined:

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i - s_k)^2 + (s_j - s_l)^2 \quad (11)$$

where i and j are the atoms of a molecule A involved in the formation of a cycloadduct with atoms k and l of a molecule B, and s_i ’s are the appropriate type of atomic softnesses (if s_i and s_j are electrophilic then s_k and s_l are obviously nucleophilic). The idea is based on the simultaneous fulfillment of the local HSAB concept at both termini. This is because, in the case of a multicenter addition reaction, it is

not the similarities of softness at one center that are important. Δ_{ij}^{kl} can be considered a measure of how extensively the HSAB principle is satisfied. The reaction associated with a lower Δ_{ij}^{kl} value will be the preferred one.

2.4. Regioselectivity criteria for two-center reactions

A useful simplification for the study of the regioselectivity in reactions may be obtained by looking at those processes having a markedly polar character, where the transition structure associated with the rate-determining step mostly involves the formation of one single bond between the most electrophilic and other nucleophilic sites. This approximation is true when more powerful electron-releasing and electron-withdrawing substituents are present at both dipole and dipolarophile. In the absence of a precise definition of local nucleophilicity, we will assume that the most nucleophilic site at the nucleophile moiety will be the one presenting the highest value of the Fukui function for an electrophilic attack f_k^- . The polar character of the interaction is described, according to our proposed model, by the difference in the absolute electrophilicity power $\Delta\omega$. Local parameters of reactivity, including the condensed-to-atom electrophilic and nucleophilic Fukui functions and the local electrophilicity index defined in Eq. (10), are therefore expected to be useful descriptors of regional electrophilicity/nucleophilicity patterns that may account for the observed regioselectivity in two-center reactions with a significant polar character.

3. Computational details

The quantum chemical calculations reported in this work were performed at the B3LYP/6-31G(d) level of theory using GAUSSIAN 98 suite of programs [27]. The optimizations of equilibrium geometries of reactants were performed using the Berny analytical gradient optimization method [28]. The electronic populations as well as the Fukui indices and local softnesses are computed using NPA (natural population analyses) [29], and also by the charges derived from the electrostatic potential and calculated according to Merz–Kollman (MK option) [30] and to Breneman and Wiberg algorithm (CHelpG option) [31]. The transition states (TSs) for the 13DC reactions have been localized at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that the TSs had one and only one imaginary frequency.

Table 1a
Energy difference between the two possible HOMO/LUMO combinations for the dipole and the dipolarophiles (values in eV)

Reaction #	$ E_{\text{LUMO}}^{\text{Dipolarophile}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Dipole}} $ (NED character)	$ E_{\text{LUMO}}^{\text{Dipole}} - E_{\text{HOMO}}^{\text{Dipolarophile}} $ (IED character)
1	5.34	5.47
2	6.30	4.86

Table 1b
Electronic chemical potentials μ (u.a.) and electrophilicity indexes ω (eV) for dipole and dipolarophiles systems

Reaction #	μ		ω	
	Dipole	Dipolarophile	Dipole	Dipolarophile
1	-0.1562	-0.1586	1.94	1.51
2	-0.1562	-0.1299	1.94	0.96

Table 1c
CT (charge transfer) from nitron to dipolarophile (reaction #1) and from dipolarophile to nitron (reaction #2)

Reaction #	TS	CT		
		NPA	MK	CHelpG
1	TS1 (ortho)	0.034	0.011	0.017
	TS2 (meta)	0.033	0.029	0.024
2	TS1 (ortho)	0.057	0.059	0.058
	TS2 (meta)	0.051	0.052	0.046

Table 2
Energies of transition state E (u.a.) and activation energies E_a (kcal/mol)

Reaction #	TS1 (ortho)		TS2 (meta)	
	E (u.a.)	E_a	E (u.a.)	E_a
1	-743.4431	10.4	-743.4384	13.3
2	-743.4272	22.9	-743.4214	26.5

4. Results and discussions

4.1. Prediction of the NED/IED character

The NED (normal electron demand) or IED (inverse electron demand) character of the cycloaddition reactions has been predicted by three approaches, namely, the calculation of HOMO/LUMO gaps between the two reactants (Table 1a) and by the calculation of electronic chemical potentials and electrophilicity indexes (Table 1b). The HOMO/LUMO gaps show a NED character for reaction #1, and an IED character for reaction #2.

As it can be seen in Table 1b, the electronic chemical potential of methyl acrylate is almost similar to that of the nitron, thereby indicating that only a slight charge transfer can take place between the two reactants. On the other hand, the chemical potential of vinyl acetate is remarkably lower than that of the nitron so indicating that a net charge transfer can take place from vinyl acetate to nitron. Table 1b shows that the electrophilicity power of nitron is greater than those of methyl acrylate and vinyl acetate, and consequently, the nitron can act an electrophile for the two 13DC reactions. In other words, the electrophilicity indices indicate an IED character for both the reactions #1 and #2. This result is in contradiction with HOMO/LUMO and chemical potential calculations for reaction #1. The electrophilicity differences between nitron and methyl acrylate ($\Delta\omega = 0.43$ eV) indicate a lower

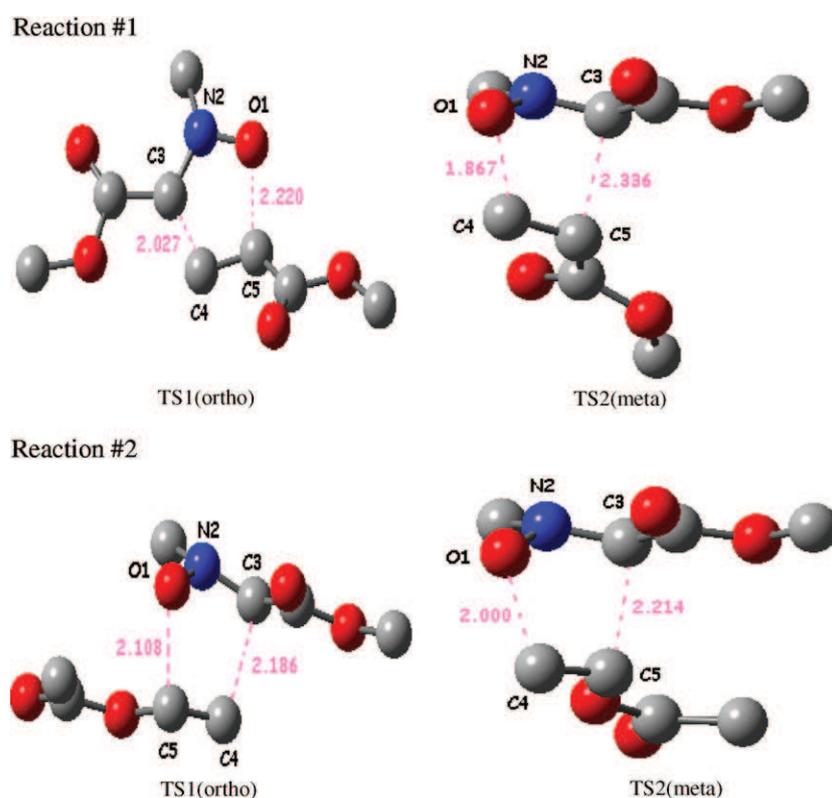


Fig. 1. Optimized geometries for transition structures at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. Hydrogen atoms have been omitted for clarity. Distances of forming bonds are given in angstroms.

polar character for this cycloaddition reaction than for the reaction between nitron and vinyl acetate ($\Delta\omega = 0.98$ eV). Both $\Delta\omega$ values are characteristic of low polar reactions [32,33] as it is also indicated by the low charge transfer calculated at the transition states (Table 1c). The charge transfer calculations also indicate a NED character for reaction #1 and an IED character for reaction #2.

4.2. Prediction of regiochemistry

In order to put in evidence the preferential cyclization mode and consequently the major cycloadduct of 13DC reactions under investigation, we will distinguish two possibilities (*two-center/four-center*) of the reaction mechanism. Our theoretical predictions of the regioselectivity will be based on the transition state, FMO, and conceptual DFT theories.

4.2.1. Activation energy calculations

The transition states have been localized for both the ortho and meta cyclization modes. The corresponding activation energies, given in Table 2, show that the formation

of the ortho regioisomer is kinetically more favored for both reactions. The optimized geometries of the transition states corresponding to the ortho and meta channels are given in Fig. 1.

4.2.2. FMO calculations

4.2.2.1. Case of a four-center process. According to the Houk rule, the large-large and small-small type interactions are more favored than the large-small and small-large type ones [3]. The coefficients of the frontier orbitals calculated at the HF/STO-3G level for HOMO (nitron) and LUMO (methyl acrylate) for reaction #1, and HOMO (vinyl acetate) and LUMO (nitron) for reaction #2 are given in Fig. 2. The values of frontier orbital coefficients show that the cyclization leading to the formation of the meta regioisomer is the most favored. Consequently, the Houk rule is not verified for the 13DC reactions of nitrons [14].

4.2.2.2. Case of a two-center process. According to the FMO theory, the formation of a bond in a two-center reaction can be explained by the large-large interaction of frontier orbitals of the reactants. As it can be shown in Fig. 2,

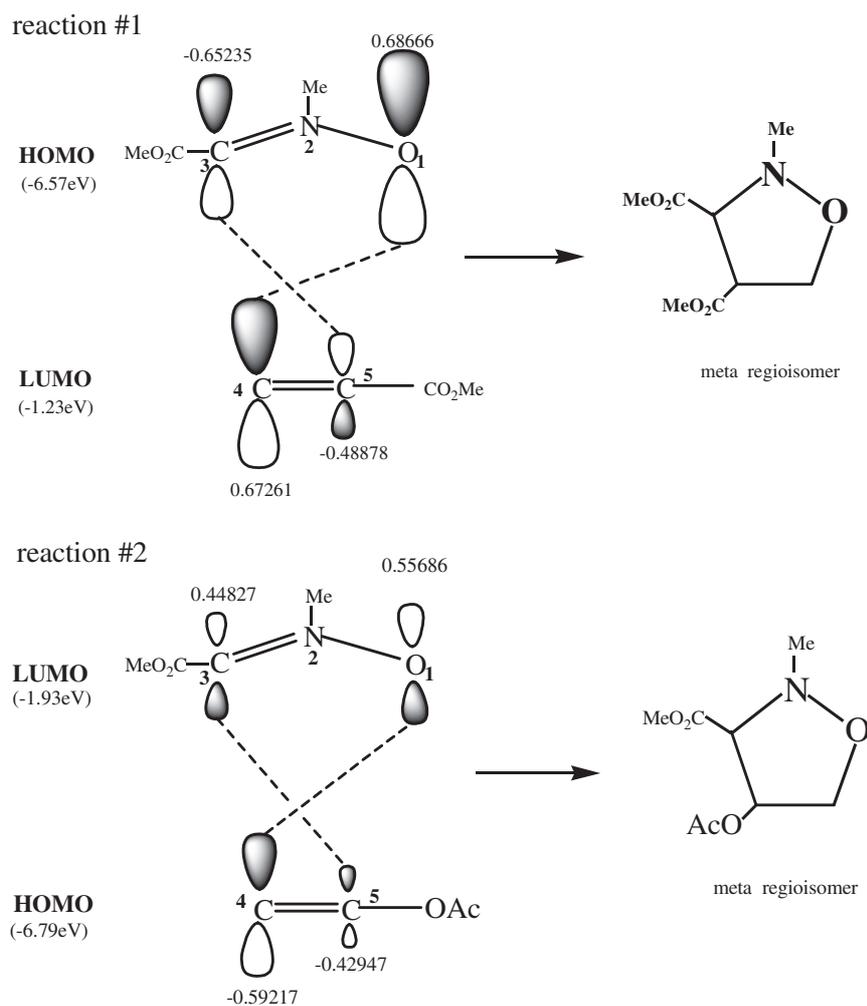


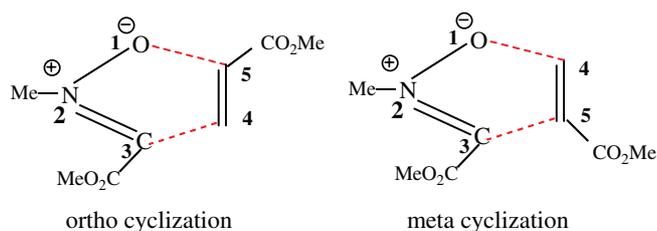
Fig. 2. Application of the Houk rule.

the large–large rule is not verified, and consequently we can conclude that the FMO theory fails to explain the true regioselectivity since the opposite orientation is predicted. Indeed, as it is often described in the literature, the FMO theory often fails to rationalize the regioselectivity of 13DC reactions of nitrones with some captodative and disubstituted olefines [34,35].

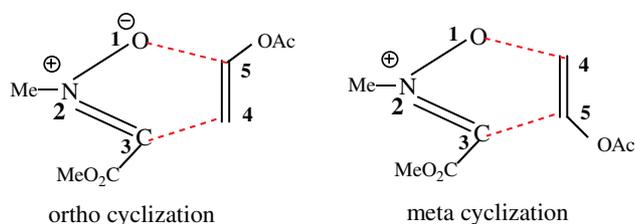
4.2.3. Use of DFT-based reactivity indexes

4.2.3.1. Case of a four-center process. The regioselectivity of four-center reactions is conveniently explained by the Gazquez–Mendez rule [36] which stipulates that “the interaction between two chemical species A and B is favored when it occurs through those atoms whose softnesses are approximately equal”. In our case, the application of the Gazquez–Mendez rule is reduced to the calculation of the quantities s_{ortho} and s_{meta} corresponding to the ortho and

reaction #1



reaction #2



Scheme 2. The two possible cyclization modes and atom numbering.

Table 3a
The HOMO and LUMO energies, chemical hardnesses η and chemical softnesses S of the nitron, methyl acrylate and vinyl acetate

System	HOMO	LUMO	η	S
Nitron	-0.2416	-0.0708	0.1708	2.9274
Methyl acrylate	-0.2719	-0.0452	0.2267	2.2057
Vinyl acetate	-0.2495	-0.0103	0.2392	2.0906

Values are in atomic units.

Table 3b

Electrophilic and nucleophilic Fukui indices and condensed local softnesses for the O1 and C3 atoms of the nitron

	NPA				MK				CHelpG			
	f_k^+	s_k^+	f_k^-	s_k^-	f_k^+	s_k^+	f_k^-	s_k^-	f_k^+	s_k^+	f_k^-	s_k^-
O1	0.192	0.347	0.563	1.015	0.233	0.315	0.682	0.923	0.240	0.324	0.702	0.949
C3	0.163	0.327	0.477	0.958	0.330	0.482	0.965	1.412	0.312	0.486	0.914	1.423

Table 3c

Nucleophilic Fukui indices and local softnesses for the atoms C4 and C5 of methyl acrylate and Electrophilic Fukui indices and local softnesses for the atoms C4 and C5 of vinyl acetate

	NPA		MK		CHelpG	
	f_k^+	s_k^+	f_k^+	s_k^+	f_k^+	s_k^+
Methyl acrylate						
C4	0.279	0.615	0.340	0.751	0.313	0.690
C5	0.112	0.248	0.069	0.152	0.066	0.146
	f_k^-	s_k^-	f_k^-	s_k^-	f_k^-	s_k^-
Vinyl acetate						
C4	0.345	0.720	0.441	0.921	0.433	0.906
C5	0.168	0.350	0.241	0.504	0.239	0.501

Table 3d

Values of s_{ortho} and s_{meta} quantities calculated with NPA, MK and CHelpG population analyses

Reaction #	NPA		MK		CHelpG	
	s_{ortho}	s_{meta}	s_{ortho}	s_{meta}	s_{ortho}	s_{meta}
1	0.711	0.669	1.032	1.619	1.182	1.699
2	0.104	0.041	0.034	0.270	0.041	0.212

meta cycloaddition channels (Scheme 2). These quantities are expressed by:

Reaction #1: nitron with methyl acrylate (see Scheme 2 for atom numbering)

$$s_{ortho} = (s_{O1}^- - s_{C5}^+)^2 + (s_{C3}^- - s_{C4}^+)^2 \quad (12a)$$

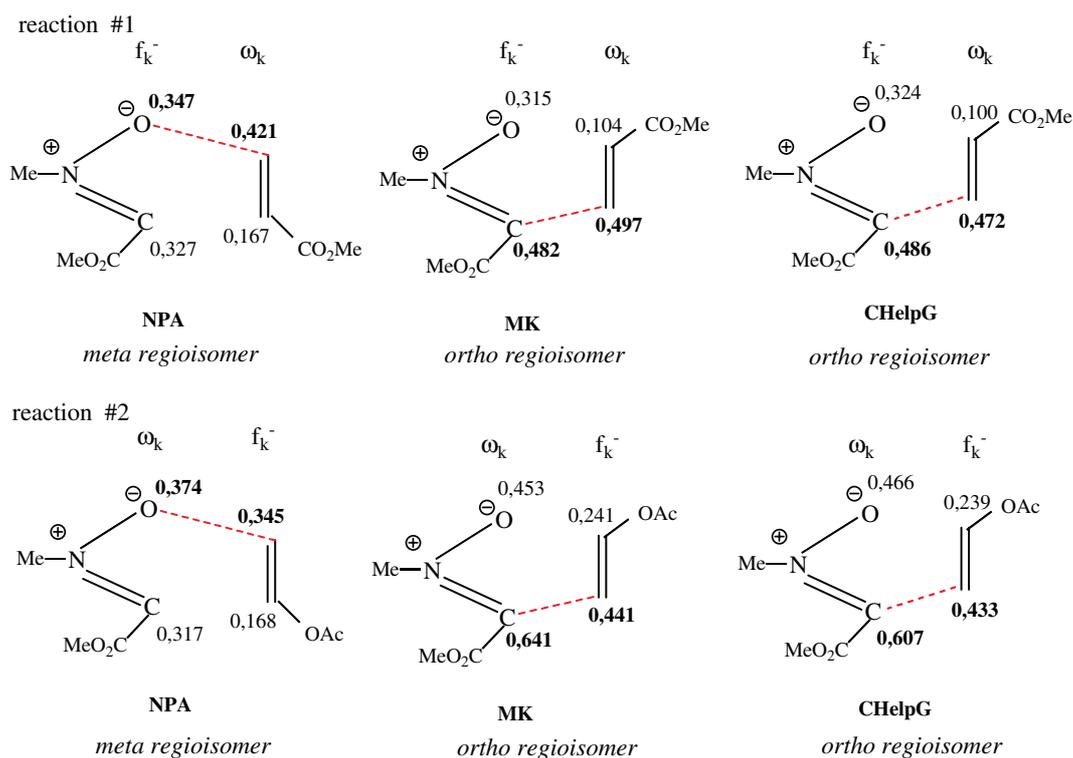
$$s_{meta} = (s_{O1}^- - s_{C4}^+)^2 + (s_{C3}^- - s_{C5}^+)^2 \quad (12b)$$

Reaction #2: nitron with vinyl acrylate (see Scheme 2 for atom numbering)

$$s_{ortho} = (s_{C5}^- - s_{O1}^+)^2 + (s_{C4}^- - s_{C3}^+)^2 \quad (13a)$$

$$s_{meta} = (s_{C4}^- - s_{O1}^+)^2 + (s_{C5}^- - s_{C3}^+)^2 \quad (13b)$$

The HOMO and LUMO energies, chemical hardnesses η and chemical softnesses S of the nitron, methyl acrylate and vinyl acetate are given in Table 3a. The Fukui indices and local softnesses for the atoms O1 and C3 of the dipole (C-(methoxycarbonyl)-N-methyl nitron) and for the atoms C4 and C5 of the dipolarophiles (methyl acrylate and vinyl acetate), calculated with NPA, MK and CHelpG population analyses, are given in Tables 3b and 3c, respectively. The values of the quantities s_{ortho} and s_{meta} are given in Table 3d. The small values of s_{ortho} compared to s_{meta} , calculated with MK and CHelpG population analyses, for the two reactions show that the ortho cycloaddition



Scheme 3. Prediction of the favored two-center interactions using DFT-based indexes.

channel leading to the cycloadduct ortho is the most favored. Thus, the experimental regioselectivity is correctly predicted using DFT-based indexes. We note, however, that the results based on NPA charges are in disagreement with experimental results since they favor the meta channel [14]. Consequently, it appears the Gazquez–Mendez rule based on electrostatic charges is able to predict the true regioselectivity.

4.2.3.2. Case of a two-center process. In Scheme 3 (reaction #1), we have reported the values of local electrophilicities ω_k^- for atoms C4 and C5 (methyl acrylate) and nucleophilic Fukui indices f_k^- for atoms O1 and C3 (nitron). The values of ω_k for atoms O1 and C3 (nitron) and the values of f_k^- for atoms C4 and C5 (vinyl acetate) are reported in Scheme 3 (reaction #2). The ω_k and f_k^- values allow us to characterize the most favorable two-center interaction along an asynchronous bond-formation process, and, in consequence, the more favorable regioisomeric reactive channel [37]. It turns out that the two-center polar model, based on electrostatic charges, predicts correctly the experimental regioselectivity.

5. Conclusion

The regioselectivity for the 13DC reactions of C-(methoxy-carbonyl)-methyl nitron and methyl acrylate (reaction #1) and vinyl acetate (reaction #2) has been investigated using the DFT method at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. The two possible (four-center/

two-center) cycloadditions are considered for the analysis of regioselectivity. The analysis of HOMO/LUMO gaps, chemical potentials, and charge transfer at the TSs indicates a NED character for reaction #1 and an IED character for reaction #2. The theoretical results obtained in this work permit us to conclude that the FMO theory fails to predict the regioselectivity of 13DC of nitrones whereas the activation energy calculations and the DFT-based reactivity indexes calculated using electrostatic charges (MK and CHelpG options) predict successfully the experimental regioselectivity.

References

- [1] K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, Chem. Rev. 98 (1998) 863.
- [2] (a) J.J. Tufariello, in: A. Padwa (Ed.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley, New York, 1984; (b) K.B.G. Torrsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis, VCH, New York, 1988; (c) J.J. Tufariello, Acc. Chem. Res. 12 (1979) 396.
- [3] I. Fleming, Frontiers Orbitals and Organic Chemical Reactions, Wiley, London, 1976.
- [4] (a) K. Tanaka, T. Imase, S. Iwata, Bull. Chem. Soc. Jpn. 69 (1996) 2243; (b) I. Morao, B. Lecea, F.P. Cossio, J. Org. Chem. 62 (1997) 7033; (c) F.P. Cossio, I. Morao, H. Jiao, P. von, R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 6737.
- [5] J. Liu, S. Niwayama, Y. You, K.N. Houk, J. Org. Chem. 63 (1998) 1064.
- [6] E.C. Magnusong, J. Pranata, J. Comput. Chem. 19 (1998) 1795.
- [7] M.J. Aurell, L.R. Domingo, P. Perez, R. Contreras, Tetrahedron 60 (2004) 11503.

- [8] R. Herrera, A. Nagarajan, M.A. Morales, F. Mendez, H.A. Jimenez-Vazquez, G. Zepeda, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 1252.
- [9] A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1213.
- [10] J.M. Brunel, *Chem. Rev.* 105 (2005) 857.
- [11] (a) P. Bravo, L. Bruche, G. Fronza, G. Zecchi, *Tetrahedron* 48 (1992) 9775;
(b) Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 6157;
(c) C. Ahn, J.W. Kennington, P. De Shong, *J. Org. Chem.* 59 (1994) 6282;
(d) K.B. Jensen, R.G. Hazell, K.A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 2353;
(e) P. Conti, G. Roda, F.F.B. Negra, *Tetrahedron Asymm.* 12 (2001) 1363;
(f) A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1134;
(g) O. Tamura, T. Okabe, T. Yamaguchi, J. Kotani, K. Gotanda, M. Sakamoto, *Tetrahedron* 51 (1995) 119;
(h) O. Tamura, N. Mita, T. Okabe, Y. Yamaguchi, C. Fukushima, M. Yamashita, Y. Morita, N. Morita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 2602.
- [12] (a) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, R. Romeo, G. Romeo, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 1777;
(b) U. Chiacchio, A. Corsaro, V. Pistara, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, G. Grassi, *Eur. J. Org. Chem.* (2002) 1206.
- [13] (a) Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 6157;
(b) U. Chiacchio, G. Gumina, A. Rescifina, R. Romeo, N. Uccella, F. Casuscelli, A. Piperno, G. Romeo, *Tetrahedron* 52 (1996) 8889.
- [14] P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. Romeo, *Tetrahedron* 59 (2003) 3581.
- [15] R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [16] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* 136 (1964) 864.
- [17] R.G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* 7512 (1983) 105.
- [18] R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.
- [19] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 6871.
- [20] R.G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049.
- [21] P.K. Chattaraj, S. Nath, A.B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 9143.
- [22] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708.
- [23] J.L. Gazquez, F.J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 9298.
- [24] J.L. Gazquez, A. Martinez, F. Mendez, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 4059.
- [25] A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 195.
- [26] A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* 3 (2002) 310.
- [27] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, *Gaussian 98 (Revision A.1)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- [28] (a) H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3 (1982) 214;
(b) H.B. Schlegel, *Geometry optimization on potential energy surface*, in: D.R. Yarkony (Ed.), *Modern Electronic Structure Theory*, World Scientific, Singapore, 1994.
- [29] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 4066 (1983) 78.
- [30] B.H. Besler, K.M.J. Merz, P.A. Kollman, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 43.
- [31] C.M. Breneman, K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* 11 (1990) 361.
- [32] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417.
- [33] P. Perez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* (2003).
- [34] A. Padwa, D.N. Kline, K.F. Koehler, M. Matzinger, M.K. Venkataraman, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3909.
- [35] (a) P. Grunanger, P. Vitafinzi, *Isoxazoles*, in: E.C. Taylor (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol. 49, Wiley, New York, 1991;
(b) R. Sustmann, W. Sicking, *Chem. Ber.* 120 (1987) 1653;
(c) L. Fisera, M. Konopikova, P. Ertl, N. Pronayova, *Monatsh. Chem.* 125 (1994) 301;
(d) M. Shanmugasundaram, R. Raghunathan, E. Padma Malar, *J. Heteroatom. Chem.* 9 (1998) 517.
- [36] (a) R.G. Parr, W.T. Yang, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 46 (1995) 701;
(b) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 129;
(c) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793.
- [37] L.R. Domingo, M. Jose Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 6871.

III.3. APPLICATION III :

*Compréhension du rôle du catalyseur `acide de Lewis
ATPH` sur la cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-
Benzylideneaniline avec l'acroléine.*

APPLICATION III

Compréhension du rôle du catalyseur `acide de Lewis ATPH` sur la cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-benzylideneaniline avec l'acroléine

— Résumé —

La cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par un acide de Lewis du N-oxyde N-benzylideneaniline avec l'acroléine a été étudiée avec la méthode DFT/B3LYP/6-31G*. La coordination de $AlCl_3$ à l'atome d'oxygène de l'acroléine produit un changement radical du mécanisme pour le chemin réactionnel meta. Le processus de cyclisation est caractérisé par une addition de type Michael résultant d'une forte interaction nucléophile/électrophile conduisant à la formation d'un intermédiaire zwitterionique. Les calculs montrent également que la deuxième étape correspondant à la fermeture du cycle est l'étape qui détermine la cinétique de la réaction. Les énergies obtenues avec l'inclusion d'effet du solvant sont en bon accord avec les constatations expérimentales. L'analyse de l'électrophilie globale et locale explique correctement la réactivité et la régiosélectivité de cette cycloaddition catalysée par un acide de Lewis à base d'Aluminium.

1. Introduction

L'utilisation des catalyseurs métalliques dans les réactions CD13 asymétriques des nitrones avec les alcènes riches [1] et pauvres [2] en électrons reste un domaine peu exploré. Lorsque les alcènes déficients en électrons (par exemple les carbonyles α,β -insaturés) sont activés par la coordination d'un acide de Lewis (AL), la double liaison carbone-carbone de l'alcène sera fortement polarisée et l'électrophilie du carbone β augmente. Pour les réactions CD13 des carbonyles α -, β -insaturés accepteurs activés par un AL, l'attaque nucléophile du dipôle est cinétiquement favorisée. En conséquence, la formation de la liaison a lieu préférentiellement au carbone β du dipolarophile [3-5].

Expérimentalement, Kanemasa et al. [6] ont étudiée la CD13 entre le N-benzylideneaniline N-oxide **1** et l'acroléine **2** catalysé par ATPH (Aluminium tris (2,6-diphenylphénol)) qui est un acide de Lewis à base d'Aluminium. Kanemasa et al. ont remarqué une régiosélectivité quasi-exclusive (plus de 99%) en faveur de la formation de l'isoxazolidine-4-carboxaldehyde **3** (Schéma 1).

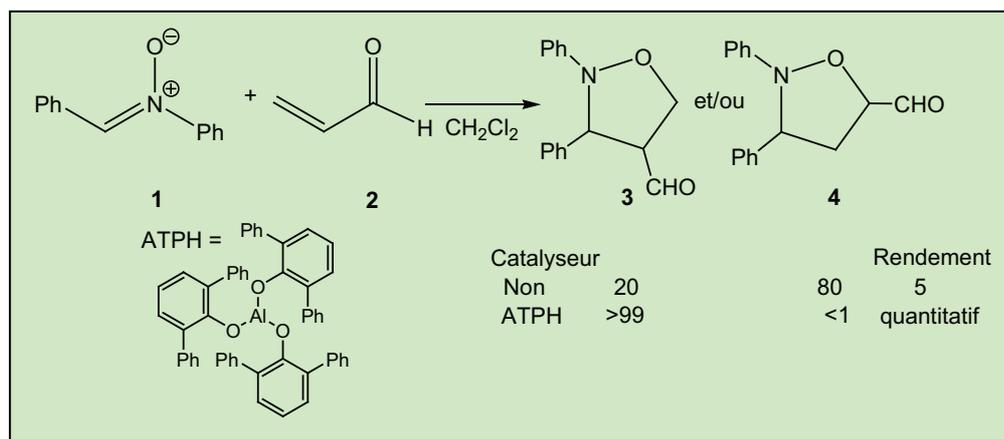


Schéma 1.

Selon Kanemasa et al. [6], dans le cas des réactions catalysées par le complexe ATPH/dipolarophile, la position α du dipolarophile est tellement encombrée qui rend la formation concertée des deux nouvelles liaisons σ très difficile. L'intermédiaire bétaine formé à travers la réaction *stepwise* est suivi par une cyclisation qui s'effectue avec un grand empêchement stérique [6].

Notre but dans cette application est de mener une étude théorique de l'effet électroniques du catalyseur ATPH sur le mécanisme de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyle 1 et l'acroléine 2 en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G*). Pour cela, nous avons étudié cette réaction en absence (schéma 2) et en présence de l'acide de Lewis (schéma 3).

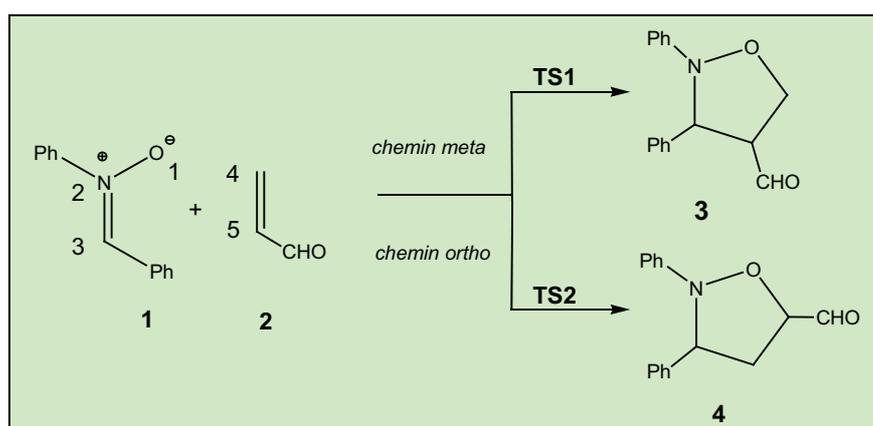


Schéma 2.

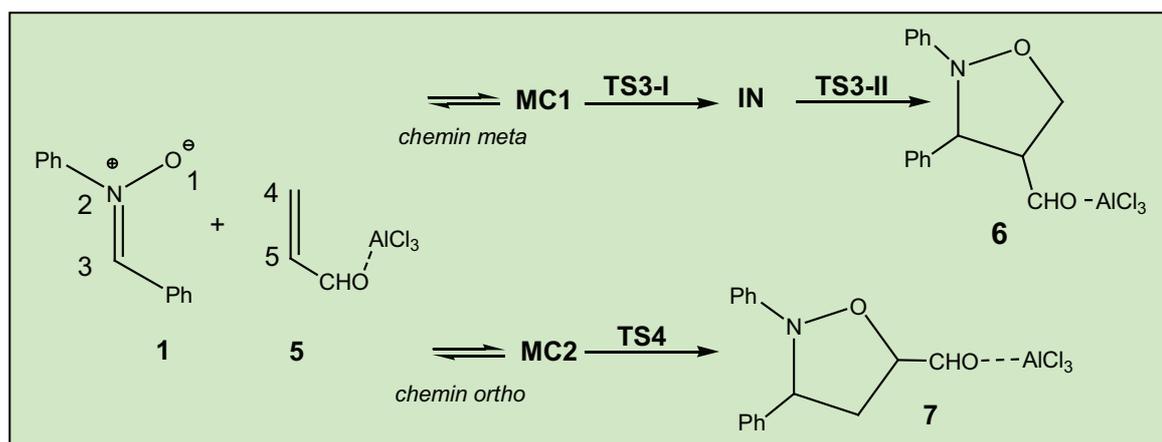


Schéma 3.

2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) en utilisant le programme Gaussian 03W [7].
- Les populations électroniques atomiques et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) [8].
- Les états de transition, correspondants aux deux modes de cyclisation ortho et meta, ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- Le calcul IRC [9,10] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).
- Les structures électroniques des points stationnaires et les ordres de liaisons [11] (indices de Wiberg) ont été analysés par la méthode NBO (Natural Bond Orbital) [12].
- 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 [13]. Etant donnée que cette cycloaddition a été effectuée dans le dichlorométhane (DCM) à 298,0 K, nous avons pris la valeur $\epsilon=8,93$ comme constante diélectrique du milieu.

3. Résultats et discussion

3.1. Analyse basée sur l'électrophilie globale

Dans le [tableau 1](#), nous avons reporté les valeurs des potentiels chimiques électroniques, μ , des duretés chimiques, η , des indices d'électrophilie globale, ω , et des indices de nucléophilie, N , pour la nitrone **1**, pour la nitrone simplifiée dans laquelle les phényles ont été remplacés par des atomes d'hydrogènes, pour l'acroléine **2** et pour trois autres acroléines coordonnés par l'acide de Lewis AL (avec AL=Al(OPh)₃, Al(OMe)₃, AlCl₃). Les 6 espèces sont classées par ordre d'électrophilie décroissante.

Tableau 1.

	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
acroléine-ATPH	/	/	/	/
acroléine-Al(OPh) ₃	-0.1687	0.0640	6.06	/
acroléine-AlCl ₃ (5)	-0.2189	0.1413	4.62	1.24
acroléine-Al(OMe) ₃	-0.1740	0.1133	3.63	/
acroléine (2)	-0.1611	0.1921	1.84	2.12
nitrone (1)	-0.1312	0.1405	1.67	3.64
nitrone simple	-0.1260	0.2038	1.06	/

Le [tableau 1](#) montre que :

- ✓ Le potentiel chimique électronique de la nitrone **1** ($\mu = -0.1312$ u.a.) est plus élevé que celui de l'acroléine **2** ($\mu = -0.1611$ u.a.) et ceux des acroléines coordonnées par AL ($\mu = -0.1687, -0.1740$ et -0.2189 u.a.), indiquant ainsi qu'au cours de ces réactions CD13, la transfert de charge (CT) aura lieu de la nitrone **1** vers les dérivées d'acroléine, ce résultat est en bon accord avec l'analyse du CT calculée aux états de transition (voir Figure 7).
- ✓ L'électrophilie de la nitrone simplifiée est de 1.06 eV. Elle est classée comme un électrophile modéré selon l'échelle de ω [4]. L'inclusion des deux phényles augmente son électrophilie à 1.67 eV en conséquence de l'effet attracteur de ces deux groupements. L'électrophilie de l'acroléine **2** est de 1.84 eV, ce qui permet de la classer

comme un électrophile fort [4] ($\omega > 1.50$ eV). La faible valeur de la différence d'électrophilie entre la nitrone **1** et l'acroléine **2**, $\Delta\omega = 0.17$ eV, indique que cette réaction possède un faible caractère polaire. Ceci est confirmé par le calcul de CT à l'état de transition. La coordination de l'aluminium à l'atome d'oxygène de l'acroléine augmente notablement l'électrophilie du complexe correspondant (voir tableau 1) et par conséquent le caractère polaire de la réaction catalysée.

3.2. Choix du modèle simplifié du catalyseur ATPH

Un calcul DFT/B3LYP/6-31G* pour la structure réelle catalysée par l'acide de Lewis ATPH (97 atomes) est très coûteux en temps de calcul. Pour cela, la recherche d'un modèle simplifié s'impose. Le modèle le plus proche à acroléine-ATPH est acroléine-Al(OPh)₃ possédant la valeur $\omega = 6.06$ eV. Cette valeur élevée indique que ce complexe (dipolarophile) participera dans une cycloaddition entre la nitrone **1** ($\omega = 1.67$ eV) avec un caractère polaire très élevé ($\Delta\omega = 4.39$ eV). Deux modèles réduits ont été testés dans le but de remplacer ATPH par un catalyseur modèle simplifié. Il s'agit de :

- acroléine-Al(OMe) possédant la valeur $\omega = 3.63$ eV
- acroléine-AlCl₃ possédant la valeur $\omega = 4.62$ eV

Finalement, c'est le modèle acroléine-AlCl₃ qui a été retenu comme modèle simplifié de la structure réelle acroléine-ATPH pour deux raisons.

- i) Le modèle acroléine-AlCl₃ possède la valeur de ω la plus proche à la valeur 6.06 eV.
- ii) Le modèle acroléine-AlCl₃ est constitué d'un nombre très réduit d'atomes (12 atomes) en comparant avec la structure réelle acroléine-ATPH (111 atomes).

3.3. Analyse basée sur les indices locaux de réactivité

Les valeurs d'électrophilites locales ω_k pour la nitrone **1** et des nucléophilites locales N_k pour l'acroléine **2** et le l'acroléine-AlCl₃ **5**, calculées avec l'analyse de population NPA sont reportés dans la [figure 1](#).

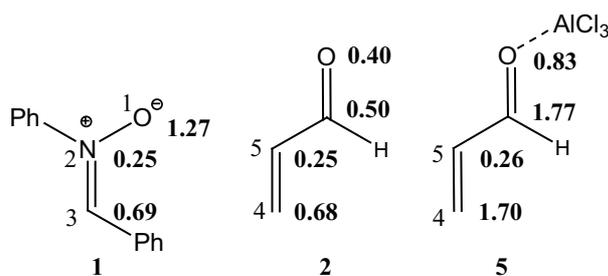


Figure 1. Nucléophiles locales, N_k , pour la nitrone **1**, et électrophilites locales, ω_k , pour l'acroléine **2** et l'acroléine- AlCl_3 **5**.

Les résultats montrent que :

-L'atome O (nitrone **1**) possède la plus grande valeur de N_k et par conséquent, c'est le site le plus nucléophile.

-En absence de AlCl_3 , l'atome C4 (conjuguée en position β) possède une électrophilie locale de 0.68 eV. La coordination de AlCl_3 à l'acroléine augmente l'électrophilie de l'atome C4 à 1.70 eV et elle augmente aussi l'électrophilie de l'atome de carbone du carbonyle à 1.77 eV. Par conséquent, le C du carbonyle est le site le plus électrophile. Cependant l'attaque nucléophile de la nitrone **1** en cette position, qui ne conduit à la formation d'aucun cycloadduit [3+2], peut être réversible. En revanche, l'attaque en position C4 favorise la formation du régioisomère obtenu expérimentalement.

3.4. Étude de la réaction CD13 entre *N*-benzylideneaniline *N*-oxyde **1** et l'acroléine **2** en phase gazeuse.

En raison de la dissymétrie du dipôle **1** et de dipolarophile **2**, pour la réaction CD13 entre le nitrone **1** et l'acroléine **2**, plusieurs chemins réactionnels peuvent être envisagés. Deux chemins régioisomériques seulement correspondants à la stéréosélectivité *endo* de l'acroléine **2** ont été étudiés dans cette application. Deux états de transition **TS1** et **TS2** et deux cycloadduits, **3** et **4** ont été localisés pour les deux modes de cyclisation ortho et meta (schéma 2).

Dans le [tableau 2](#), nous avons reporté les énergies des réactifs **1** et **2**, des états de transition **TS1** et **TS2** et des cycloadduits **3** et **4**.

Tableau 2. Energies totales B3LYP/6-31G* (*E*, u.a.) et relatives (ΔE , kcal/mol), en phase gazeuse et dans le dichlorométhane, des points stationnaires des deux chemin régioisomériques de la réaction CD13 réaction entre nitrone **1** et l'acroléine **2**, en absence de l'acide de Lewis.

	En phase gazeuse		en solution (dichlorométhane)	
	E	ΔE	E	ΔE
1	-631.915868		-631.928298	
2	-191.911974		-191.918799	
TS1	-823.807404	12.8	-823.823545	14.8
TS2	-823.806256	13.5	-823.823646	14.7
3	-823.853341	-16.0	-823.867455	-12.8
4	-823.855358	-17.3	-823.868655	-13.5

- Le schéma représentant la surface d'énergie potentielle (SEP), correspondant aux deux modes de cyclisation ortho et meta, est schématisé dans la [figure 2](#).
- Le calcul IRC a été effectué et les courbes correspondants $E=f(RC)$ et $RMS=f(RC)$ sont données dans la [figure 3](#).

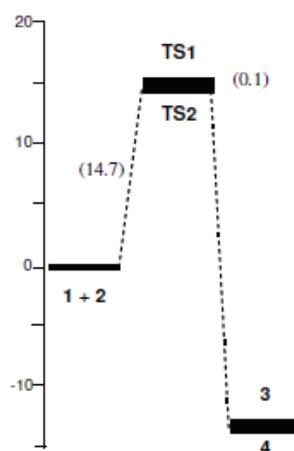


Figure 2. Les profils d'énergie, dans le dichlorométhane pour la réaction CD13 non catalysée de la nitrone **1** et l'acroléine **2**.

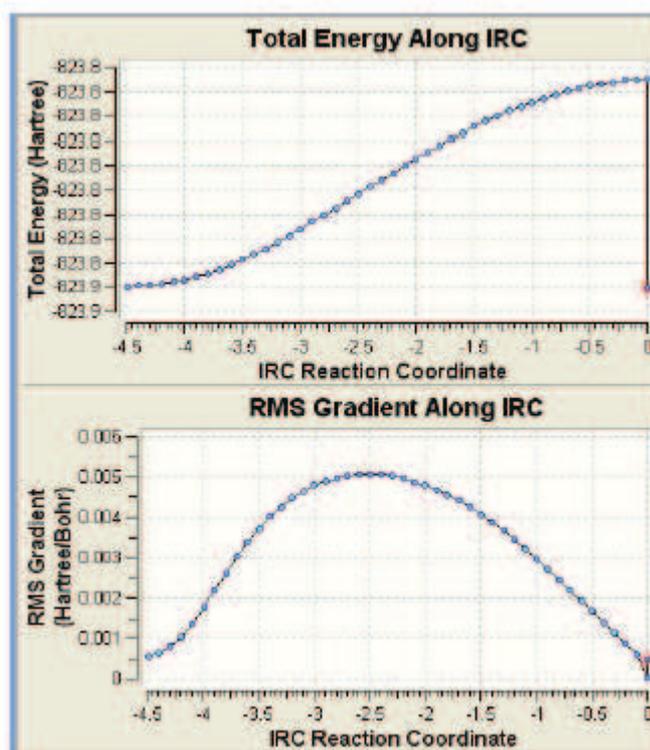


Figure 3. IRC pour la réaction CD13 non catalysé du nitrene 1 et l'acroléine 2

L'analyse de la SEP et les courbes IRC montrent que :

- ✓ Les énergies d'activation associées aux deux modes de cyclisation sont : 12.8 (TS1) et 13.5 (TS2) kcal/mol (voir [Tableau 2](#)). Les calculs en phase gaz favorisent la régiosélectivité meta c'est-à-dire la formation du cycloadduit **3** ce qui est en désaccord avec l'expérience. La formation des cycloadduits **3** et **4** est exothermique par -16.0 et -17.3 kcal/mol, respectivement.
- ✓ Le long du mode de cyclisation meta, cette CD13 suit un mécanisme concerté.

Analyse structurale des états de transition :

Les géométries des TSs sont données dans la [figure 4](#). Les longueurs des liaisons O-C et C-C aux TSs sont : 1.893 (O1-C4) et 2.323 (C3-C5) Å pour TS1, et 2.290 (O1-C5) et 2.063 (C3-C4) Å pour TS2. Par conséquent, ces TSs correspondent aux processus de formation de liaisons concertés. On note que les longueurs de liaison qui se forment de position β de l'acroléine, C4, sont plus courtes que celles formées de la position α , C5 [14].

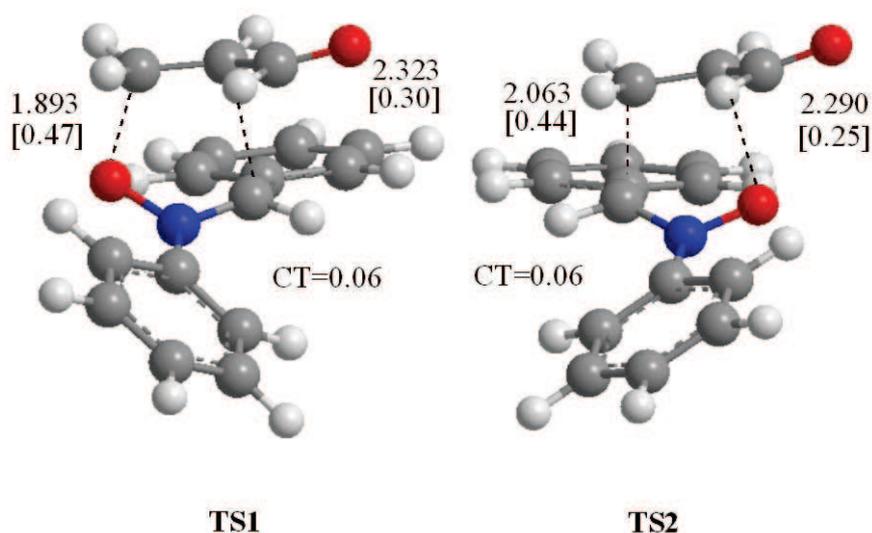


Figure 4. Structures des TSs B3LYP/6-31G(d) localisés pour la réaction CD13 entre le nitron **1** et l'acroléine **2**. Les distances sont en Å, les ordres de liaison entre parenthèses et le transfert de charge, CT, en e.

Les valeurs des BO pour les liaisons formées O-C et C-C sont : 0.47 (O1-C4) et 0.30 (C3-C5) à **TS1** et 0.44 (C3-C4) et 0.25 (O1-C5) à **TS2**. Ces résultats montrent que pour les deux modes de cyclisation, la formation de la liaison à la position C4 (β -conjugée) d'acroléine est plus avancée pour **TS1** et **TS2** [14]. On note, cependant, que la formation de la 1^{ère} liaisons dans **TS1** (le moins énergétique), est légèrement plus avancée, mais d'une façon moins asynchrone que dans le cas de **TS2**.

Le transfert de charge CT calculé à **TS1** et **TS2** avec l'analyse de population naturelle (NPA) montre que un faible CT=0.06e a lieu de la nitron **1** vers l'acroléine **2**. Ces faibles valeurs indiquent que ces TSs ont un faible caractère polaire, ce qui en accord avec la faible valeur de $\Delta\omega = 0.27$ eV calculé pour cette cycloaddition non catalysée.

3.5. Étude de la réaction CD13 entre *N*-benzylideneaniline *N*-oxyde **1** et l'acroléine **2** en présence de solvant CH₂Cl₂.

Etant donné que cette réaction CD13 est effectuée dans un solvant relativement polaire (dichlorométhane $\epsilon=8.93$), les structures sont stabilisées en présence du solvant avec un gain d'énergie entre 4.3 et 10.9 kcal/mol. On remarque les réactifs sont plus solvatés que les TSs de 2 kcal/mol environ. Par conséquent les énergies d'activation passent de 12.8 à 14.8 pour TS1 et de 13.5 à 14.7 pour TS2 (tableau 2). L'inclusion des effets de solvant dans les calculs conduit à une très légère variation des barrières d'activation. L'écart d'énergie entre TS1 et TS2 est de l'ordre de 0.1 kcal/mol (figure 2). TS1 et TS2 sont pratiquement isoénergétiques. Les moments dipolaires calculés 3.07 D (TS1) et 5.95 D (TS2) montrent que TS2 est plus polaire et par conséquent plus stabilisé que TS1. Par conséquent, dans le dichlorométhane, il y a une inversion dans les énergies relatives des TSs, ce qui est en accord clair avec la régiosélectivité observée expérimentalement.

3.6. Étude de la réaction CD13 entre *N*-benzylideneaniline *N*-oxyde **1** et l'acroléine en présence du catalyseur AlCl₃.

L'analyse des énergies des différentes structures du complexe AlCl₃-acroléine **5** montre que la conformation *s-trans* possède la plus faible énergie et par conséquent elle correspond à la forme la plus stable. La conformation *syn* est plus énergétique de 2.0 kcal/mol. Dans cette application, seule la conformation *s-trans/anti* du complexe AlCl₃-acroléine **5** a été considérée dans l'étude de cette réaction catalysée. De même pour le cas de la réaction CD13 non-catalysée, nous avons étudié uniquement les deux chemins régioisomériques associées à la stéréosélectivité *endo* du dipolarophile (schéma 3).

Dans le tableau 3, nous avons reporté les énergies de deux complexes moléculaires, MC1 et MC2, des réactifs **1** et **5**, des états de transition TS3-I et TS3-II, de l'intermédiaire IN et des cycloadduits **6** et **7**. On note que MC1 et MC2 sont des complexes moléculaires de Van Der Waals localisés entre les réactifs et le 1^{er} état de transition pour les chemins *meta* et *ortho* respectivement.

Tableau 3.

	<i>En phase gaz</i>		<i>en solution (dichlorométhane)</i>	
	E	ΔE	E	ΔE
1	-631.915868		-631.928298	
5	-1815.198008		-1815.216250	
MC1	-2447.131448	-11.0	-2447.150690	-3.9
TS3-I	-2447.130801	-10.6	-2447.152581	-5.0
IN	-2447.132172	-11.5	-2447.159318	-9.3
TS3-II	-2447.124362	-6.6	-2447.145829	-0.8
6	-2447.137160	-14.6	-2447.156655	-7.6
MC2	-2447.125017	-7.0	-2447.151418	-4.3
TS4	-2447.108077	3.6	-2447.137885	4.2
7	-2447.132701	-11.8	-2447.151421	-4.3

La surface d'énergie potentielle de la réaction catalysée dans le dichlorométhane peut être schématisée comme suit :

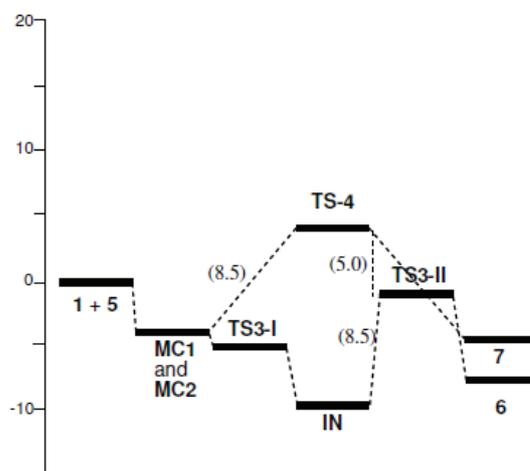


Figure 5.

Le calcul IRC a été effectué et les courbes correspondants $E=f(RC)$ et $RMS=f(RC)$ sont données dans la figure 6.

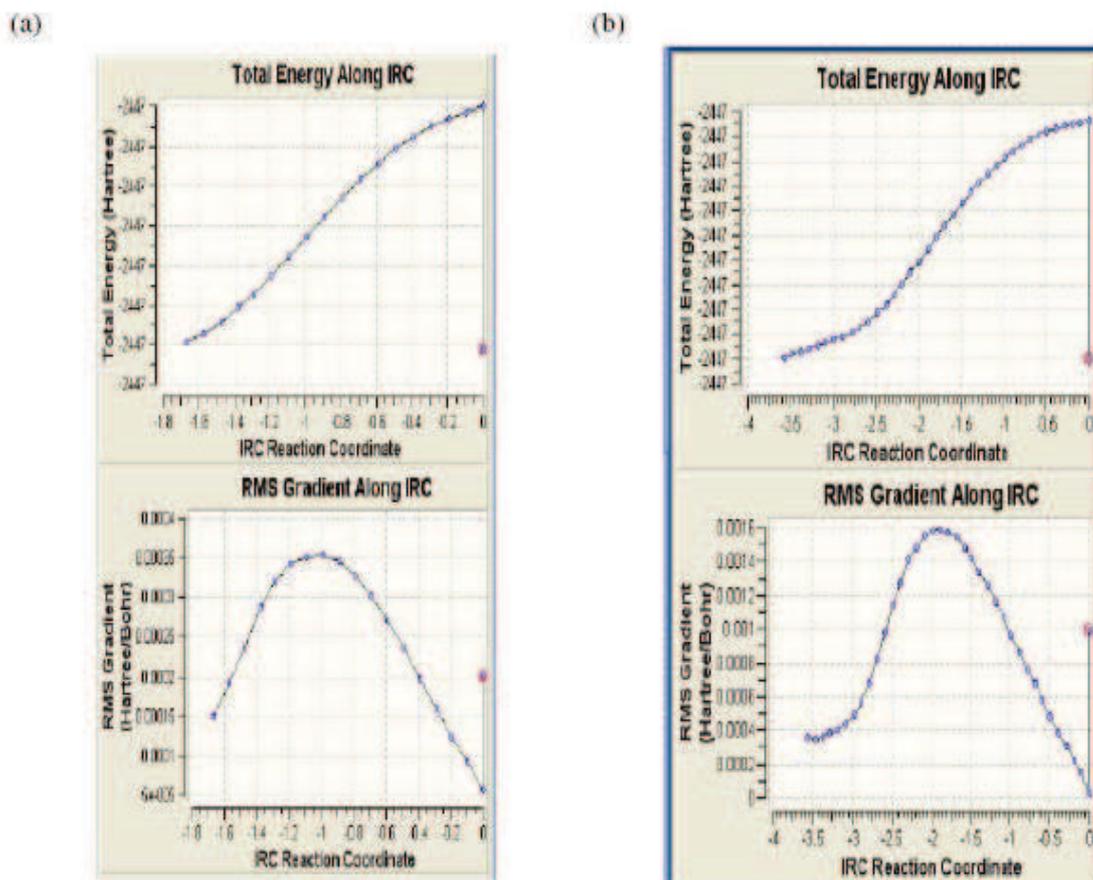


Figure 6. IRC pour la réaction CD13 catalysée entre la nitrene 1 et le complexe 5.
(a) pour TS3-I (b) pour TS3-II

L'analyse du [tableau 3](#) montre que :

- ✓ La formation des cycloadduits **6** et **7** est exothermique par -14.6 et -11.8 kcal/mol, respectivement.
- ✓ Les deux complexes moléculaires, **MC1** et **MC2**, sont localisés à 11.0 et à 7.0 kcal/mol, respectivement, au-dessous des réactifs (**1+5**).
- ✓ Pour le chemin *ortho*, **TS-4** est localisé à 10.6 kcal/mol au-dessus de **MC2**. Ce mode de cyclisation est cinétiquement défavorisé.
- ✓ Pour le chemin meta, **TS3-I** est localisé à 0.4 kcal/mol seulement au-dessus de **MC1**, tandis que l'intermédiaire **IN** est localisé à 0.5 kcal/mol au-dessous de **MC1**. La formation de l'intermédiaire zwitterionique **IN** ne présente pas de barrière appréciable. L'énergie d'activation associée à la fermeture du cycle avec la formation du cycloadduit **6** est de 4.9 kcal/mol; cette étape correspond à l'étape déterminante de la vitesse du processus stepwise meta favorisé cinétiquement.

Conclusion : Le catalyseur AlCl₃ a un effet important sur le mécanisme réactionnel des chemins ortho et meta :

- 2 TSs et un intermédiaire **IN** ont été localisés pour le chemin meta (mécanisme stepwise).
- 1 seul TS a été localisé pour le chemin ortho (mécanisme concerté)
- ✓ L'état de transition **TS3-II** est localisé à 10.2 kcal/mol au-dessous de **TS4**. On peut expliquer ce fait par l'interaction à deux centres qui a lieu entre l'atome O de N-oxide N-Benzylideneaniline **1** et la position β-conjuguée de l'acroléine **5**. Il s'agit d'une addition de type Michael pour le chemin meta.

Les calculs B3LYP donnent une surface très aplatie pour la première étape du chemin stepwise meta. En effet, **MC1**, **TS3-I**, et **IN** possèdent des énergies très voisines. Plusieurs études consacrées aux réactions de Diels-Alder ont montré que les calculs HF surestiment les énergies d'activation alors que MP2 les sous estiment [15]. Il est donc nécessaire de faire des calculs de type MP3 examiner (zoomer) cette surface aplatie [16]. Donc, pour

tester les résultats B3LYP, des calculs single-point au niveau MP3/6-31G(d) sur les géométries optimisées en DFT ont été effectués. Une comparaison des énergies relatives obtenues par les deux niveaux théoriques (tableau 4) nous permet de refaire quelques conclusions intéressantes.

Tableau 4. Energies(relative aux réactifs) B3LYP/6-31G(d) et MP3/6-31G(d) (kcal/mol) des points stationnaires impliqués dans les chemins régioisomérique des réaction CD13 catalysé par AL entre le nitroène 1 et l'acroléine 5.

	B3LYP	MP3
MC1	-11.0	-12.5
TS3-I	-10.6	-12.5
IN	-11.5	-19.0
TS3-II	-6.6	-12.9
6	-14.6	-30.1
MC2	-6.7	-10.1
TS4	3.6	1.3
7	-11.8	-28.4

On remarque que :

- (i) Les énergies relatives de **MC1** et **TS3-I** sont similaires par les deux niveaux de théorie. Ces résultats indiquent qu'après la formation de **MC1**, l'attaque nucléophile de la nitroène 1 sur le complexe 5 n'a aucune barrière appréciable.
- (ii) Un grand écart entre B3LYP et MP3 a été obtenu pour les énergies relatives de **IN**, **TS3-II** et **6**. Ceci se trouve justifié par le fait que B3LYP sous-estime les énergies de formation des liaisons C-C [17]. Cependant, les barrières d'activation obtenues pour la fermeture de cycle sont similaires par les 2 niveaux de théorie: 4.9 kcal/mol (B3LYP) et 6.1 kcal/mol (MP3).
- (iii) Bien que les calculs MP3 donnent une plus grande stabilisation pour **MC2** que B3LYP, avec un écart de 3.4 kcal/mol, les énergies d'activation pour le processus concerté sont proches avec les deux niveaux, 10.3 (B3LYP) et 11.4 (MP3) kcal/mol.
- (iv) Finalement, MP3 donne une régiosélectivité semblable à celle obtenue au niveau B3LYP. En effet, **TS3-II** est localisé à 14.2 kcal/mol au-dessous de **TS4**. La région aplatie donnée par les calculs B3LYP autour de **MC1**, **TS3-I**, et **IN** est éclatée au niveau MP3 pour

donner **IN** à 6.5 kcal/mol au-dessous de **MC1**. Les énergies MP3 indiquent que le long du chemin *meta*, les réactifs tendent vers la formation de l'intermédiaire **IN** puis la fermeture du cycle via **TS3-II**. La 2^{ème} étape étant l'étape déterminante de la vitesse du processus.

Analyse structurale des états de transition :

Les géométries des TSs et l'intermédiaire sont donnés dans la [figure 7](#). Pour l'état de transition **TS3-I**, la longueur de la liaison formée O1-C4 est de 1.924 Å associée à l'attaque nucleophilique de l'atome O1 de la nitrone **1** à l'atome C4 de **5**, tandis que la distance entre les atomes carboniques C3 et C5 est de 3.245 Å. La longueur de la liaison O1-C4 de l'intermédiaire **IN** est de 1.614 Å alors que la distance C3-C5 est de 3.186 Å. Finalement, **TS3-II** associé au processus de fermeture du cycle, la longueur de la liaison formée C3-C5 est de 2.231 Å. Les longueurs des liaisons formées C3-C4 et O1-C5 pour le **TS4** concerté sont de 2.009 et 2.577 Å respectivement. Ces longueurs indiquent que ce TS correspond à un haut processus de formation de liaison asynchrone où la formation de la liaison C3-C4 à la position C4 du complexe **5** est plus avancée que la liaison O1-C5. L'asynchronicité pour ce TS concerté est plus grand à celle de **TS2**.

La valeur BO pour la liaison C4-O1 du **TS3-I** est de 0.40, tandis que la valeur BO du C3-C5 est de 0.02. Pour l'intermédiaire **IN**, la valeur BO de la liaison O1-C4 est de 0.67. Les valeurs de BO des liaisons formées C3-C4 et O1-C5 du **TS4** concerté sont de 0.47 et 0.11, respectivement. Ces valeurs indiquent le caractère asynchrone.

Le transfert de charge CT calculé avec l'analyse de population naturelle (NPA) sont données dans la [figure 7](#).

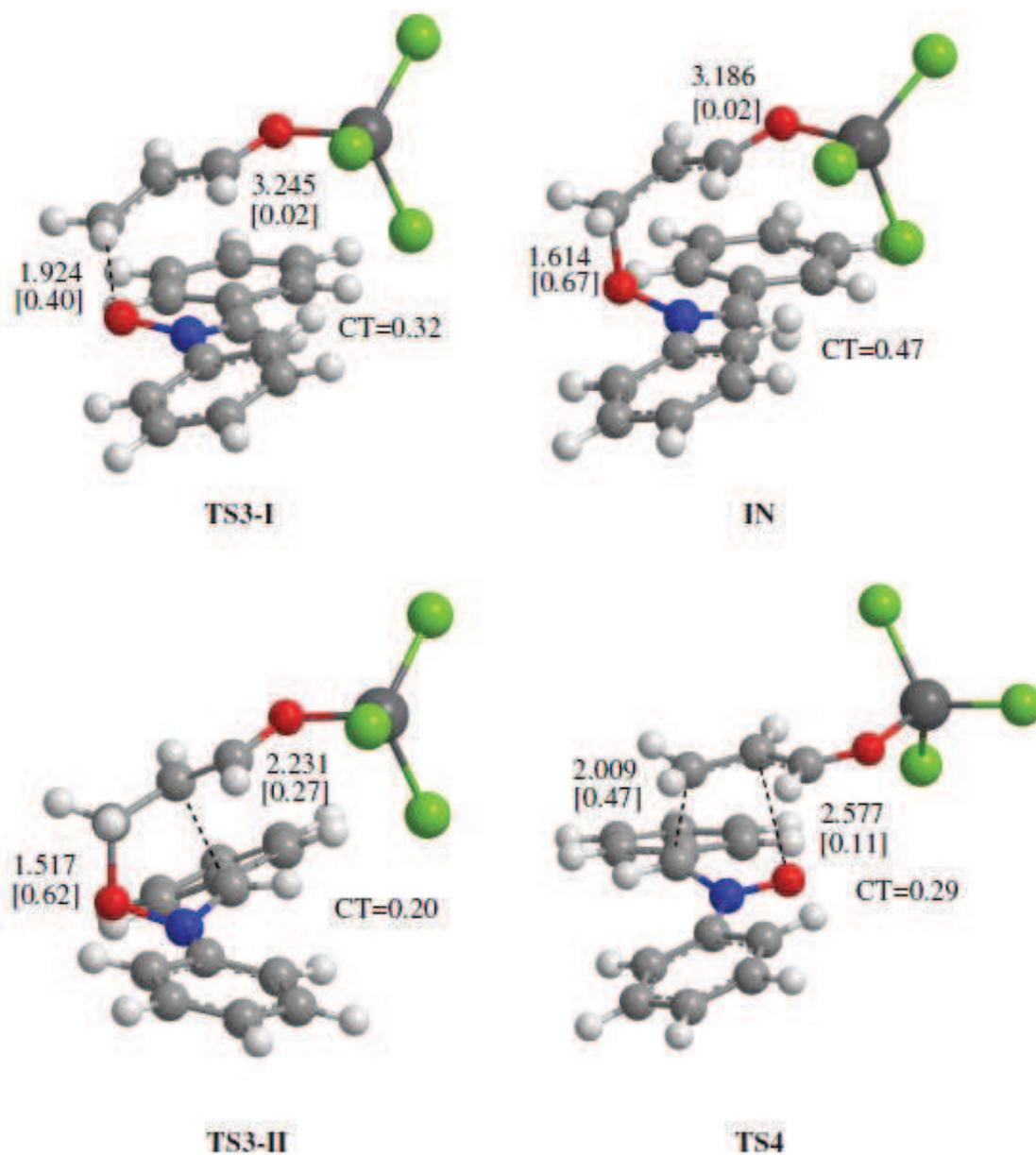


Figure 7. Structures B3LYP/6-31G (d) des TSs et l'intermédiaire impliquée dans les chemins régioisomérique de la réaction CD13 entre le nitrene **1** et le complexe AlCl_3 -acroléine **5**. Les distances sont données en Å. Les ordres de liaison sont donnés entre parenthèses. On donne le transfert de charge, CT, en e.

Le CT a lieu de la nitrone **1** vers l'acroléine **5**. Les valeurs sont de 0.19e pour **MC1**, 0.32e pour **TS3-I**, 0.16e pour **MC2** et 0.29e pour **TS4**. Pour le processus stepwise, allant de **TS3-I** à **IN**, le CT augmente de 0.32e à 0.47e. Un CT élevé obtenu pour **MC1** et **MC2** conduit à une interaction électronique élevée entre les deux réactifs, justifiant la grande stabilisation trouvée avec la formation de ces complexes moléculaires. Le caractère polaire élevé de cette cycloaddition, comparé avec le processus non catalysé, est en accord clair avec l'augmentation de l'électrophilie d'acroléine avec la coordination d'un acide de Lewis. Cette coordination conduit à l'augmentation de $\Delta\omega$ pour le processus catalysé, après que cela devient un processus plus polaire.

3.7. Étude de la réaction CD13 entre N-benzylideneaniline N-oxyde 1 et l'acroléine 2 en présence de solvant CH₂Cl₂.

À cause du caractère zwitterionique élevé des TSs et de l'intermédiaire impliqué dans cette réaction CD13 catalysé par AL, on s'attend à ce que l'effet du solvant ait une grande incidence sur les énergies. Le tableau 3 montre que le dichlorométhane stabilise les géométries entre 8 et 19 kcal/mol. Dans le dichlorométhane, **MC1** et **MC2** présentent des énergies similaires. **TS3-II** est localisé à 0.8 kcal/mol seulement au-dessous des réactifs ; tandis que **TS4** est localisé à 4.2 kcal/mol au-dessus d'eux (tableau 3).

Avec l'inclusion du solvant, **TS3-II** est localisé à 5.0 kcal/mol au-dessous de **TS4**. Ce résultat est en accord raisonnable avec la régiosélectivité élevée observée expérimentalement [6]. On note que cette différence est de 10.2 kcal/mol en phase gazeuse. Malgré la grande incidence du solvant sur les énergies relatives, il y a quelques comportements qui restent invariables :

- (i) La coordination de AlCl₃ à l'acroléine accélère considérablement la réaction par une forte réduction de les énergies d'activation associées à cette cycloaddition.
- (ii) Le long du chemin meta stepwise le plus favorable, la deuxième étape associée à la fermeture du cycle est l'étape déterminante de la vitesse de réaction
- (iii) La grande accélération le long du chemin réactionnel favorisé *meta* rend cette réaction CD13 catalysée par un acide de Lewis remarquablement régiosélective.

4. Conclusions

Les mécanismes des réactions CD13 du N-benzylideneaniline N-oxyde avec l'acroléine en absence et en présence d'un catalyseur d'acide de Lewis à base d'aluminium, AlCl_3 , ont été étudiés en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d). Pour ces réactions de cycloaddition, deux chemins régioisomériques ont été étudiés.

En absence du catalyseur acide de Lewis, la réaction CD13 suit un mécanisme concerté asynchrone avec un caractère polaire très faible. Les deux chemins ortho et meta présentent des énergies d'activation similaires. L'inclusion des effets du solvant reproduit la tendance de la régiosélectivité observée expérimentalement.

- La coordination d' AlCl_3 à l'acroléine produit un changement radical du mécanisme et de la régiosélectivité de la réaction CD13 comme une conséquence de l'augmentation de l'électrophilie du complexe correspondant acroléine- AlCl_3 . La formation du cycloadduit isoxazolidine-4-carboxaldehyde -observé expérimentalement- a lieu par un mécanisme stepwise avec la formation d'un intermédiaire zwitterionique. La formation de cet intermédiaire est obtenue par une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de la nitrone sur la position β -conjugué du complexe acroléine- AlCl_3 . Cette étape qui peut être classifié comme une addition de type Michael ne présente pas une énergie d'activation appréciable. L'étape de fermeture du cycle étant une étape déterminante de la vitesse de cette cycloaddition stepwise. Bien que la présence du catalyseur acide de Lewis accélère aussi la formation de l'autre cycloadduit régioisomérique, la différence d'énergie d'activation associée aux deux chemins régioisomériques justifie la régiosélectivité observée expérimentalement pour cette réaction CD13 catalysée par l'acide de Lewis ATPH.

L'analyse de l'électrophilie globale et locale permet d'expliquer judicieusement les comportements d'une cycloaddition catalysée par l'acide de Lewis. La coordination de l'acide de Lewis à l'acroléine change le mécanisme de cycloaddition concerté à une addition de Michel polaire suivie par une fermeture de cycle, en conséquence du caractère électrophilique du complexe acroléine- AlCl_3 . L'analyse des indices locaux permet de caractériser le centre nucléophile de la nitrone qui est l'atome d'oxygène, et le centre électrophilique du complexe acroléine- AlCl_3 qui est la position β -conjuguée de

l'acroléine. Pour la réaction non catalysée, la régiosélectivité est correctement expliquée au moyen de l'interaction favorable à deux centres qui a lieu pour le chemin ortho.

Bien que le catalyseur AlCl_3 est un modèle réduit de ATPH utilisé par l'expérimentateur et ne reproduit pas l'encombrement stérique de ce dernier, nos résultats indiquent que AlCl_3 reproduit bien le comportement électronique responsable de la régiosélectivité complète aussi bien que l'accélération de la réaction observée expérimentalement. L'encombrement stérique causé par ATPH peut augmenter l'énergie d'activation pour l'étape de fermeture du cycle, qui correspond à l'étape déterminante de la vitesse de la cycloaddition catalysée par l'acide de Lewis, mais leurs effets défavorables ne peut pas être plus élevé que celui de l'effet catalytique favorable causé par le catalyseur ATPH (acide de Lewis à base d'aluminium).

Références de l'application III:

- [1] (a) K. B. Simonsen, P. Bayon, R. G. Hazell, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 3845.
(b) K.B. Simonsen, K.A. Jørgensen, Q.S. Hu, L.J. Pu, *Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1999) 811.
(c) K.B. Jensen, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 2353.
(d) K.B. Jensen, M. Roberson, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 9080.
- [2] (a) K.V. Gothelf, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 5483.
(b) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, J. Tanaka, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 12355.
(c) K. Hori, H. Kodama, T. Ohta, I. Furukawa, *J. Org. Chem.*, 64 (1999) 5017.
(d) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40 (1999) 3213.
- [3] J. Tanaka, S. Kanemasa, *Tetrahedron* 57 (2001) 899.
- [4] P. Pérez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117.
- [5] (a) S. Kanemasa, T. Uemura, E. Wada, *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 7889.
(b) S. Kanemasa, T. Tsuruoka, *Chem. Lett.* 1995, 49.
(c) S. Kanemasa, T. Tsuruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 5019.
(d) S. Moto, S. Kanemasa, M. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, 45 (2004) 4061.
- [6] S. Kanemasa, N. Ueno and, M. Shirahase, *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 657.
- [7] M. J. Frisch et al., *Gaussian 03, Revision C.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
- [8] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 4066 (1983) 78.
- [9] M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 5777.
- [10] (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523;
(b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 95 (1991) 5853.
- [11] K. B. Wiberg *Tetrahedron*, 24 (1968) 1083.
- [12] (a) A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
(b) A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold. *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [13] (a) M.T. Cancès, V. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032.
(b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys. Lett.*, 255 (1996) 327.
(c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, 19 (1998) 404.
- [14] L.R. Domingo, A. Asensio, P. Arroyo, *J. Phys. Org. Chem.*, 15 (2002) 660.
- [15] M.J. Aurell, L.R. Domingo, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 60 (2004) 11503.
- [16] (a) R.D. Bach, J.J.W. McDouall, H.B. Schlegel, G.J. Wolber, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 2931.
(b) S.M. Bachrach, M. Liu, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 6736.
(c) Y. Li, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 7478.
(d) S.M. Bachrach, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 5027.
- [17] L.R. Domingo, M. Arno, J. Andrés, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 1617.



Understanding the role of the Lewis acid catalyst on the 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-benzylideneaniline *N*-oxide with acrolein: a DFT study

Luis Ramón Domingo,^{a,*} Wafaa Benchouk^b and Sidi Mohamed Mekelleche^{b,*}

^a*Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain*

^b*Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B. P. 119, Tlemcen, 13000, Algeria*

Received 26 January 2007; revised 6 March 2007; accepted 9 March 2007

Available online 14 March 2007

Abstract—The Lewis acid (LA) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-benzylideneaniline *N*-oxide with acrolein has been studied using DFT calculations. Coordination of AlCl₃ to the acrolein oxygen atom produces a drastic change in the mechanism along the more favorable *meta* reactive channel. The process is characterized by a strong nucleophile/electrophile interaction allowing the formation of a zwitterionic intermediate, a Michael-type addition. The subsequent ring closure constitutes the rate-determining step. The energies obtained with the inclusion of solvent effect by means of the polarizable continuum model are in good agreement with experimental findings. Analysis of the global and local electrophilicity allows to explain correctly the reactivity and regioselectivity of the LA catalyzed cycloaddition.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

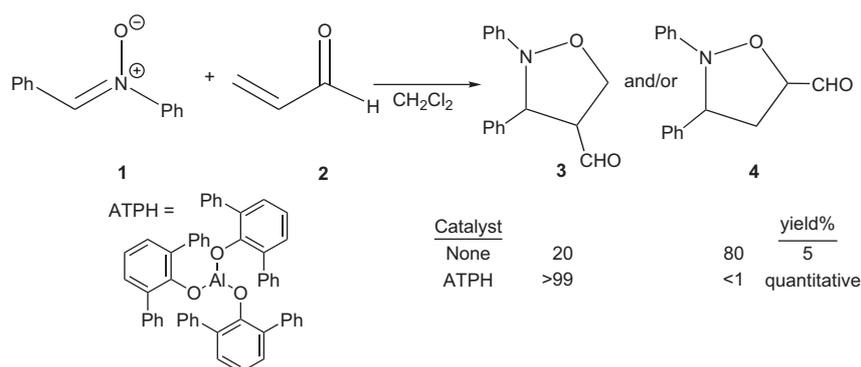
The 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) offers a versatile route for the construction of a variety of complex five-membered heterocycles that are synthetically useful compounds¹ and also for the synthesis of natural products.² High stereospecificity and stereoselectivity are the reasons why these reactions are synthetically so useful in organic synthetic field.³ Several theoretical treatments have been devoted to the study of regio- and stereoselectivities of 13DC reactions of nitrones with substituted alkenes.⁴ Whether the 13DC reaction proceeds through a concerted mechanism or a stepwise mechanism is a question. This question has been rarely answered.⁵ During the last years, several computational studies have been reported to understand the origin of the mechanism of this reaction⁶ and the effect of Lewis acid (LA) catalysts.⁷ Jørgensen et al. have reported semiempirical calculations of the magnesium catalyzed nitronc cycloaddition reactions to α,β -unsaturated carbonyl acceptors.⁸ Tanaka and Kanemasa⁹ have performed an ab initio study, at the HF/6-31G++G(d,p) level of theory, of the 13DC reaction of nitrones with acrolein in the presence of BH₃ and BF₃ catalysts⁹ and showed that the nitronc cycloaddition reaction with electron-deficient alkenes may occur through a stepwise mechanism when catalyzed by a strong LA. Other

experimental studies on the rate and selectivity of 13DC reactions of nitrones with α,β -unsaturated carbonyl compounds can be found in the literature.^{10,11} The use of LA catalysts in modern organic synthesis has been expanding uninterruptedly during the last decade.¹² The use of metal catalysts in asymmetric 13DC reactions of nitrones with electron-rich¹³ and electron-deficient alkenes¹⁴ remained an unexplored area until recently. When electron-deficient alkenes such as α,β -unsaturated carbonyl compounds are activated by coordination to a LA catalyst, the carbon-carbon double bond of the alkene should be highly polarized and the electrophilicity of the β -carbon should be increased. In 13DC reactions of α,β -unsaturated carbonyl acceptors activated by a LA, the nucleophilic attack of the dipole is kinetically favored. As a result, it is to be expected that the bond formation at the β -carbon of the dipolarophile would take place preferentially with respect to that at the α -carbon.^{9,15}

Kanemasa et al.¹⁶ did important pioneering work in this field, although the reactions performed were racemic. Experimentally, the same methods demonstrated that a catalytic amount of aluminum tris (2,6-diphenylphenoxide), designated as ATPH, catalyses cycloaddition reaction between *N*-benzylideneaniline *N*-oxide **1** and α,β -unsaturated carbonyl acceptors as acrolein **2**, and induces a dramatic rate enhancement showing high to exclusive control of regioselectivity in favor of the formation of the isoxazolidine-4-carboxaldehyde **3** (see Scheme 1). According to Kanemasa et al.,¹⁷ in the case of catalyzed reactions via

Keywords: Density functional theory; Lewis acid catalysis; 1,3-Dipolar cycloadditions; Nitrones; Aluminum catalysts; Electrophilicity.

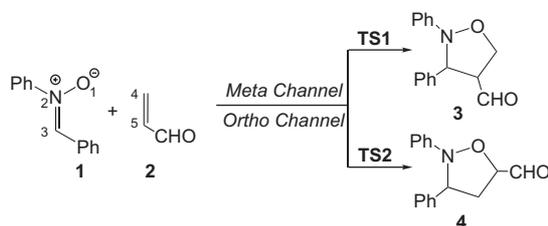
* Corresponding authors. Fax: +34 96 354 3106; e-mail: domingo@utopia.uv.es



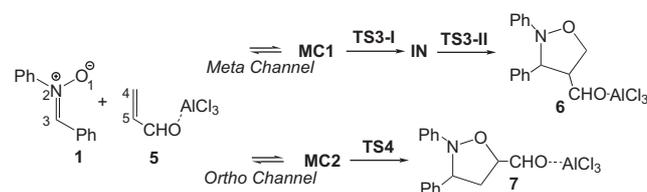
Scheme 1.

the ATPH/dipolarophile complex, the α -position of dipolarophiles is sterically so hindered that the concerted bond formation in the 13DC becomes rather difficult since it contains a bond formation at the congested α -position. The betaine intermediate formed through the stepwise reaction is followed by cyclization, which results in serious steric hindrance.¹⁷

Our aim in this work is to present a quantum chemical investigation of the electronic effects of the pinhole LA catalyst on the mechanism of the 13DC reaction between *N*-benzylideneaniline *N*-oxide (**1**) and acrolein **2**. We performed a density functional theory (DFT) study with the aim to localize the stationary points for reactants, transition structures (TSs), products, and possible intermediates on the potential energy surface (PES) for these cycloadditions. Firstly, an analysis based on the reactivity indexes defined on the conceptual DFT is used to explain the effects of the LA catalysts in these 13DC reactions. Then, the 13DC reaction between the nitrone **1** and acrolein **2** in the absence (see Scheme 2) and in the presence of the LA catalyst (see Scheme 3) will be analyzed. The effects of the aluminum based LA catalyst AlCl_3 , as a reduced model of ATPH, on the reaction mechanism of this 13DC reaction allowing the regioselective formation of the cycloadduct **3** will be discussed.



Scheme 2.



Scheme 3.

2. Computational details

DFT calculations were carried out using the B3LYP¹⁸ exchange-correlation functional, together with the standard 6-31G(d) basis set.¹⁹ The optimizations were carried out using the Bery analytical gradient optimization method.²⁰ All calculations were carried out with the Gaussian 03 suite of programs.²¹ Structures were optimized by the step by step calculations starting with the semiempirical calculation using the MOPAC program,²² then moving to the B3LYP/6-31G(d) calculations. The stationary points were characterized by frequency calculations. The vibration associated with the imaginary frequency was checked to the consistency with the formation of C–C and C–O bonds. The electronic structures of stationary points and bond orders (Wiberg indexes²³) were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method.²⁴ The solvent effects were treated by B3LYP/6-31G(d) single-point calculations at the gas-phase stationary points involved in the reaction using a relatively simple self-consistent reaction field²⁵ (SCRF) based on the polarizable continuum model (PCM) of Tomasi's group.²⁶ Since the solvent used is usually dichloromethane, we used the dielectric constant at 298.0 K of $\omega=8.93$.

The global indexes defined in the context of the DFT, the electronic chemical potential, μ , chemical hardness,²⁷ η , and electrophilicity power,²⁸ ω , values were approximated in terms of the one electron energies of the frontier molecular orbitals (FMO) HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , using the expressions $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$, $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$ and $\omega = \mu^2/2\eta$, respectively, at the ground state of the molecules.

Besides the global electrophilicity index, it is possible to define its local (or regional) counterpart condensed to atoms. The local electrophilicity,²⁹ ω_k , condensed to atom *k* is easily obtained by projecting the global quantity onto any atomic center *k* in the molecule by using the electrophilic Fukui function, f_k^+ .³⁰ $\omega_k = \omega f_k^+$.

3. Results and discussion

3.1. Global and local electrophilicity analysis

The 13DC reactions under investigation have been analyzed using global indexes defined in the context of conceptual DFT.³¹ Recent studies devoted to the Diels–Alder³² and

Table 1. Electronic chemical potential (μ , in au), chemical hardness (η , in au), and global electrophilicity (ω , in eV) of nitrone, acrolein, and three Lewis acid coordinated acroleins (LA=Al(OPh)₃, AlCl₃, Al(OMe)₃)

	μ (au)	η (au)	ω (eV)
Acrolein–Al(OPh) ₃	–0.1687	0.0640	6.06
Acrolein–AlCl ₃ (5)	–0.2189	0.1413	4.62
Acrolein–Al(OMe) ₃	–0.1740	0.1133	3.63
Acrolein (2)	–0.1611	0.1921	1.84
Nitronne (1)	–0.1312	0.1405	1.67
Simplest nitronne	–0.1260	0.2038	1.06

13DC¹⁵ reactions have shown that the global indexes are a powerful tool to understand the behavior of polar cycloadditions. Thus, the difference in global electrophilicity power between the reagent pair, $\Delta\omega$, can be used to predict the polar character of the process.³² On the other hand, the analysis of the global electrophilicity for a series of LA coordinated nitroethenes has been used to choose the more appropriate computational model for LA catalyzed cycloadditions involving large molecules.³³ In Table 1, we report the static global properties, namely, electronic chemical potential μ , chemical hardness η , and global electrophilicity ω , for the nitronne **1** and the simplest (i.e., phenyl groups replaced by hydrogen atoms) nitronne, acrolein **2**, and for the three LA coordinated acrolein (LA=Al(OPh)₃, Al(OMe)₃, AlCl₃).

The electronic chemical potential of the nitronne **1** (μ =–0.1312 au) is higher than the electronic chemical potential of acrolein **2**, μ =–0.1611 au, and the LA coordinated acroleins (μ =–0.1687 to –0.2189 au), thereby indicating that along these 13DC reactions, the net charge transfer (CT) will take place from nitronne **1** toward these acrolein derivatives, in clear agreement with the CT analysis performed at the transition states (see later).

The electrophilicity power of the simplest nitronne is 1.06 eV, a value that falls in the range of moderate electrophiles within the ω scale.¹⁵ Inclusion of the two phenyl groups on the nitronne increases the electrophilicity of simplest nitronne to 1.67 eV, as a consequence of the electron-withdrawing effect of the phenyl groups. Acrolein **2** has an electrophilicity power of 1.84 eV, being classified as a strong electrophile.¹⁵ The low $\Delta\omega$ value for the nitronne **1**/acrolein **2** reaction, 0.17 eV, indicates that the reaction will have a low polar character (see later). Coordination of the aluminum metal of these LA catalysts to the oxygen atom of acrolein increases notably the electrophilicity of the corresponding complex (see Table 1). This fact allows the participation of these activated dipolarophiles in 13DC reactions with a large polar character. Thus, the Al(OPh)₃–acrolein complex, as a model of the experimental molecule, has an electrophilicity value of 6.06 eV. This large value indicates that these species will participate in cycloaddition with a large polar character. Note that the $\Delta\omega$ value for the nitronne/Al(OPh)₃–acrolein complex reaction presents a large value, 4.39 eV, indicating that this reaction will have a large polar character. On the other hand, substitution of the three phenyl groups for three methyl ones decreases the electrophilicity of the corresponding complex to 3.63 eV, as a consequence of the electron-releasing character of the methyl group. Finally, the AlCl₃–acrolein complex **5** has an electrophilicity value of 4.62 eV. This large value allows us to assert

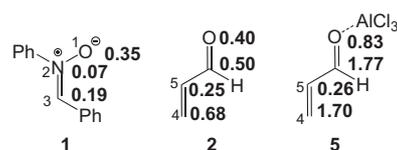


Figure 1. The nucleophilic Fukui functions, f_k^- , at the nitronne **1**, and the local electrophilicity values, ω_k , at acrolein **2** and the AlCl₃–acrolein complex **5**.

the use of the AlCl₃–acrolein complex **5** as a reduced model of the experimental one. The use of AlCl₃ model (four atoms) permits to diminish the computational cost caused by the big encumbrance of the ATPH LA catalyst (97 atoms).

Recent studies devoted to cycloaddition reactions with a large polar character have shown that the analysis of the local electrophilicity ω_k ²⁹ at the electrophilic reagent and the nucleophilic Fukui function f_k^- ³⁰ at the nucleophilic one allows to explain the regioselectivity that is experimentally observed.³⁴ The values of the nucleophilic Fukui functions at nitronne **1** and the local electrophilicity at the acrolein **2** and the complex **5** are summarized in Figure 1.

N-Benzylideneaniline *N*-oxide **1** has the largest value of f_k^- at the oxygen O1 atom, 0.35; consequently this is the more reactive site for a nucleophilic attack. Note that the f_k^- value at O1 is twice this value at the C3 position, 0.19. Consequently along a polar interaction the nitronne oxygen O1 atom will be the preferment position for a nucleophilic attack.

The analysis of the local electrophilicity at acrolein **2** indicates that the β -conjugated C4 position is the more electrophilic center of the molecule, ω_{C4} =0.68 eV. Note that the carbonyl carbon atom has also a large electrophilic activation, $\omega_{C=O}$ =0.50 eV. Coordination of AlCl₃ to acrolein **1** increases the local electrophilicity at the C4 position of the corresponding complex **5** to 1.70 eV. The carbonyl carbon atom is the more activated center with the coordination; however, the nucleophilic attack of the nitronne **1** at this position, which does not allow the formation of any [3+2] cycloadducts, can be reversible, and consequently the attack at the C4 favors the formation of the regioisomer that is experimentally observed.¹⁷

3.2. Study of the 13DC reaction between *N*-benzylideneaniline *N*-oxide **1** and acrolein **2**

Due to the asymmetry of the dipole **1** and the dipolarophile **2**, for the 13DC reaction between the nitronne **1** and acrolein **2**, several reactive channels are feasible. They are mainly related to the *endo* and *exo* approach modes of the carbonyl group present in the dipolarophile **2** relative to the nitrogen atom of nitronne **1**, and the two regioisomeric approach modes of the oxygen atom of **1** relative to the β -conjugated position of the acrolein **2**, named as *ortho* and *meta*. Only the two regioisomeric possibilities associated with the *endo* approaches are studied in this work.

An analysis of stationary points found along the two reactive channels (see Fig. 2a) indicates that this 13DC reaction takes place along a concerted mechanism. Thus two TSs, **TS1** and

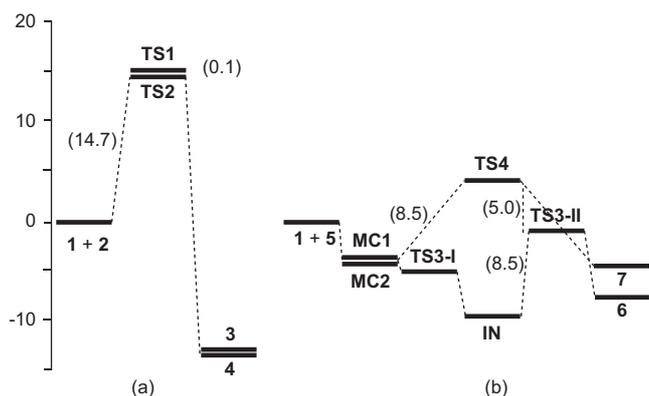


Figure 2. Energy profiles, in dichloromethane and in kcal/mol, for the uncatalyzed (a) and AlCl_3 catalyzed (b) 13DC reactions between **1** and **2**. Relative energies are given in parenthesis.

TS2, and two cycloadducts, **3** and **4**, associated to the *endo* approach mode of the nitrone **1** to acrolein **2** along the *meta* and *ortho* reactive channels, respectively, have been located and characterized (see Scheme 2).

The activation energies associated with the two regioisomeric 13DC reactions are: 12.8 (**TS1**) and 13.5 (**TS2**) kcal/mol (see Table 2). The gas-phase calculations give an inverted regioselectivity yielding the favored formation of the *meta* cycloadduct **3**. Formation of the cycloadducts **3** and **4** is exothermic by -16.0 and -17.3 kcal/mol, respectively.

The geometries of the TSs are given in Figure 3. The lengths of the O–C and C–C forming bonds at the regioisomeric TSs are: 1.893 (O1–C4) and 2.323 (C3–C5) Å at **TS1**, and 2.290 (O1–C5) and 2.063 (C3–C4) Å at **TS2**. Therefore, these TSs correspond to concerted bond-formation processes. The symmetry of the process is broken by the electron-deficient dipolarophile, acrolein **2**. Note that the lengths of the forming bond at the β -conjugated position of acrolein, the C4, are shorter than those at the C5.³⁴

Table 2. B3LYP/6-31G(d) Total (E , in au) and relative^a (ΔE , kcal/mol) energies, in gas phase and in dichloromethane, of the stationary points involved in the *endo* regioisomeric pathways of the 13DC reaction between the nitrone **1** and acrolein **2**, in absence and in presence of the LA

	In gas phase		In dichloromethane	
	E	ΔE	E	ΔE
1	-631.915868		-631.928298	
2	-191.911974		-191.918799	
TS1	-823.807404	12.8	-823.823545	14.8
TS2	-823.806256	13.5	-823.823646	14.7
3	-823.853341	-16.0	-823.867455	-12.8
4	-823.855358	-17.3	-823.868655	-13.5
5	-1815.198008		-1815.216250	
MC1	-2447.131448	-11.0	-2447.150690	-3.9
TS3-I	-2447.130801	-10.6	-2447.152581	-5.0
IN	-2447.132172	-11.5	-2447.159318	-9.3
TS3-II	-2447.124362	-6.6	-2447.145829	-0.8
6	-2447.137160	-14.6	-2447.156655	-7.6
MC2	-2447.125017	-7.0	-2447.151418	-4.3
TS4	-2447.108077	3.6	-2447.137885	4.2
7	-2447.132701	-11.8	-2447.151421	-4.3

^a Relative to reagents.

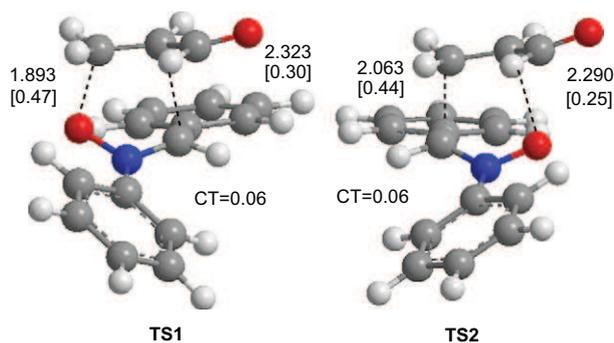


Figure 3. B3LYP/6-31G(d) structures of TSs involved in the *endo* regioisomeric pathways of the 13DC reaction between the nitrone **1** and acrolein **2**. The distances are given in Å. The bond orders are given in brackets. The charge transfer, CT, is given in e.

The extent of bond formation along a reaction pathway is provided by the concept of bond order (BO).²³ The BO values of the O–C and C–C forming bonds at the TSs are: 0.47 (O1–C4) and 0.30 (C3–C5) at **TS1** and 0.25 (O1–C5) and 0.44 (C3–C4) at **TS2**. These data show that in both cases, the bond formation at the β -conjugated position of acrolein is more advanced.³⁴ The less energetic **TS1** is slightly more advanced but less asynchronous than **TS2**.

The natural population analysis (NPA)^{24a} allows us to evaluate the CT along these 13DC reactions. The resulting values are reported in Figure 3. The natural charges at the TSs appear shared between the nitrone **1** and acrolein **2**. The CT from **1** to **2** at the TSs is 0.06e in both cases. These low values indicate that these TSs have a low polar character, in agreement with the low $\Delta\omega$ computed to this cycloaddition. In addition, the CT fluxes from **1** to **2** in clear agreement with the lower electronic chemical potential of acrolein **2** than nitrone **1**, and with the larger electrophilic character of **2**.

As this 13DC reaction is carried out in a polar solvent (dichloromethane) and it can have some incidence on the energies, they have been considered by single-point calculations on the gas-phase geometry using the PCM model. In dichloromethane, all structures are stabilized between 4.3 and 10.9 kcal/mol. The reactants, **1+2**, are ca. 2 kcal more solvated than the TSs, and consequently the activation energies rise to 14.7 kcal/mol (see Table 2). The more relevant feature with the inclusion of the solvent effects is that **TS2** is 0.8 kcal/mol more stabilized than **TS1**, in clear agreement with the large dipole moment of the former: 3.07 debye (**TS1**) and 5.95 debye (**TS2**) (see Fig. 2a). Consequently in dichloromethane there is an inversion in the relative energy of the TSs, in clear agreement with the regioselectivity that is experimentally observed.

3.3. Study of the 13DC reaction between *N*-benzylideneaniline *N*-oxide **1** and the AlCl_3 -acrolein complex **5**

An early analysis for the lowest energy structure of AlCl_3 -acrolein complex **5** indicates that it corresponds to the *s-trans* conformation of acrolein, with the LA in the *anti* disposition. The *syn* conformation of the LA coordinated acrolein is higher in energy by 2.0 kcal/mol. Consequently, only the *s-trans/anti* conformation of AlCl_3 -acrolein complex **5** was considered in the catalyzed reaction. Likewise

for the case of the 13DC reaction between **1** and **2**, we studied only the effects of the LA catalyst along the two regioisomeric possibilities associated with the *endo* approach modes.

An analysis of stationary points found along these reactive channels (see Fig. 2b) indicates that the LA has different behavior along the two regioisomeric channels; thus, while the *meta* channel has a stepwise mechanism, two TSs, **TS3-I** and **TS3-II**, and one intermediate, **IN**, have been located and characterized, the *ortho* channel is concerted and only one TS being found, **TS4** (see Scheme 3).

At the beginning of the two reaction channels, it is also feasible to find two molecular complexes, **MC1** and **MC2**, associated with a very earlier step of the reaction, in which the two reactant molecules are interacting in gas phase. **MC1** and **MC2** are located 11.0 and 7.0 kcal/mol, respectively, below the reagents **1** and **5**. **TS3-I** is located only 0.4 kcal/mol above **MC1**, whereas the corresponding intermediate **IN** is located 0.5 kcal/mol below it (see Table 2). Therefore, formation of the zwitterionic intermediate **IN** does not present any appreciable barrier. The activation energy associated with the ring closure at the intermediate **IN** with formation of the cycloadduct **6** is 4.9 kcal/mol; this step corresponds to the rate-determining step of the stepwise process. Along the *ortho* reactive channel, **TS4** is located 10.6 kcal/mol above **MC2**. Formation of the cycloadducts **6** and **7** is exothermic by -14.6 and -11.8 kcal/mol, respectively.

These energy results indicate that the presence of the LA coordinated to acrolein **2** decreases markedly the activation energies associated with both reactive channels. However, the LA has not the same incidence along the two regioisomeric channels, being clearly favored the attack along the *meta* approach. Now, **TS3-II** is located 10.2 kcal/mol below **TS4**. This fact can be explained through a favorable two-center interaction that appears at the *meta* channel between the more nucleophilic center of the nitron **2**, the oxygen O1 atom, and one of the more electrophilic centers of the LA coordinated acrolein **5**, the β -conjugated position C4, a Michael-type addition. This large energy difference justifies the only formation of the cycloadduct **6** through the stepwise mechanism.¹⁷

B3LYP calculations give a very flat surface at the first step of the stepwise pathway, **MC1**, **TS3-I**, and **IN**, and they point out that the second step is the rate-determining step of this stepwise process. Several studies devoted to Diels–Alder reactions have shown that while HF overestimates the activation energies, MP2 underestimates them,³⁵ being necessary to perform MP3 calculations to obtain reasonable activation energies.³⁶ Therefore, in order to test the B3LYP results, single-point calculations at the MP3/6-31G* level over the DFT optimized geometries were performed. A comparison of the relative energies obtained at the two computational levels (see Table 3) allows us to redraw some interesting conclusions. (i) The relative energies of **MC1** and **TS3-I** are similar at the two computational levels. These results indicate that after formation of **MC1**, the nucleophilic attack of the nitron **1** at the complex **5** does not have any appreciable barrier. (ii) The large discrepancy is found in the relative energies of **IN**, **TS3-II**, and **6**. This behavior is a consequence

Table 3. B3LYP/6-31G(d) and MP3/6-31G(d) relative energies^a (kcal/mol) of the stationary points involved in the *endo* regioisomeric pathways of the LA catalyzed 13DC reaction between the nitron **1** and acrolein **2**

	B3LYP	MP3
MC1	-11.0	-12.5
TS3-I	-10.6	-12.5
IN	-11.5	-19.0
TS3-II	-6.6	-12.9
6	-14.6	-30.1
MC2	-6.7	-10.1
TS4	3.6	1.3
7	-11.8	-28.4

^a Relative to reagents.

of B3LYP calculations, which underestimate the energies of the C–C bond formation.³⁷ However, the activation barriers obtained for the ring closure are similar at the two computational levels: 4.9 (B3LYP) and 6.1 (MP3) kcal/mol. (iii) Although the MP3 calculations give a larger stabilization for **MC2** than the B3LYP ones, 3.4 kcal/mol, the activation energies for the concerted process are closer at the two levels, 10.3 (B3LYP) and 11.4 (MP3) kcal/mol. (iv) Finally, MP3 gives a similar regioselectivity than that obtained at the B3LYP level, to locate **TS3-II** 14.2 kcal/mol below **TS4**. The flat region given by the B3LYP calculations around **MC1**, **TS3-I**, and **IN** is broken at the MP3 level to yield **IN** 6.5 kcal/mol below **MC1**. The MP3 energies indicate that along the *meta* channel the reagents collapse to the formation of the intermediate **IN**, being the ring closure via **TS3-II** the rate-determining step of the process.

The geometries of the TSs and the intermediate involved in the two regioisomeric channels are given in Figure 4. At the

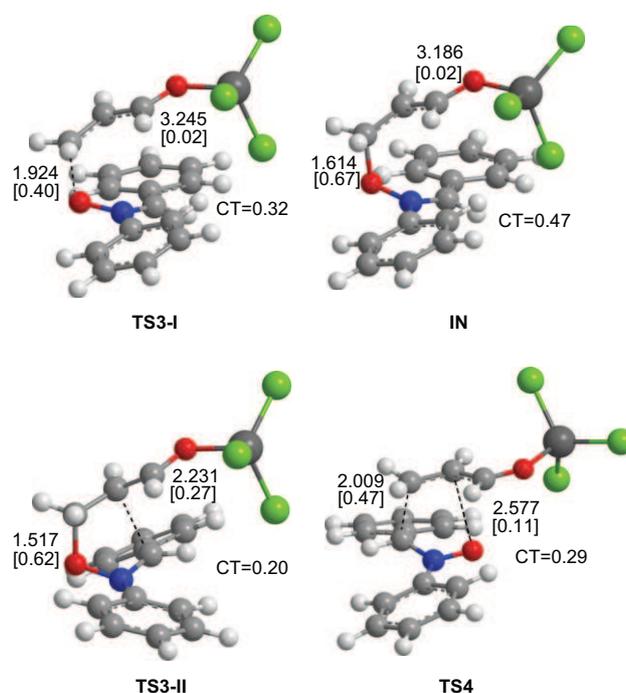


Figure 4. B3LYP/6-31G(d) structures of TSs and intermediate involved in the *endo* regioisomeric pathways of the 13DC reaction between the nitron **1** and the AlCl_3 -acrolein complex **5**. The distances are given in Å. The bond orders are given in brackets. The charge transfer, CT, is given in e.

TS associated with the nucleophilic attack of the nitron oxygen atom of **1** at the β -conjugated position of **5**, **TS3-I**, the length of the O1–C4 forming bond is 1.924 Å, while the distance between the C3 and C5 carbon atoms becomes 3.245 Å. The O1–C4 bond length of the corresponding intermediate **IN** is 1.614 Å while the C3–C5 distance remains as 3.186 Å. Finally, at the **TS3-II** associated with ring-closure process, the length of the C3–C5 forming bond is 2.231 Å. The lengths of the C3–C4 and O1–C5 forming bonds at the concerted **TS4** are 2.009 and 2.577 Å. These lengths indicate that this TS corresponds to a high asynchronous bond-formation process where the C3–C4 bond formation at the β -conjugated position of **5** is more advanced than O1–C5 one. The asynchronicity at this concerted TS is larger than that at **TS2**.

The O1–C4 BO value at **TS3-I** is 0.40, while the C3–C5 BO value is 0.02. At the intermediate **IN**, the O1–C4 BO value is 0.67. The BO values of the C3–C4 and O1–C5 forming bonds at the concerted **TS4** are 0.47 and 0.11, respectively. These BO values indicate the highly asynchronous character of this TS.

The atomic charges have been partitioned between the donor nitron **1** and the acceptor complex **5**. The resulting values are reported in Figure 4. Along the two regioisomeric channels, the CT flows from the dipole to the dipolarophile. The CT along the nucleophilic attack of the nitron **2** at the LA coordinated acrolein **5** is: 0.19e at **MC1**, 0.32e at **TS3-I**, 0.16e at **MC2**, and 0.29e at **TS4**. At the stepwise process, going from **TS3-I** to **IN**, the CT increases from 0.32e to 0.47e. These large values indicate the zwitterionic character of these species. The large CT obtained at **MC1** and **MC2** points to a large electronic interaction between both the reagents, justifying the large stabilization found with the formation of these molecular complexes. The large polar character of this cycloaddition, compared with the uncatalyzed process, is in clear agreement with the large increase in the electrophilicity of acrolein with the coordination to the LA. This coordination leads to the increase of the $\Delta\omega$ for the catalyzed process, after which it becomes a more polar process.

Because of the large zwitterionic character of the TSs and intermediate involved in this LA catalyzed 13DC reaction, it is expected that solvent effect has a large incidence on the energies. Solvent effects stabilize all species between 8 and 19 kcal/mol. In dichloromethane, **MC1** and **MC2** present similar energies as a consequence of a larger solvation of the later. Now, **TS3-II** is located only 0.8 kcal/mol below reagents, while **TS4** is located 4.2 kcal above them (see Table 2). With the inclusion of solvent effects, **TS3-II** is located 5.0 kcal/mol below **TS4**. This energy result is in reasonable agreement with the large regioselectivity that is experimentally observed.¹⁷ Note that this difference in gas phase is 10.2 kcal/mol. In spite of the large incidence of the solvent effect on the relative energies, there are some behaviors that remain invariant: (i) coordination of the LA to acrolein accelerates considerably the reaction by a strong reduction of the activation energies associated to this cycloaddition; (ii) along the more favorable stepwise *meta* channel, the second step associated with the ring closure is the rate-determining step; and (iii) the larger acceleration along

the *meta* reactive channel than the *ortho* one makes this LA catalyzed 13DC reaction to be remarkably regioselective.

4. Conclusions

The mechanisms of the 13DC reactions of *N*-benzylideneaniline *N*-oxide with acrolein in the absence and in the presence of an aluminum based LA catalyst, AlCl₃, have been studied using DFT method at the B3LYP/6-31G(d) computational level. For these cycloaddition reactions, two regioisomeric reactive channels were studied. In the absence of a LA catalyst, the 13DC reaction takes place through an asynchronous concerted mechanism with a very low polar character. The two reactive channels present similar activation energies, being necessary to include solvent effects to reproduce the trend of the regioselectivity observed experimentally.

Coordination of the AlCl₃ to acrolein produces relevant changes in this 13DC reaction as a consequence of the large enhancement in the electrophilicity of the corresponding AlCl₃–acrolein complex. Formation of the experimentally observed isoxazolidine-4-carboxaldehyde cycloadduct takes place through a stepwise mechanism with formation of a zwitterionic intermediate. The formation of this intermediate is achieved by the nucleophilic attack of the oxygen atom of the nitron at the β -conjugated position of the AlCl₃–acrolein complex. This step that can be classified as a Michael-type addition does not present appreciable activation energy, being the ring-closure step the rate-determining step of this stepwise cycloaddition. Although the presence of the LA catalyst accelerates also the formation of the other regioisomeric cycloadduct, the difference in the activation energy associated with the two regioisomeric channels justifies the large regioselectivity that is experimentally observed at this LA catalyzed 13DC reaction.

Analysis of the global and local electrophilicity allows to explain correctly the behaviors of the LA catalyzed cycloaddition. Coordination of the LA to acrolein changes the mechanism from a concerted cycloaddition to a polar Michael addition followed by a ring closure, as a consequence of the large electrophilic character of the AlCl₃–acrolein complex. Analysis of the local indexes allows to characterize the more nucleophilic center of the nitron, the oxygen atom, and one of the more electrophilic centers of the AlCl₃–acrolein complex, the β -conjugated position of acrolein. Regioselectivity is correctly explained by means of the favorable two-center interaction that takes place along the *meta* reactive channel.

Although AlCl₃ is a very reduced model of the ATPH used by the experimentalist and does not reproduce the steric congestion of the latter, our results indicate that AlCl₃ reproduces well the electronic behavior responsible for the complete regioselectivity as well as the large acceleration that is experimentally observed. The steric congestion caused by ATPH can increase the activation energy for the ring-closure step, which corresponds to the rate-determining step of the LA catalyzed cycloaddition, but their unfavorable effects cannot be larger than that of the favorable catalytic effect caused by the aluminum based ATPH catalyst.

Acknowledgements

This work was supported by research funds provided by the Ministerio de Educación y Ciencia of the Spanish Government by DGICYT (project CTQ2006-14297/BQU) and the Universidad de Valencia (project UV-AE-06-3).

References and notes

- 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Padwa, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, NY, 1984; Vols. 1 and 2.
- (a) Padwa, A. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley and Sons: Hoboken, NJ, 2003; (b) Merino, P. *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; George Thieme: New York, NY, 2004; Vol. 27, p 511; (c) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403.
- (a) Pearson, W. H.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688; (b) Young, D. G. J.; Gomez-Bengoia, E.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 692; (c) Werner, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4865; (d) Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Gadre, S. R.; Bagul, T. D.; Phalgune, U. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4990; (e) Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778.
- (a) Wagner, G. *Chem.—Eur. J.* **2003**, *9*, 1503; (b) Sun, X. M.; Wang, M. H.; Liu, P.; Bian, W. S.; Feng, D. C.; Cai, Z. T. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **2004**, *679*, 73; (c) Domingo, L. R.; Arno, M.; Merino, P.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3464; (d) Merino, P.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Rescifina, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1448.
- (a) Rispens, M. T.; Keller, E.; de Lange, B.; Zijlstra, R. W. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 607; (b) Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064; (c) Rastelli, A.; Gandol, R.; Amade, M. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7425.
- (a) Huisgen, R. *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; JAI: Greenwich, UK, 1988; Vol. 1; (b) Rastelli, A.; Gandolfi, R.; Amade, M. S. *Adv. Quantum Chem.* **2000**, *36*, 151; (c) Cardona, F.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2999.
- (a) Barba, C.; Carmona, D.; Garcia, J. I.; Lamata, M. P.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L.; Viguri, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 9831; (b) Milet, A.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *J. Comput. Chem.* **2006**, *2*, 157.
- Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346.
- Tanaka, J.; Kanemasa, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 899.
- (a) Merino, P.; Tejero, T.; Unzurrunzaga, F. J.; Franco, S.; Chiacchio, U.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3865; (b) Merino, P.; Padar, P.; Delso, I.; Thirumalaikumar, M.; Tejero, T.; Kovacs, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5013; (c) Roy, B. G.; Maity, J. K.; Drew, M. G. B.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8821; (d) Chevrier, A. P.; Cantagrel, F.; Le Jeune, K.; Philouze, C.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1969.
- (a) Chiacchio, U.; Borrello, L.; Iannazzo, D.; Merino, P.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Richichib, B.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2419; (b) Chow, S. S.; Nevalainen, M.; Evans, C. A.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 277.
- Yamamoto, H. *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, 2002; Vol. 1.
- (a) Simonsen, K. B.; Bayon, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845; (b) Simonsen, K. B.; Jørgensen, K. A.; Hu, Q. S.; Pu, L. *Chem. Commun.* **1999**, 811; (c) Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353; (d) Jensen, K. B.; Roberson, M.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9080.
- (a) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483; (b) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12355; (c) Hori, K.; Kodama, H.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5017; (d) Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3213.
- Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117.
- (a) Kanemasa, S.; Uemura, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7889; (b) Kanemasa, S.; Tsuruoka, T. *Chem. Lett.* **1995**, *49*; (c) Kanemasa, S.; Tsuruoka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5019; (d) Moto, S.; Kanemasa, S.; Hasegawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061.
- Kanemasa, S.; Ueno, N.; Shirahase, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 657.
- (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, NY, 1986.
- (a) Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214; (b) Schlegel, H. B. *Geometry Optimization on Potential Energy Surface*. In *Modern Electronic Structure Theory*; Yarkony, D. R., Ed.; World Scientific Publishing: Singapore, 1994.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision C.02*; Gaussian: Wallingford, CT, 2004.
- Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
- Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.
- (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735; (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- (a) Tapia, O. *J. Math. Chem.* **1992**, *10*, 139; (b) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027; (c) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach*; Ellis Horwood: Chichester, UK, 1995.

26. (a) Cances, M. T.; Mennucci, V.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (b) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327; (c) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.
27. Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
28. Parr, R. G.; Von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
29. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871.
30. Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
31. (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.
32. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
33. Domingo, L. R.; Asensio, A.; Arroyo, P. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 660.
34. Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; Perez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11503.
35. (a) Bach, R. D.; McDouall, J. J. W.; Schlegel, H. B.; Wolber, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2931; (b) Bachrach, S. M.; Liu, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6736; (c) Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7478; (d) Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5027.
36. Domingo, L. R.; Arno, M.; Andrés, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1617.
37. (a) Izgorodina, E. I.; Coote, M. L.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7558; (b) Check, C. E.; Gilbert, T. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9828; (c) Arroyo, P.; Picher, M. T.; Domingo, L. R.; Terrier, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7359.

III.4. APPLICATION IV :

*Compréhension de la régiosélectivité et la chémosélectivité
d'une cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures de carbonyles de
Padwa avec les α -méthylène cétones*

APPLICATION IV

Compréhension de la régiosélectivité et de la chimiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures de carbonyles de Padwa avec les α -méthylène cétones

Résumé

La régiosélectivité et la chimiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'un ylure de carbonyle de Padwa, avec le α -méthylène cétone pour former un spiro-cycloadduit, oxa-ponté, a été étudié en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP /6-31G(d). Six modes de cyclisation associés à la stéréo-, régio-, et chimiosélectivité correspondent à l'approche d'un ylure de carbonyle aux sites réactifs C=C et C=O du α -méthylène cétone. Les calculs DFT pour cette cycloaddition, qui sont en accord total avec les résultats expérimentaux, expliquent la réactivité et la sélectivité de la formation du cycloadduit [3 + 2]. L'analyse des indices globaux et locaux d'électrophilie et de nucléophilie permettent l'explication de la régio- et de la chimiosélectivité de cette réaction CD13. Les calculs IRC et l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF, pour les points stationnaires de la réaction, expliquent la nature one-step two-stage du mécanisme de cette cycloaddition.

1. Introduction

La réaction CD13 de l'ylure de carbonyle (CY) **1** avec les oléfines conduit à la formation du tetrahydrofurane **2**. Par contre, son CD13 avec les carbonyles conduit à la formation du dioxolane **3** (schéma 1) [1].

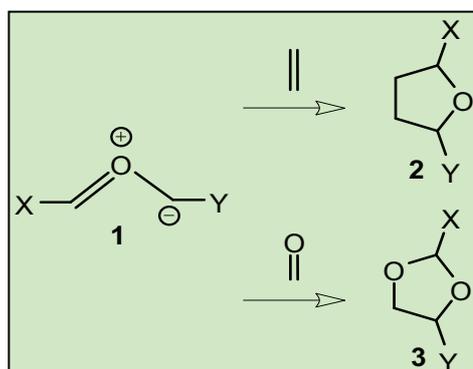


Schéma 1.

Les CYs sont des espèces très réactives qui réagissent très rapidement quand ils se forment avec des systèmes insaturés (oléfines, carbonyles,...). En conséquence, la réaction de cycloaddition des CYs constitue la dernière étape de la réaction de domino (réactions en cascades), qui est initialisé par la formation de ces réactifs intermédiaires. Il y a deux méthodes pour générer les Cys ([schéma 2](#)):

- i) La réaction d'un carbène généré *in situ* par la décomposition d'un composé diazoïque avec un composé carbonylé, en utilisant le rhodium catalysé [2];
- ii) ouverture de cycles des époxydes par voie thermique [3] ou photo-chimique [4].

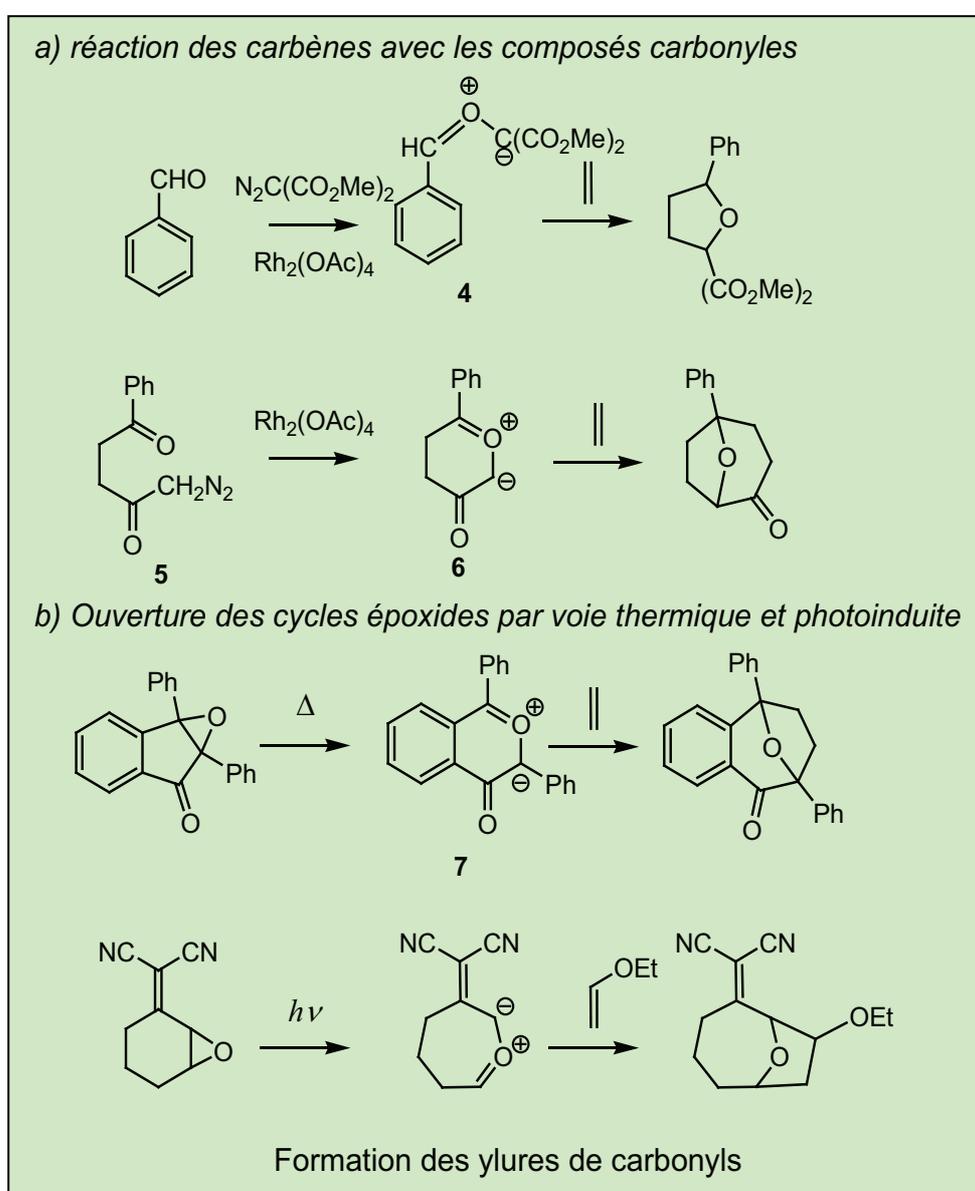


Schéma 2.

Les réactions CD13 des CYs ont été étudiées théoriquement en utilisant les méthodes semi-empiriques [4,5] et DFT [6,7]. Ces études révèlent que l'analyse de la réaction des différents modes de cycloaddition explique correctement les stéréo-, régio- et chimiosélectivités observées expérimentalement. Récemment, Molchanov et al. [7] ont étudié la réaction CD13 d'une série des cyclopropènes 3-substitués **8** avec le CY **9** en formant les cycloproduits [3+2] **10** (schéma 3).

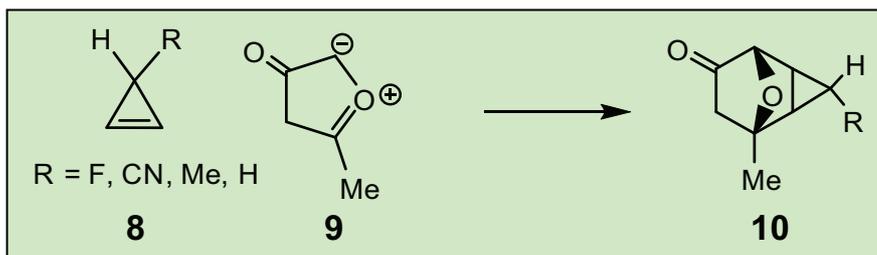


Schéma 3.

Une étude des orbitales moléculaires frontières (FMO), basée sur la prédiction des interactions $\text{HOMO}_{\text{cyclopropène}} - \text{LUMO}_{\text{CY}}$, a été également effectuée [7]. Cependant, il s'avère que l'analyse FMO échoue de prédire la réactivité des cyclopropènes **8**. En revanche, d'après l'analyse d'électrophilie, ω [8], CY **9** a un caractère électrophilique et le cyclopropène **8** a un caractère nucléophilique et la différence d'électrophilie globale, $\Delta\omega$ [9], pour les réactifs est en accord quantitatif avec l'expérience. Les calculs B3LYP/6-311++G (d, p), effectués pour l'approche préférentielle exo du cyclopropène **8** (R = H) avec le CY **9**, montrent que la cycloaddition a une très faible barrière d'activation de 2 kcal.mol⁻¹ [7]. Les distances des deux liaisons formées pour la structure de transition (TS), 2.74 et 2.86 Å, indiquent un mécanisme concerté légèrement asynchrone pour cette cycloaddition polaire. Les énergies libres d'activation pour cette cycloaddition augmentent si on substitue les cyclopropènes par des groupements donateurs d'électrons ; ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux [7].

Très récemment, Mongin et Domingo ont étudié la réaction CD13 expérimentalement et théoriquement de l'isatin **13** avec un électrophile actif CY **12** qui est généré par l'ouverture thermique du cycle de l'époxyde **11** (schéma 4) [10].

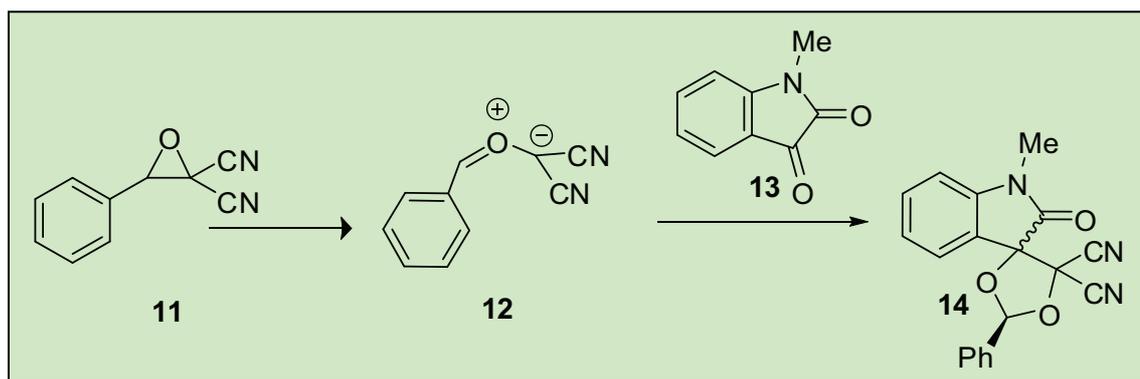


Schéma 4.

Cette réaction présente une faible stéréosélectivité mais une régio- et chimiosélectivité totale conduisant à la formation du spirocycloadduit **14**. Le mode de cyclisation le plus favorisé est associé à l'attaque nucléophile de l'oxygène du carbonyle de l'isatin **13** vers le site le plus électrophile du CY **12**, qui est l'atome du carbone portant le phényle. L'analyse de l'électrophilie [8] des réactifs montre que le CY **12** possède un caractère électrophilique élevé, $\omega = 4.29$ eV, en comparant avec l'isatin **13**, $\omega = 2.71$ eV, qui se comporte comme un nucléophile dans cette réaction [10]. Une autre étude expérimentale et théorique des réactions CD13 de CY **12** avec les aldéhydes et les imines a permis d'établir le caractère électrophilique élevé de CY **12** et sa participation dans les réactions CD13 polaires [11].

L'objectif de la présente étude est de mener une étude théorique d'une réaction CD13 du CY **6**, obtenu par la décomposition d'un composé diazo [7] en présence d'un catalyseur, acétate du rhodium (schéma 2). Dans ce contexte, Muthusamy et al. [12] ont récemment reporté la synthèse stéréo-, régio- et chimiosélective des spirocycles oxapontés par la réaction CD13 du CY **6** avec le α -méthylène cétone (α MK) **15** (schéma 5). Par conséquent, nous avons sélectionné cette réaction comme un modèle pour les réactions des cycloaddition des CYs. Une analyse comparative de cette réaction CD13 avec celles récemment reportées par Bentabed-Ababsa et al. [11] afin de donner plus de lumière sur le mécanisme des réactions CD13 impliquant les CYs et une compréhension avancée de la régio- et chimiosélectivité observées expérimentalement.

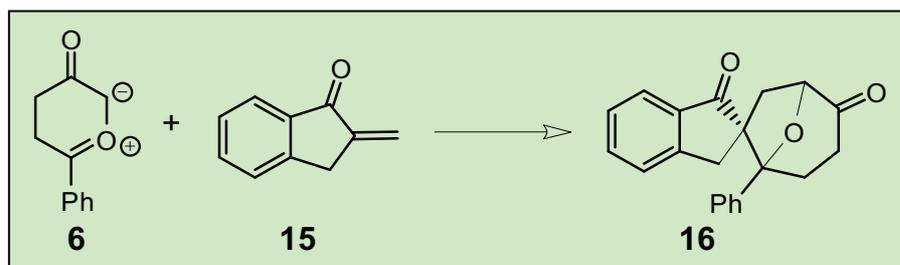


Schéma 5.

2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) en utilisant le programme Gaussian 03 [13].
- Les populations électroniques atomiques et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) [14].
- Les états de transition ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- Le calcul IRC [15,16] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).
- Les enthalpies, entropies et énergies libres ont été calculées avec les formules dérivant de la thermodynamique statistique standard [17] et les fréquences de vibration calculées au niveau B3LYP/6-31G* ont été pondérées par un facteur de 0,96.
- Les structures électroniques des points stationnaires et les ordres de liaisons [18] (indices de Wiberg) ont été analysées par la méthode NBO (Natural Bond Orbital) [14] et l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF) [19] implémentée dans le programme TopMod [20].
- 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 [21]. Etant donné que cette cycloaddition a été effectuée dans

le dichlorométhane (DCM) à 298,0 K, nous avons pris la valeur $\epsilon=8,93$ comme constante diélectrique du milieu.

3. Résultats et discussion

3.1. Etude de la réaction CD13 entre un ylure de carbonyle **6** et le α -méthylène cétone **15** en phase gazeuse

En raison de l'existence de deux sites réactifs C=C et C=O sur le α -MK **15** et de la dissymétrie des deux réactifs, cette réaction de cycloaddition peut produire huit isomères de spirocycloadduits oxa-pontés. La formation des différents cycloadduits est liée à la chimio-, régio- et stéréosélectivité de cette réaction CD13.

Les résultats expérimentaux montrent que cette réaction de cycloaddition est caractérisée par une chimiosélectivité totale avec la participation de la double liaison C=C et la non participation de la double liaison C=O, et avec une régiosélectivité totale associée à la formation unique des liaisons C3-C6 et C1-C7 (schéma 6). Les résultats expérimentaux indiquent également que l'approche *endo* est remarquablement plus favorable en comparaison avec l'approche *exo*. Afin d'expliquer la chimio-, régio-, et stéréosélectivité observées expérimentalement, six modes de cyclisation ont été élaborés et analysés (Schéma 6).

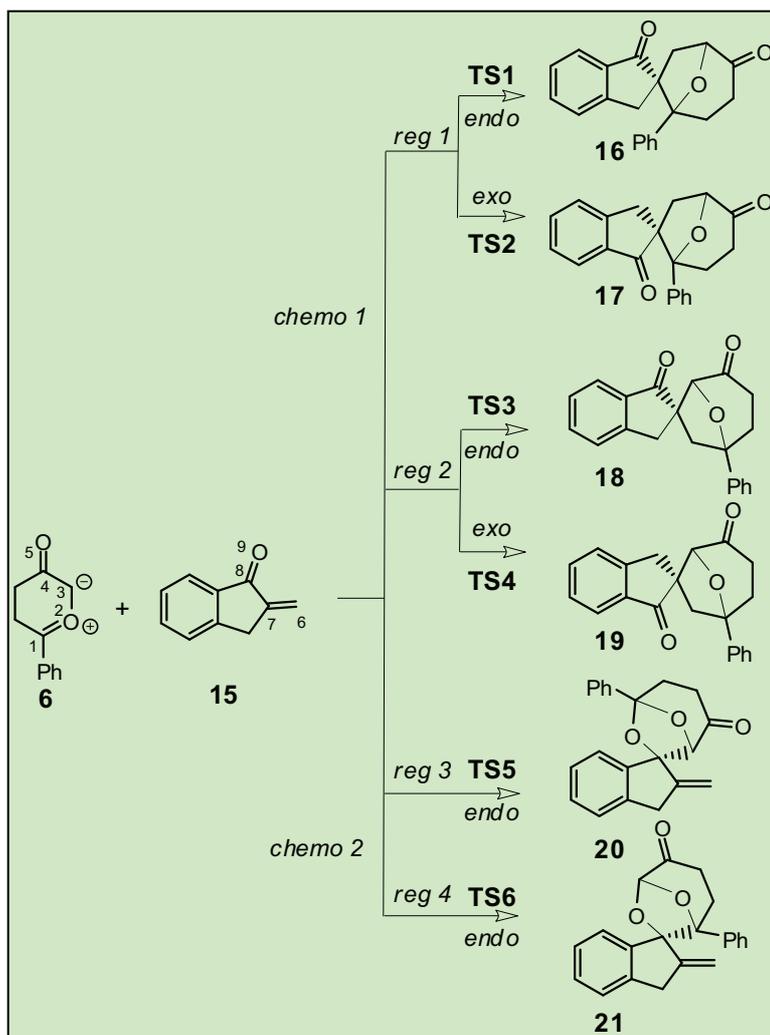


Schéma 6.

Ces modes de cyclisation sont liés aux approches *endo* et *exo* associées aux deux attaques régioisomériques, *reg1* et *reg2*, de CY 6 à la double liaison C=C de α-MK 15, *chemo1*, et l'approche *endo* associées aux deux attaques régioisomériques, *reg3* et *reg4*, de CY 6 à la double liaison C=O de α-MK 15, *chemo2*. Ainsi, six spirocycloadduits oxa-pontés 16-21 et six correspondants TSs, TS1, TS2, TS3, TS4, TS5, et TS6 ont été localisés et caractérisés (voir Schéma 6). Les résultats des calculs d'énergies sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Energies totales (E , u.a.) et relatives* (ΔE , u.a.) en phase gazeuse et dans le DCM pour la réaction CD13 d'ylure de carbonyle **6** et de α -méthylène cétone **15**.

	En phase gazeuse		en solution (dichlorométhane)	
	E	ΔE	E	ΔE
6	-575.569906		-575.584838	
15	-461.093759		-461.102788	
TS1	-1036.660835	1.8	-1036.679333	5.2
TS2	-1036.659218	2.8	-1036.678456	5.8
TS3	-1036.654159	6.0	-1036.672795	9.3
TS4	-1036.654961	5.5	-1036.673919	8.6
TS5	-1036.652642	6.9	-1036.669140	11.6
TS6	-1036.641765	13.7	-1036.656763	19.3
16	-1036.742037	-49.2	-1036.757239	-43.7
17	-1036.736839	-45.9	-1036.754531	-42.0
18	-1036.742104	-49.2	-1036.758555	-44.5
19	-1036.741189	-48.6	-1036.757128	-43.6
20	-1036.711330	-29.9	-1036.724547	-23.2
21	-1036.699938	-22.8	-1036.713637	-16.3

*relative aux réactifs.

L'analyse du [tableau 1](#) montre que :

- ✓ Le chemin réactionnel *reg1* est le plus favorisé cinetiquement. Il correspond à la formation des spirocycloadduits oxa-pontés *endo* **16** et *exo* **17** via **TS1** et **TS2** respectivement.
- ✓ Les TSs, **TS1** et **TS2**, sont localisés à 1,8 (TS1) et 2,8 kcal/mol (TS2) au-dessus des réactifs. Ces très faibles barrières d'activation sont proches à celles obtenues pour les réactions CD13 de CY **9** avec le cyclopropene **8** (1,6 kcal/mol) [9] et de la réaction CY **12** avec le benzaldéhyde (2,6 kcal/mol) [11].
- ✓ La faible différence d'énergie entre TS1 et TS2 ($\Delta\Delta E = 1,0$ kcal/mol), montre la faible stéréosélectivité de cette réaction CD13 [11].
- ✓ En phase gazeuse, le stéréo-isomère le plus favorable **16** possède une stéréochimie *endo*.

- ✓ Les régioisomères TS3 (endo) et TS4 (exo) sont situés à 4,2 et 3,7 kcal/mol au-dessus de TS1 (*reg2*). Cette différence d'énergie empêche la formation des cycloadduits régioisomériques **18** et **19** ce qui est en accord clair avec les résultats expérimentaux.
- ✓ Une inversion de la stéréosélectivité pour le chemin régioisomérique *reg2*. En effet, TS4 (**exo**) est situé à 0,5 kcal/mol au-dessous de TS3 (**endo**).
- ✓ Les deux chemins *endo* régioisomériques associés à l'attaque de la double liaison C=O sont 5,1 (**TS5**) et 11,9 (**TS6**) kcal/mol plus énergétiques que **TS1** *endo* associés à l'attaque de la double liaison C=C. Cette importante différence d'énergie empêche la formation des cycloadduits chimioisomériques **20** et **21**.
- ✓ Les chemins réactionnels de cette CD13 sont fortement exothermiques: entre -49,2 et -45,9 kcal/mol avec la participation de la double liaison C=C et entre -29,9 et -22,8 kcal/mol avec la participation de la double liaison C=O.

3.2. Etude de la réaction CD13 entre un ylure de carbonyle **6** et α -méthylène cétone **15** en présence de solvant CH_2Cl_2

Etant donné que cette réaction CD13 est effectuée dans un solvant relativement polaire (dichlorométhane $\epsilon=8.93$), les réactifs sont plus solvatés que les TSs et les cycloadduits (tableau 1).

- Les barrières d'activations associées aux **TS1** et **TS2** augmentent de 5,2 et 5,8 kcal/mol, respectivement.
- La stéréo-, régio-, et chimiosélectivité de la réaction CD13 entre CY **6** et α -MK **15** diminue légèrement, $\Delta\Delta E^\ddagger(\text{TS1-TS2})=0.6$, $\Delta\Delta E^\ddagger(\text{TS1-TS4})=3.4$, et $\Delta\Delta E^\ddagger(\text{TS1-TS5})=6.4$ kcal/mol.

Les énergies libres dans le DCM pour les six chemins réactionnels ont été calculées. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Données thermodynamiques, dans DCM et à 25°C, pour la réaction CD13 d'ylure de carbonyle **6** et α -méthylène cétone **15**.

	H	ΔH^\ddagger	S	ΔS^\ddagger	G	ΔG^\ddagger
	u.a.	Kcal/mol	Cal/molK	Cal/molK	u.a.	Kcal/mol
6	-575.397608		103.1		-575.446569	
15	-460.949159		91.2		-460.992471	
TS1	-1036.336682	6.3	149.0	-45.2	-1036.407495	19.8
TS2	-1036.336036	6.7	151.4	-42.8	-1036.407968	19.5
TS3	-1036.330140	10.4	147.8	-46.4	-1036.400362	24.3
TS4	-1036.331334	9.7	149.2	-45.1	-1036.402200	23.1
TS5	-1036.326944	12.4	147.1	-47.1	-1036.396830	26.5
TS6	-1036.315091	19.9	145.7	-48.5	-1036.384333	34.3
16	-1036.411564	-40.7	135.6	-58.6	-1036.475992	-23.2
17	-1036.408002	-38.4	142.9	-51.4	-1036.475872	-23.1
18	-1036.412058	-41.0	144.7	-49.5	-1036.480825	-26.2
19	-1036.410637	-40.1	145.7	-48.5	-1036.479878	-25.6
20	-1036.379763	-20.7	145.1	-49.1	-1036.448688	-6.1
21	-1036.368437	-13.6	141.8	-52.4	-1036.435798	2.0

* par rapport aux réactifs.

L'analyse du [tableau 2](#) montre que :

- ✓ 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 **TS1** et **TS2** augmentent de 19,8 et 19,5 kcal/mol. Ces valeurs élevées sont une conséquence des entropies d'activation défavorables associée à ce processus.
- ✓ Une légère modification de la stéréosélectivité en conséquence de l'entropie d'activation élevé associée à **TS1** (endo) 45.2 cal/mol.K à celui de **TS2** (exo) 42.8 cal/mol.K. Par conséquent, les calculs effectués en phase gazeuse et dans le DCM montrent clairement que cette réaction CD13 est caractérisée par une faible stéréosélectivité [11].
- ✓ Pour le chemin *reg2*, **TS4** (exo) qui est plus favorisé que **TS3** (endo), est situé à 3.6 kcal/mol au dessus de **TS2**, tandis que le chimiosélectif **TS5** qui est plus favorable que **TS6**, est situé à 7.0 kcal/mol au dessus de **TS2**.

- ✓ Le chemin réactionnel associé à la participation de la double liaison C=C de α MK 15, *chemo1*, sont fortement exothermiques, entre -23 et -26 kcal mol⁻¹. Par conséquent, cette réaction CD13 peut être considérée comme irréversible.

3.3. Analyse structurale des états de transition de la réaction CD13 entre le CY 6 et α -MK 15:

Les géométries des TSs associées aux six chemins réactionnels sont montrées dans la [figure 1](#). Une analyse comparative entre les TSs obtenus en phase gazeuse et dans DCM indique que l'inclusion du solvant dans l'optimisation des géométries ne produit pas des changements significatifs des géométries obtenues en phase gazeuse.

- Pour la participation de la double liaison C=C du α MK 15, *chemo1* :

les longueurs de liaisons formées pour les TSs associés sont:

2.353 Å (C3-C6) et 2.899 Å (C1-C7) à **TS1**

2.252 Å (C3-C6) et 3.187 Å (C1-C7) à **TS2**

2.335 Å (C1-C6) et 2.601 Å (C3-C7) à **TS3**

2.382 Å (C1-C6) et 2.606 Å (C3-C7) à **TS4**.

- Pour la participation de la double liaison C=O du α MK 15, *chemo2* :

les longueurs de liaisons formées pour les TSs **endo** associés sont:

2.108 Å (C1-O9) et 2.253 Å (C3-C8) à **TS5**

2.656 Å (C1-C8) et 1.872 Å (C3-O9) à **TS6**.

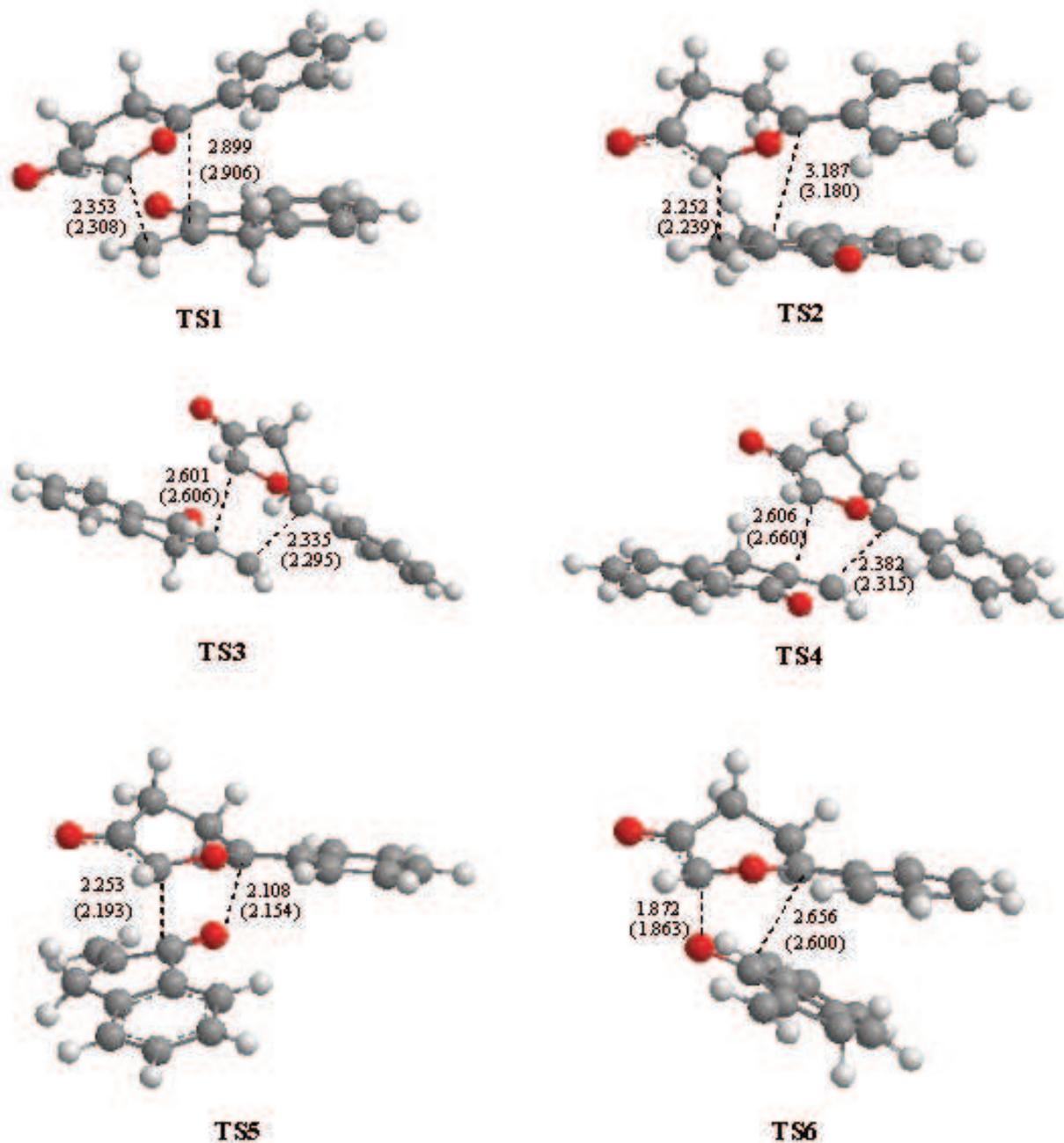


Figure 1. Structures des états de transition pour la réaction CD13 d'ylure de carbonyle 6 avec α -méthylène cétone 15; les longueurs des liaisons sont exprimés en \AA ; les valeurs entre parenthèses correspondent à la réaction dans DCM.

L'asynchronicité de la formation d'une liaison pour une réaction de cycloaddition peut être mesurée par la différence entre les deux longueurs de liaison formées. C'est-à-dire, $\Delta r = \text{dist1} - \text{dist2}$. Pour les quatre chemins réactionnels associés à la participation de la double liaison C=C du α -MK **15**, *chemo1*, l'asynchronicité aux TSs est de 0.55 pour **TS1**, 0.94 pour **TS2**, 0.27 pour **TS3** et 0.22 pour **TS4**. Deux conclusions peuvent être données de ces valeurs :

- (i) Les TSs associés aux chemins régioisomériques le plus favorable *reg1* sont plus asynchrones que ceux associés au chemin régioisomérique *reg2*.
- (ii) Pour ces TSs asynchrones, la distance la plus courte correspond à la formation de la liaison C-C en position β -conjuguée du α -MK **15**.

Le concept de formation de liaison le long du chemin réactionnel peut être exprimé également par le concept d'ordre de liaison BO (*Bond Order*)

- Pour les TSs associés à la participation de la double liaison C=C du α -MK **15**, les valeurs de BO des deux liaisons formées sont : 0.22 (C3-C6) et 0.08 (C1-C7) à **TS1**, 0.31 (C3-C6) et 0.09 (C1-C7) à **TS2**, 0.29 (C1-C6) et 0.19 (C3-C7) à **TS3**, 0.27 (C1-C6) et 0.16 (C3-C7) à **TS4**.
- Pour les TSs associés à la participation de la double liaison C=O du α -MK **15**, les valeurs de BO des deux liaisons formées sont: 0.27 (C1-O9) et 0.33 (C3-C8) à **TS5**, 0.20 (C1-C8) et 0.42 (C3-O9) à **TS6**.

Donc, on peut conclure :

- que la formation de **TS1** (endo) est un peu retardée que la formation de **TS2** (exo) (voir les valeurs des longueurs de liaisons).
- Les faibles valeurs de BO (C1-C7) pour les TSs stéréoisomériques **TS1** et **TS2**, indique que cette liaison n'est pas formée au TS mais elle sera formée dans un second stade (après TS) (voir les courbes RMS=f(RC)).
- Les valeurs de BO pour **TS3** et **TS4** indiquent que ces processus défavorables sont concertés asynchrones.

- Les valeurs de BO pour les quatre TSs (TS1, TS2, TS3, TS4) associés à l'attaque de la double liaison C=C du α MK **15** indiquent que cette espèce (C=C) contrôle l'asynchronicité de la formation de liaison. On note que la formation de la simple liaison C3-C6, en position β -conjuguée du α MK **15**, est plus avancée que la formation de la liaison C1-C7. Ce comportement permet d'affirmer la constatation suivante : « *dans la formation asynchrone de liaisons associées à une cycloaddition polaire, la formation de la liaison σ la plus avancée mis en jeu le site le plus électrophile de l'électrophile* » [22].
- Finalement, les valeurs de BO pour les deux liaisons formées pour les deux chemins chimiosélectifs défavorables **TS5** et **TS6** indiquent aussi que ces processus défavorables sont concertés asynchrones.

3.4. Analyse de l'IRC de la réaction CD13 entre le CY 6 et α -MK 15:

Le calcul IRC a été effectué à partir **TS1** (chemin réactionnel favorisé). Les courbes correspondantes $E=f(\text{RC})$ et $\text{RMS}=f(\text{RC})$ sont données dans la [figure 2](#). Le calcul IRC en direction du cycloadduit **16** indique que cette cycloaddition suit un mécanisme concerté en une seule étape (*one-step*) mais en deux phases (*two-stage*) [23]. La première phase correspond à la formation de la liaison C3-C6, la deuxième phase est associée à la formation de la liaison C1-C7. La structure de mi-chemin **HP** (*half-path*) est située à la moitié de la courbe IRC ([figure 2](#)) où la formation de la liaison C3-C6 est très avancée, 1.610 Å, pendant que la liaison C1-C7 est très retardée, 2.499 Å ([figure 3](#)) [24]. Les valeurs de BO des liaisons C3-C6 et C1-C7 formées pour la structure **HP** sont 0.91 et 0.40, respectivement.

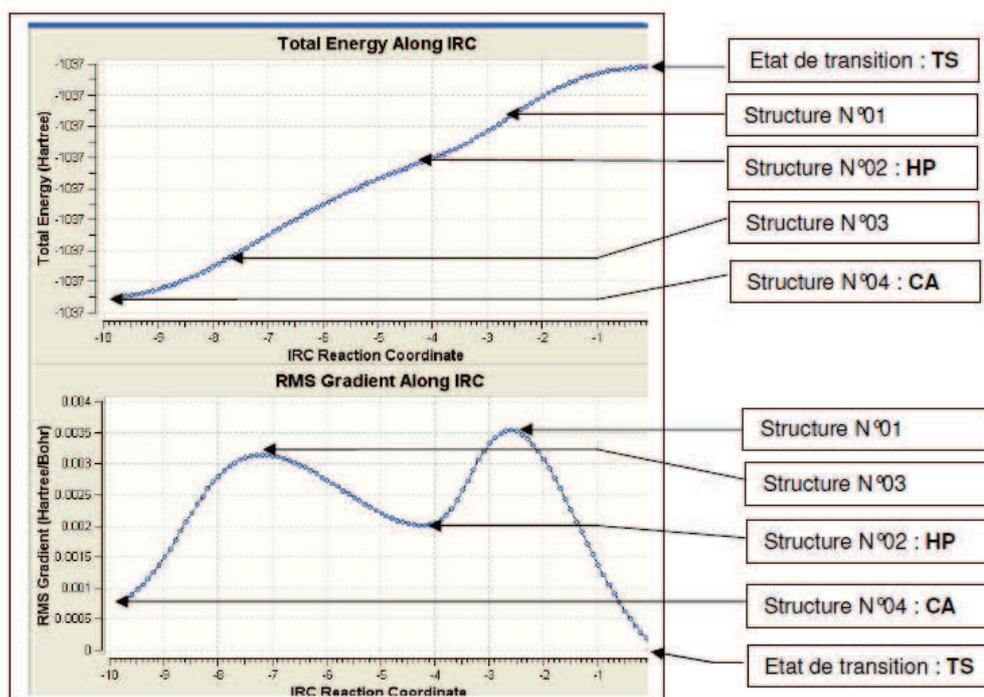


Figure 2. IRC pour TS1 endo au niveau B3LYP/6-31G(d) pour une réaction CD13 entre CY 6 et α -MK 15.

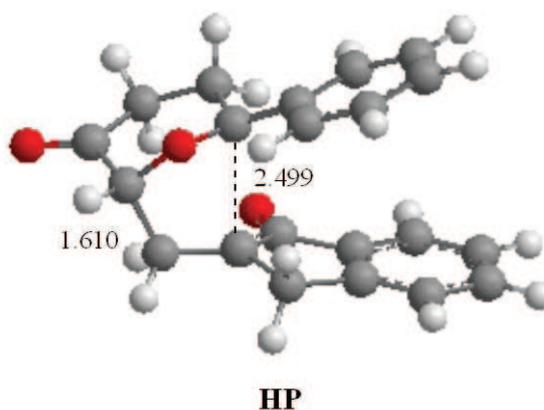


Figure 3. Structure HP située à la moitié de la courbe IRC de TS1 vers 16 pour la réaction CD13 d'ylure de carbonyle 6 avec le α -méthylène cétone 15; les valeurs des longueurs de liaisons sont exprimées en Å.

L'analyse de population naturelle (NPA) nous a permis d'évaluer le transfert de charge (CT) aux TSs. Le CT a lieu de CY **6** vers α MK **15**. Les valeurs sont de: 0.15e à **TS1**, 0.17e à **TS2**, 0.09e à **TS3**, 0.09e à **TS4**, 0.24e à **TS5** et 0.25e à **TS6**.

Pour les TSs associés à l'attaque de la double liaison C=C, *chemo1*, le CT pour **TS1** et **TS2** les plus favorables est plus importantes que pour **TS3** et **TS4**. Le TS le plus défavorable **TS6**, présente le CT le plus élevé. Ce comportement est une conséquence logique du caractère très avancé ce TS avec la formation de la liaison O-C3 (1.872 Å).

Pour le chemin le plus favorable **TS1**, le CT de CY **6** vers α MK **15** de la structure **HP** est de 0.26e. Donc, durant l'attaque nucléophile de CY **6** vers α MK **15**, il y a une augmentation du CT pour atteindre le point **HP**. Durant la deuxième phase de la réaction, il y a une diminution du CT en conséquence de la donation inverse (*back-donation*) jusqu'à la formation du cycloadduit **16** [3+2] [11]. Par exemple, le CT est diminué à 0.16e pour la structure située à mi-chemin entre **HP** et le cycloadduit **16**.

3.5. L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF)

L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF) de CY **6**, α MK **15**, **TS1**, **HP** et l'oxa-ponté spirocycloadduit **16** a été effectuée pour obtenir des informations supplémentaires sur l'évolution de la densité électronique durant le déroulement de cette réaction CD13 [23,24]. Notre objectif est de comprendre plus profondément la nature électronique et le réarrangement de charges le long de ce processus de cycloaddition polaire [11].

Les populations *N* des bassins de valence les plus pertinents de ces structures sont reportées dans le [tableau 3](#). Une représentation schématique de l'évolution des populations électroniques le long de cette cycloaddition est illustrée dans le [schéma 7](#).

Tableau 3. Populations des bassin de valence N calculées par ELF des réactifs, **TS1**, **HP** et le cycloadduit **16** impliquées dans le chemin endo de la réaction CD13 d'ylure de carbonyle **6** et le α -méthylène cétone **15**.

	Bassin	Populations des Bassin $N[e]$			
		6 et 15	TS1	HP	16
6	V(C1,O2)	2.02	1.90	1.49	1.28
	V(O2,C3)	1.81	1.72	1.32	1.23
	V(C3,C4)	2.91	2.51	2.14	2.13
	V(C4,O5)	2.17	2.28	2.38	2.39
	V(O5)	2.71	2.71	2.62	2.58
	V'(O5)	2.74	2.73	2.65	2.63
	V(C1)	—	—	0.52	—
	V(O2)	3.55	3.84	4.65	2.60
	V'(O2)	—	—	—	2.46
	V(C3)	0.57	0.72	—	—
	V(C1,C7)	—	—	—	1.94
V(C3,C6)	—	—	1.82	1.88	
15	V(C7)	—	—	0.55	—
	V(C6,C7)	1.82	3.35	2.11	1.88
	V'(C6,C7)	1.69	—	—	—
	V(C7,C8)	2.22	2.42	2.58	2.11
	V(C8,O9)	2.34	2.24	2.31	2.31
	V(O9)	2.66	2.64	2.71	2.63
	V'(O9)	2.62	2.79	2.81	2.66

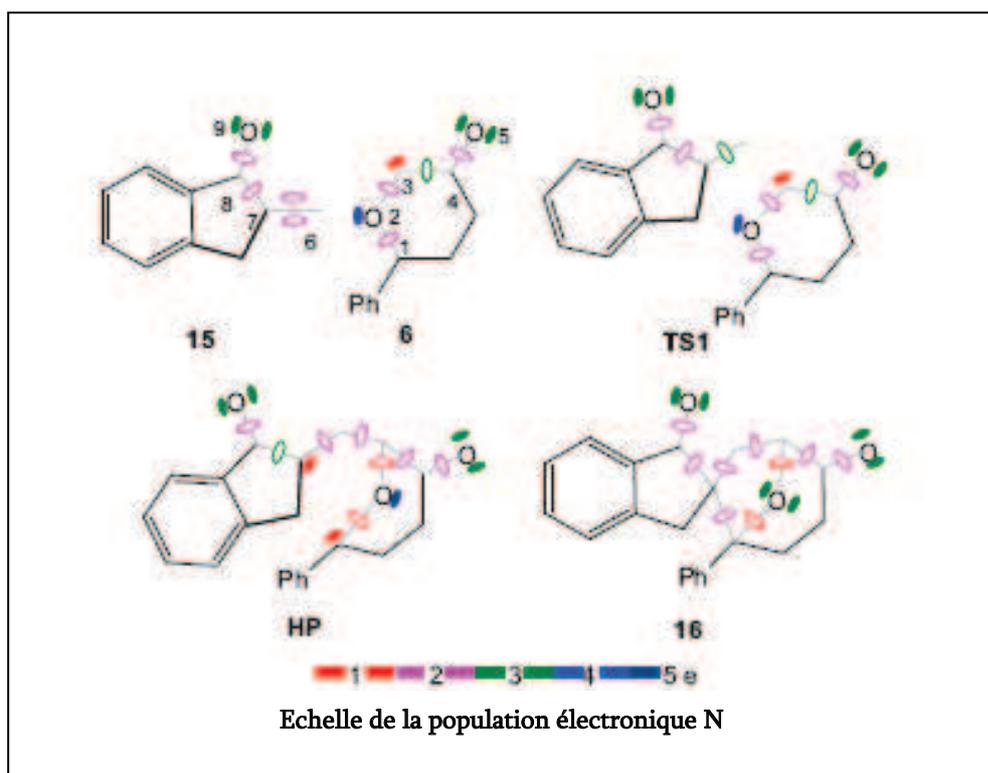


Schéma 7.

L'analyse du [tableau 3](#) et du [schéma 7](#) indique que :

- Le CY de Padwa **6** présente huit bassins de valence, à savoir, $V(C1,O2)$, $V(O2,C3)$, $V(C3,C4)$, $V(C4,O5)$, $V(O2)$, deux $V(O5)$ et $V(C3)$. Les bassins de valence les plus significatifs de CY **6** sont ;
 - * Le bassin monosynaptique $V(O2)$ sur l'atome d'oxygène $O2$, $N= 3.55e$
 - * Le bassin monosynaptique $V(C3)$ sur l'atome carbonique $C3$, $N= 0.57e$. Ce bassin indique le caractère nucleophilique de CY.
- Les bassins de valence les plus pertinents de α -MK **15** sont ;
 - * Les deux bassins $V(C6,C7)$ avec une population totale de $3.51e$, associés à la double liaison $C6=C7$.
 - * Le bassin $V(C7,C8)$, $N= 2.22e$
 - * Le bassin $V(C8,O9)$, $N= 2.34e$, associé à la double liaison $C8=O9$.
- Les changements de la fonction ELF observés sur **TS1** concernent :

- * la fusion de deux bassins disynaptiques de type V(C6,C7).
- * une légère augmentation de la population électronique des bassins monosynaptiques sur les atomes O2 et C3.

On note que **TS1** n'a pas de bassins monosynaptiques sur C1, C6, et C7, mais par contre ils seront créés dans l'étape suivante et avant la formation de la liaison σ [24b].

Le CT pour ce processus polaire a été évaluée par la somme des bassins électroniques de cœur et de valence pour le fragment CY **6** de **TS1**. L'analyse ELF montre que le fragment CY est chargé positivement (+0.17e). Cette valeur est proche de celle obtenue par l'analyse NBO [23,24b].

- Les changements les plus intéressants de la population électronique le long de l'IRC sont observés pour la structure **HP** pour laquelle on remarque la création du bassin disynaptique V(C3,C6), avec une population de 1.82e, indiquant la formation complète de la liaison C3-C6. Il est important de noter que pour la structure **HP**, deux nouveaux bassins monosynaptiques sont créés sur les atomes C1 et C7 avec une population électronique de 0.52e et 0.55e, respectivement. Ces deux bassins monosynaptiques seront responsables de la formation de la liaison C1-C7, qui aura lieu à la dernière partie de l'IRC (voir schéma 7).
- Finalement, pour le cycloadduit **16**, l'analyse ELF montre la présence de deux bassins disynaptiques V(C1,C7) et V(C3,C6) avec une population électronique de 1.94e et 1.88e, respectivement. Ces bassins correspondent, évidemment, aux deux nouvelles liaisons C1-C7 et C3-C6. L'analyse ELF indique que la charge positive a augmenté de 0.17 (au **TS1**) à 0.38e pour le fragment CY de la structure **HP**. Ce résultat est en bon accord avec l'analyse NBO pour la structure **HP** [23]. Cette valeur élevée du CT trouvé le long de la formation de la liaison C3-C6, indique la nature polaire de cette réaction CD13 asynchrone. Le caractère polaire de cette cycloaddition CD13 peut également prédit par l'analyse d'électrophile/nucléophilie des réactifs à l'aide des indices de réactivité.

3.6. Analyse d'électrophile/nucléophilie des réactifs

Dans le [tableau 4](#), les indices globaux (potentiel chimique électronique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N) des CYs **6**, **12** et les α -méthylène cétones **15**, **22**, **23** et **24** sont présentés. Les structures **22**, **23** et **24** ont été incluses pour mettre en évidence l'effet de substitution.

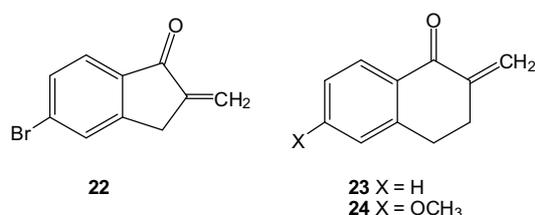


Tableau 4.

	μ	η	ω	N
12	-0.1693	0.0908	4.29	3.28
6	-0.1378	0.0915	2.82	4.50
22	-0.1639	0.1713	2.13	2.33
15	-0.1557	0.1723	1.91	2.91
23	-0.1547	0.1762	1.85	2.51
24	-0.1423	0.1678	1.64	2.97

L'analyse du [tableau 4](#) montre que:

- ✓ Le potentiel chimique électronique du CY **6**, -0,1378 u.a. est plus élevé que celui du α -MK **15**, -0.1557 u.a. indiquant ainsi que le transfert de charge CT aura lieu du CY **6** vers α -MK **15**. On note que le potentiel chimique électronique du CY **12**, -0.1693 u.a. est inférieur à celui du benzaldéhyde, -0.1590 u.a. et N-méthylbenzylimine, -0,1379 u.a. indiquant que dans ces cas, le CT aura lieu vers CY **12** [11].
- ✓ L'électrophilie du CY **6**, $\omega=2,82$ eV, permet de classer ce dipôle comme un électrophile fort suivant l'échelle d'électrophilie [9]. Cette valeur est plus faible que celle constatée pour le CY **12**, $\omega=4,29$ eV [11]. Le α -MK **15** possédant une valeur d'électrophilie $\omega=1.91$ eV est classé comme un électrophile fort [9]. L'inclusion d'un atome de brome (donneur d'électrons) sur le cycle d'aryle **15** augmente remarquablement l'électrophilie de α MK **22**, $\omega= 2.13$ eV.

- ✓ Le CY **6** présente une forte valeur de nucléophilie, $N = 4.50$ eV, une valeur plus importante que celle trouvée pour CY **12**, $N = 3.28$ eV. Donc, un comportement opposé est trouvé entre le CY **6** et CY de Mongin **12**. C'est-à-dire le CY **12** se comportera comme un bon électrophile alors que CY **6** se comportera comme un bon nucléophile. Le α -MK **15** possède aussi une grande valeur de nucléophilie, $N = 2.91$ eV, qui diminue à 2.33 eV pour le dérivé bromé **22**.
- ✓ D'autre part, le passage d'un cycle à cinq-chainons pour **15** à un cycle à six chainons pour **23** entraîne une légère diminution pour les indices d'électrophilie et de nucléophilie [25].
- ✓ Finalement, l'inclusion d'un groupement attracteur d'électrons (méthoxy) sur le cycle d'aryle de α -MK **23** entraîne une diminution de l'électrophilie de α -MK **24**, à $\omega = 1.64$ eV et une augmentation de la nucléophilie à $N = 2.97$ eV (voir tableau 4). La diminution de l'électrophilie des α -MKs selon la séquence **22** > **15** > **24** est dans un accord raisonnable avec la diminution de la réactivité de ces α -MKs [12].

Les valeurs des indices d'électrophilie locales, ω_k , et de nucléophilie locale, N_k , sont données dans le tableau 5.

Tableau 5. Valeurs d'électrophilie local, ω_k , et de nucléophilie locale, N_k , (en eV) pour la réaction CD13 d'ylure de carbonyle **6** et α -méthylène cétone **15**.

		ω_k				N_k			
6	C1	C3			C1	C3			
	0.68	0.37			0.80	1.82			
15	C6	C7	C8	O9	C6	C7	C8	O9	
	0.43	0.11	0.37	0.33	0.24	0.34	0.13	1.91	

L'analyse du tableau 5 montre que:

- Le site le plus électrophile de CY **6** correspond au carbone C1 portant le phényle, $\omega_1 = 0.68$ eV et le site le plus nucléophile correspond au carbone C3, $N_3 = 1.82$ eV. Le site le plus électrophile de α -MK **15** correspond au carbone du groupement méthylène, $\omega_6 = 0.43$ eV, et le site le plus nucléophile correspond à l'atome d'oxygène O9, $N_9 = 1.91$ eV. En

conséquence, l'interaction polaire la plus favorable aura lieu entre le site nucléophile de CY 6 (carbone C3) et le site électrophilique de α -MK 15 (carbone C6). Cette analyse des indices statiques est en parfait accord clair avec le chemin favorisé *reg1* (TS1 et TS2) qui montre que la formation de la liaison C3-C6 est nettement plus avancée que la formation de la liaison C1-C7.

Si on considère la somme $\omega_k + N_k$ pour les deux interactions possibles de la réaction **6+15**, on obtient :

- 2.25 eV pour l'interaction à deux sites C3/C6 (ω_3+N_6)
- et 1.02 eV pour l'interaction à deux sites C1/C7 (ω_1+N_7),

Par conséquent, l'interaction C3-C6 est plus favorisée que l'interaction C1-C7. Ce résultat est en bon accord avec la régio- et chimiosélectivité observées expérimentalement [12].

- L'analyse montre que les CYs peuvent participer dans les cycloadditions polaires comme de bons électrophiles ou comme de bons nucléophiles. Ces comportements, qui peuvent être anticipés par l'analyse des indices statiques, permet d'expliquer les très faibles barrières d'activation dans ces réactions CD13.

4. Conclusions

Les stéréo/régio/chimiosélectivités de la réaction CD13 de l'ylure de carbonyl de CY 6 avec α -MK 15, pour former le spirocycloadduit oxa-ponté 16, ont été étudiées en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d). Les six chemins réactionnels associés aux différentes stéréo/régio/chimiosélectivités de CY 6 avec les deux doubles liaisons de α -MK 15, C=C et C=O, ont été analysés. Le mode de cyclisation endo le plus favorable, qui suit un mécanisme polaire en une seule étape (*one-step*) et en deux phases (*two-stage*), correspond à l'attaque nucléophile de l'atome C3 de CY 6 sur la position β -conjuguée de α -MK 15. Les calculs DFT, effectués en phase gazeuse et dans le dichlorométhane DCM, conduisent à des énergies et à des énergies libres qui sont en bon accord avec les régio/chimiosélectivités expérimentales.

L'étude théorique présentée dans cette application permet de distinguer la différence des comportements électrophilique/nucléophile de CY 6 en comparant avec celui récemment obtenu par Mongin par l'ouverture du cycle époxyde, CY 12.

Le calcul IRC et l'analyse topologique ELF des populations électroniques expliquent convenablement le mécanisme *one-step two-stage* (une étape en deux phases). Finalement, l'analyse des indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie explique que les CYs peuvent participer soit comme de bons électrophiles soit comme de bons nucléophiles dans les cycloadditions polaires. L'analyse des indices locaux d'électrophilie de nucléophilie locales nous a permis de rationaliser les régio/chimiosélectivités observées expérimentalement.

Références de l'application IV :

- [1] (a) G. Mehta, S. Muthusamy, *Tetrahedron*, 58 (2002) 9477;
(b) A. Padwa, M.D Weingarten. *Chem. Rev.*, 96 (1996) 223;
(c) D.M. Hodgson, F.Y.T.M. Pierard, P.A Stupple. *Chem. Soc. Rev.*, 30 (2001) 50.
- [2] (a) A. Padwa, S.F. Hornbuckle, G.E. Fryxell, P.D Stull., *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 817;
(b) V. Nair, S. Mathai, S.M. Nair, N.P Rath., *Tetrahedron Letters*, 44 (2003) 8407;
(c) V. Nair, S. Mathai, S.C. Mathew, N.P Rath., *Tetrahedron*, 61 (2005) 2849.
- [3] (a) S.G. Ruf;, J. Dietz;, M. Regitz *Tetrahedron*, 56 (2000) 6259.
(b) G.W. Wang, H.T Yang., P. Wu, C.B. Miao, Y. Xu, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 4346.
(c) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J.P. Bazureau *Synth. Commun.*, 37 (2007) 2935.
- [4] M. Kotera, K. Ishii, O. Tamura, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* (1998) 313.
- [5] S. Muthusamy, S.A. Babu, C. Gunanathan, B. Ganguly, E. Suresh, P. Dastidar, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 8019.
- [6] (a) M A. Celik, M. Yurtsever, N. S. Tuzun, F. S. Gungor, O. Sezer, O. Anac, *Organometallics*, 26 (2007) 2978;
(b) H. Suga, Y. Ebiura, K. Fukushima, A. Kakehi, T. Baba, *J. Org. Chem.*, 70 (2005) 10782.
- [7] V.V. Diev, R.R. Kostikov, R. Gleiter, A.P Molchanov, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 4066.
- [8] R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922.
- [9] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58 (2002) 4417.
(b) P. Perez, L.R. Domingo, A.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117.
(c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*”, Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, 2007; Vol. 19, pp 139.
- [10] G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J.A. Sáez, L.R. Domingo, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.*, 6 (2008) 3144.
- [11] G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J.A. Sáez, P. Pérez, E. Chamorro, L.R. Domingo, F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 74 (2009) 2120.
- [12] S. Muthusamy, J. Krishnamurthi, M. Munirathnam Nethaji, *Chem. Commun.* (2005) 3862.
- [13] Frisch, M.J.; Pople, J. A., *Gaussian03. 2004*; Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [14] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 4066 (1983) 78.
- [15] M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 5777.
- [16] (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 5523;
(b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 95 (1991) 5853.
- [17] W.J. Hehre, L. Radom, P.v. R. Schleyer, J. Pople A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. ed.; Wiley: New York, 1986.
- [18] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, 24 (1968) 1083.
- [19] (a) A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H.G. Vonschnering, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 409;
(b) A. Savin, B. Silvi, F. Colonna, *Can. J. Chem.*, 74 (1996) 1088;
(c) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T.F. Fassler *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 36 (1997) 1809.
(d) B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 614 (2002) 3.
- [20] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.*, 23 (1999) 597.

- [21] (a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027;
(b) B.Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995;
(c) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032;
(d) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi *Chem. Phys. Lett.*, 255 (1996) 327;
(e) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, 19 (1998) 404.
- [22] M.J. Aurell, L.R. Domingo, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 60 (2004) 11503.
- [23] L.R. Domingo, M.T. Picher, P. Arroyo, J.A. Saez, *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 9319.
- [24] (a) S. Berski, J. Andres, B. Silvi, L.R. Domingo, *J. Phys. Chem. A*, 107 (2003) 6014;
(b) L.R. Domingo, M.T. Picher, P. Arroyo, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 2570;
(c) S. Berski, J. Andres, B. Silvi, L.R. Domingo, *J. Phys. Chem. A*, 110 (2006) 13939;
(d), V. Polo, J. Andres, S. Berski, L.R. Domingo, B. Silvi *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 7128.
- [25] L.R. Domingo, P. Perez, R. Contreras, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 498.



Understanding the regio- and chemoselective polar [3+2] cycloaddition of the Padwa carbonyl ylides with α -methylene ketones. A DFT study

Wafaa Benchouk^a, Sidi Mohamed Mekelleche^{a,*}, Maria José Aurell^b, Luis Ramón Domingo^{b,*}

^aDépartement de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B. P. 119, Tlemcen, 13000, Algeria

^bDepartamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 March 2009

Received in revised form 8 April 2009

Accepted 9 April 2009

Available online 17 April 2009

Keywords:

Polar [3+2] cycloadditions

Padwa carbonyl ylides

Electron localization function

Electrophilicity

Nucleophilicity

Density functional theory

ABSTRACT

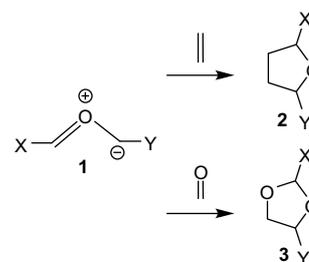
The regio- and chemoselective polar [3+2] cycloaddition (32CA) of the Padwa carbonyl ylide (CY) with α -methylene ketone (α MK) to yield the oxa-bridged spirocycloadduct has been studied using the DFT method at the B3LYP/6-31G(d) computational level. Six reactive channels associated to the stereo-, regio-, and chemoselective approach modes of the CY to the C=C and C=O reactive sites of the α MK have been analyzed. DFT calculations for this cycloaddition are in complete agreement with the experimental outcome, explaining the reactivity and selectivity of the formation of the [3+2] cycloadduct. Analysis of the global and local electrophilicity and nucleophilicity indices allows an explanation about the regio- and chemoselectivity of this 32CA reaction. Intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations and the topological analysis of the electron localization function (ELF) of the relevant points of the favored reactive channel explain the one-step *two-stage* nature of the mechanism of this cycloaddition.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cycloaddition reactions are one of the most important processes with both synthetic and mechanistic interest in organic chemistry. Current understanding of the underlying principles in the [3+2] cycloadditions (32CA) has grown from a fruitful interplay between theory and experiment.¹ The general concept of 1,3-dipolar cycloadditions was introduced by Huisgen and co-workers in the early 1960s.² Huisgen's work stated the basis for the understanding of the mechanism of concerted cycloaddition reactions. In the last decades, in addition of the reaction mechanism, the understanding of the selectivity behaviors of the 32CA reactions continues to present a real challenge. We note that the chemo-, regio-, and stereoselectivity of these reactions may be controlled either by choosing the appropriate substrates or by controlling the reaction using a Lewis acid or a metal complex acting as catalyst.

32CA reactions of carbonyl ylide (CY) **1** with π -bonds of olefins or carbonyl groups present an attractive strategy for the construction of tetrahydrofuran **2** or dioxolane **3** systems (see Scheme 1).³ CYs are very reactive species that quickly react when they are formed with unsaturated systems. As a consequence, the cycloaddition reaction of CY systems constitutes the last step of a domino reaction, which is



Scheme 1.

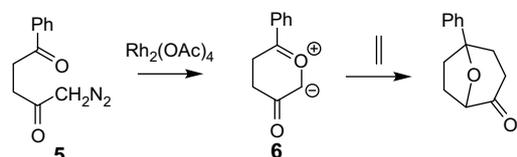
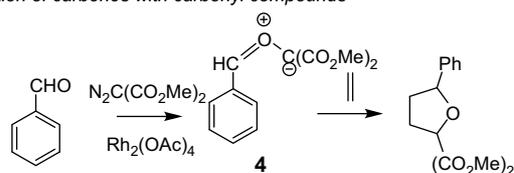
* Corresponding authors. Fax: +34 96 354 3106.

E-mail address: domingo@utopia.uv.es (L.R. Domingo).

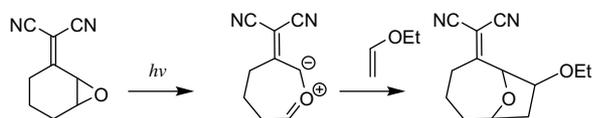
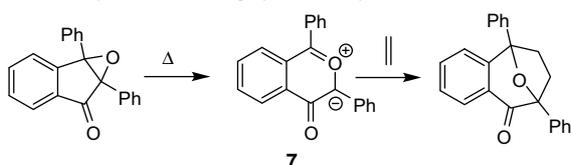
initialized by the formation of these reactive intermediates. There are mainly two methods to generate CYs (see Scheme 2): (i) reaction of a carbene generated in situ by the rhodium catalyzed decomposition of a diazo compound with a carbonyl compound⁴ and (ii) the thermal⁵ or photoinduced⁶ ring-aperture of epoxides.

The 32CA reactions of the CYs have been theoretically studied using both semiempirical^{6,7} and density functional theory (DFT)^{8,9} methods. These studies reveal that the analysis of the different reaction channels of these cycloadditions explains correctly the stereo-, regio-, and chemoselectivities experimentally observed. Recently, Molchanov et al.⁹ studied the 32CA reaction of a series of 3-substituted cyclopropenes **8** with the CY **9** to yield the formally [3+2] cycloadducts **10** (see Scheme 3). A frontier molecular orbital

a) reaction of carbenes with carbonyl compounds



b) thermal and photoinduced ring-aperture of epoxides

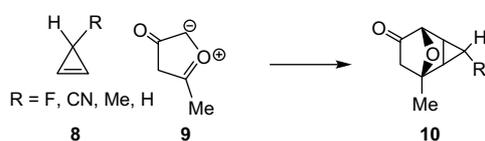


Formation of carbonyl ylides

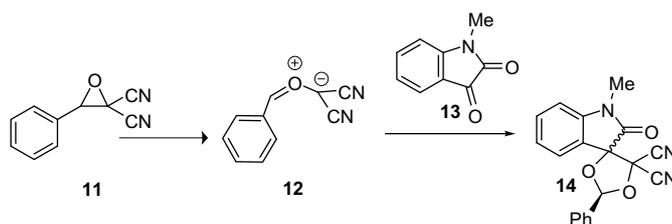
Scheme 2.

(FMO) study, based on the prediction of $\text{HOMO}_{\text{cyclopropene}}\text{-LUMO}_{\text{CY}}$ interactions, has been also performed by these authors.⁹ However, it turns out that the FMO analysis fails to predict the order of reactivity of cyclopropenes **8**, which might be taken as the difference between the corresponding dominant $\Delta E_{\text{(L-H)}}$ values for different cyclopropenes. In return, the analysis of the electrophilicity, ω ,¹⁰ of CY **9** and the cyclopropenes **8** pointed out the electrophilic character of the CY **9** and the nucleophilic character of **8**. The difference in global electrophilicity, $\Delta\omega$,¹¹ of both reagents was in quantitative agreement with the experimental order of reactivity of the cyclopropenes. B3LYP/6-311++G(d,p) calculations performed for the preferential *exo* approach of the cyclopropene **8** (R=H) to the CY **9** showed that the cycloaddition has a very low activation barrier of about 2 kcal mol^{-1} .⁹ The distances of the two forming bonds at the transition state structure (TS), 2.74 and 2.86 Å, indicated a slightly asynchronous concerted mechanism of this polar cycloaddition. The activation free energies associated to the cycloaddition increased with the electron-withdrawing substitution on cyclopropenes in clear agreement with the experimental outcomes.⁹

Very recently, Mongin and Domingo have experimentally and theoretically reported the 32CA reaction of isatin **13** with the electrophilically activated CY **12** generated by the thermal ring-aperture of the epoxide **11** (see Scheme 4).¹² This reaction presented a low stereoselectivity but a complete regio- and chemoselectivity to yield the spirocycloadducts **14**. The more favorable reactive channels were associated to the nucleophilic attack of the carbonyl oxygen



Scheme 3.



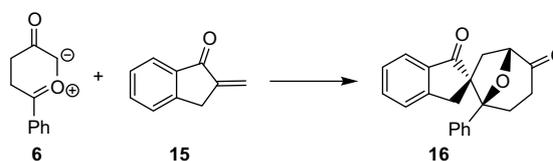
Scheme 4.

atom of isatin **13** to the more electrophilic center of the CY **12**, the phenyl substituted carbon atom. Analysis of the electrophilicity¹⁰ of the reagents showed that the larger electrophilic character of the CY **12**, $\omega=4.29 \text{ eV}$, than the isatin **13**, $\omega=2.71 \text{ eV}$, is responsible for the nucleophilic behavior of the later.¹² This behavior, which is in complete agreement with the energy and geometry analysis of the TSs, allows to explain the regio- and chemoselectivity experimentally observed in these 32CA reactions. A further experimental and theoretical study of the 32CA reactions of the CY **12** with aldehydes and imines established the high electrophilic character of the CY **12** and its participation in polar 32CA reactions.¹³

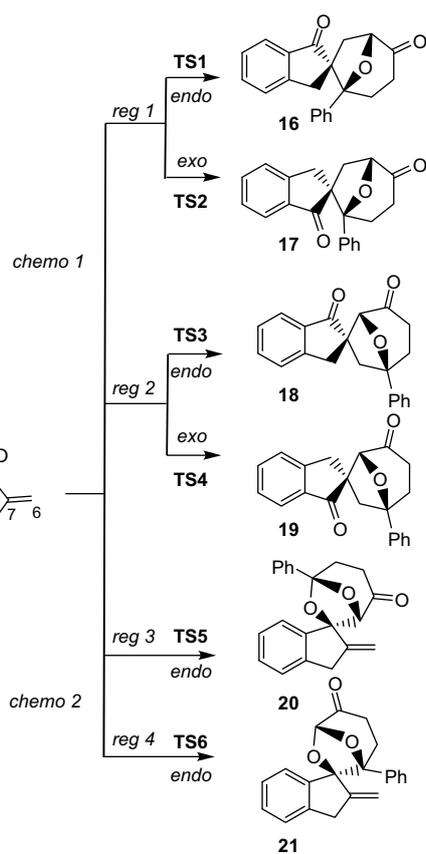
Our aim in the present study is to perform a theoretical study of the 32CA reaction of the Padwa CY **6**, which is usually obtained by decomposition of diazo compound **5** in presence of rhodium acetate catalyst¹⁴ (see Scheme 2). In this context, Muthusamy et al.¹⁵ have recently reported the stereo-, regio-, and chemoselective synthesis of oxa-bridged spirocycles by the 32CA reaction of the Padwa CY **6** with the α -methylene ketone (α MK) **15** (see Scheme 5). Consequently, we have selected this reaction as a computational model for the cycloaddition reactions of the Padwa CYs. A comparative analysis of this 32CA reaction with those recently reported by us^{12,13} will allow to give a deeper insight on the mechanism of the 32CA reaction involving CYs and an advanced understanding of the regio- and the chemoselectivity experimentally observed.

2. Computational methods

All calculations were carried out with the Gaussian03 suite of programs.¹⁶ DFT calculations were carried out using the B3LYP¹⁷ exchange-correlation functionals, together with the standard 6-31G(d) basis set.¹⁸ The optimizations were carried out using the Bery analytical gradient optimization method.¹⁹ The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that TSs had one and only one imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC)²⁰ path was traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second order González-Schlegel integration method.²¹ The values of enthalpies, entropies, and free energies were calculated with the standard statistical thermodynamics at 298.15 K.¹⁸ The frequency data used for thermochemical analysis were scaled by a factor of 0.96. The electronic structures of stationary points were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method²² and the topological analysis of the electron localization function (ELF), $\eta(r)$.²³ The ELF study was performed with the TopMod program.²⁴



Scheme 5.



Scheme 6.

Solvent effects have been considered at the same level of theory by geometry optimization of the gas-phase structures using a self-consistent reaction field (SCRFF)²⁵ based on the polarizable continuum model (PCM) of the Tomasi's group.²⁶ Since this cycloaddition is carried out in dichloromethane (DCM), we have selected its dielectric constant at 298.0 K, $\epsilon = 8.93$.

The global electrophilicity index,¹⁰ ω , which measures the stabilization energy when the system acquires an additional electronic charge ΔN from the environment, has been given by the following simple expression,¹⁰ $\omega = (\mu^2/2\eta)$, in terms of the electronic chemical potential μ and the chemical hardness η . Both quantities may be approached in terms of the one electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , as $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ and $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectively.²⁷ Recently, we have introduced an empirical (relative) nucleophilicity index,²⁸ N , based on the HOMO energies obtained within the Kohn–Sham scheme,²⁹ and defined as $N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$. This nucleophilicity scale is referred to tetracyanoethylene (TCE) taken as a reference. The reactivity indices were computed from the B3LYP/6-31G(d) HOMO and LUMO energies at the ground state of the molecules. Local electrophilicity³⁰ and nucleophilicity³¹ indices, ω_k and N_k , were evaluated using the following expressions: $\omega_k = \omega f_k^+$ and $N_k = N f_k^-$ where f_k^+ and f_k^- are the Fukui functions for a nucleophilic and electrophilic attacks, respectively.³²

3. Results and discussions

3.1. Mechanistic study of the 32CA reaction of the Padwa carbonyl ylide **6** with the α -methylene ketone **15**

Due to the existence of two C=C and C=O reactive sites on the α MK **15**, and the asymmetry of both reagents, this cycloaddition

reaction can yield up to eight isomeric oxa-bridged spirocycloadducts. The formation of these cycloadducts can be related to the chemo-, regio-, and stereoselectivity of this 32CA reaction. The experimental results indicate that this cycloaddition reaction is characterized by a complete chemoselectivity, with the unique participation of the C=C double bond, and with a complete regioselectivity, with the unique formation of the regioisomer associated with the formation of the C3–C6 and C1–C7 σ bonds (see Scheme 6). The experimental results also indicate that the *endo* approach is remarkably more favored in comparison with the *exo* approach, indicating a large stereoselectivity of this 32CA reaction. In order to explain the chemo-, regio-, and stereoselectivity experimentally observed, six reactive channels were elaborated and analyzed (see Scheme 6). These reactive channels are related the *endo* and *exo* approaches associated with the two regioisomeric attack modes, *reg1* and *reg2*, of the CY **6** to the C=C double bond of the α MK **15**, *chemo1*, and the *endo* channels associated with the two regioisomeric attack modes, *reg3* and *reg4*, of the CY **6** to the C=O double bond of the α MK **15**, *chemo2*. The analysis of the stationary points, involved in the potential energy surface of this 32CA, indicates that this cycloaddition follows a one-step mechanism. Hence, six TSs, **TS1**, **TS2**, **TS3**, **TS4**, **TS5**, and **TS6**, and the corresponding oxa-bridged spirocycloadducts **16–21** were located and characterized (see Scheme 6). The energy results are summarized in Table 1.

The most favorable reactive channels correspond to the formation of the *endo* and *exo* stereoisomeric oxa-bridged spirocycloadducts **16** and **17**, via **TS1** and **TS2**, respectively (*reg1*). The TSs are located 1.8 (**TS1**) and 2.8 kcal mol⁻¹ (**TS2**) above the reagents. These very low reaction barriers are closer to those obtained for the 32CA reactions of the CY **9** with cyclopropene **8**, 1.6 kcal mol⁻¹,⁹ and of the CY **12** with benzaldehyde, 2.6 kcal mol⁻¹.¹³ The low energy difference between **TS1** and **TS2**, $\Delta\Delta E^\ddagger = 1.0$ kcal mol⁻¹, points to a low stereoselectivity.¹³ Note that in gas phase, the major stereoisomer **16** has the *endo* stereochemistry. The *endo* and *exo* regioisomeric **TS3** and **TS4** are located 4.2 and 3.7 kcal mol⁻¹ above **TS1** (*reg2*). These large energy differences prevent the formation of the regioisomeric cycloadducts **18** and **19**, a fact that is in clear agreement with experimental results. We note the inversion of the stereoselectivity for the regioisomeric channel *reg2*. Indeed, the *exo* **TS4** is located 0.5 kcal mol⁻¹ below the *endo* **TS3**. Finally, the two *endo* regioisomeric channels associated with the attacks to the C=O double bond are 5.1 (**TS5**) and 11.9 (**TS6**) kcal mol⁻¹ more energetic than **TS1** associated with the *endo* attack of the C=C double bond. These large energy differences

Table 1

Total (E , in au) and relative^a (ΔE , in kcal mol⁻¹) energies in gas phase and in DCM for the 32CA reaction of the carbonyl ylide **6** and the α -methylene ketone **15**

	Gas phase		Dichloromethane	
	E	ΔE	E	ΔE
6	-575.569906		-575.584838	
15	-461.093759		-461.102788	
TS1	-1036.660835	1.8	-1036.679333	5.2
TS2	-1036.659218	2.8	-1036.678456	5.8
TS3	-1036.654159	6.0	-1036.672795	9.3
TS4	-1036.654961	5.5	-1036.673919	8.6
TS5	-1036.652642	6.9	-1036.669140	11.6
TS6	-1036.641765	13.7	-1036.656763	19.3
16	-1036.742037	-49.2	-1036.757239	-43.7
17	-1036.736839	-45.9	-1036.754531	-42.0
18	-1036.742104	-49.2	-1036.758555	-44.5
19	-1036.741189	-48.6	-1036.757128	-43.6
20	-1036.711330	-29.9	-1036.724547	-23.2
21	-1036.699938	-22.8	-1036.713637	-16.3

^a Relative to reactants (**6+15**).

Table 2Thermodynamic data, in DCM and at 25 °C, for the 32CA reaction of the carbonyl ylide **6** and the α -methylene ketone **15**

	<i>H</i> au	ΔH^{\ddagger} kcal mol ⁻¹	<i>S</i> cal mol ⁻¹ K ⁻¹	ΔS^{\ddagger} cal mol ⁻¹ K ⁻¹	<i>G</i> au	ΔG^{\ddagger} kcal mol ⁻¹
6	-575.397608		103.1		-575.446569	
15	-460.949159		91.2		-460.992471	
TS1	-1036.336682	6.3	149.0	-45.2	-1036.407495	19.8
TS2	-1036.336036	6.7	151.4	-42.8	-1036.407968	19.5
TS3	-1036.330140	10.4	147.8	-46.4	-1036.400362	24.3
TS4	-1036.331334	9.7	149.2	-45.1	-1036.402200	23.1
TS5	-1036.326944	12.4	147.1	-47.1	-1036.396830	26.5
TS6	-1036.315091	19.9	145.7	-48.5	-1036.384333	34.3
16	-1036.411564	-40.7	135.6	-58.6	-1036.475992	-23.2
17	-1036.408002	-38.4	142.9	-51.4	-1036.475872	-23.1
18	-1036.412058	-41.0	144.7	-49.5	-1036.480825	-26.2
19	-1036.410637	-40.1	145.7	-48.5	-1036.479878	-25.6
20	-1036.379763	-20.7	145.1	-49.1	-1036.448688	-6.1
21	-1036.368437	-13.6	141.8	-52.4	-1036.435798	2.0

^a Relative to reactants (**6**+**15**).

prevent the formation of the chemoisomeric cycloadducts **20** and **21**. Finally, all 32CA channels are strongly exothermic: between -49.2 and -45.9 kcal mol⁻¹ for the participation of the C=C double bond, and between -29.9 and -22.8 kcal mol⁻¹ for the participation of the C=O double one.

Solvent effects on cycloaddition reactions are well known, and they have received considerable attention. The solvent effects have been examined by B3LYP/6-31G(d) optimizations of stationary points using a relatively simple SCRf method, based on the PCM of Tomasi's group.²⁶ The energy results are summarized in Table 1. With the inclusion of solvent effects, the reactants are more stabilized than TSs and cycloadducts. As a consequence, in DCM, the activation barriers associated with **TS1** and **TS2** increase to 5.2 and 5.8 kcal mol⁻¹, respectively. In DCM, the stereo-, regio-, and chemoselectivity of the 32CA reaction between **6** and **15** decrease slightly, $\Delta\Delta E^{\ddagger}$ (**TS1**-**TS2**)=0.6, $\Delta\Delta E^{\ddagger}$ (**TS1**-**TS4**)=3.4, and $\Delta\Delta E^{\ddagger}$ (**TS1**-**TS5**)=6.4 kcal mol⁻¹.

Finally, the relative free energies in DCM for the six reactive channels were computed. The energy results are summarized in Table 2. After the inclusion of the zero-point energy and thermal corrections to the electronic energies and entropies, the activation free energies of **TS1** and **TS2** rise to 19.8 and 19.5 kcal mol⁻¹. These high values are a consequence of the unfavorable activation entropies associated with this bimolecular process. Note that there is a slight change of the stereoselectivity as a consequence of the larger activation entropy associates to the *endo* **TS1**, -45.2 cal mol⁻¹ K⁻¹, than that to the *exo* **TS2**, -42.8 cal mol⁻¹ K⁻¹. Therefore, the calculations carried out in gas phase and in DCM show clearly that this 32CA reaction is characterized by a low stereoselectivity.¹³ The more favorable *exo* regioisomeric **TS4**, remains 3.6 kcal mol⁻¹ above **TS2**, while the more favorable chemoselective channel via **TS5** remains 7.0 kcal mol⁻¹ above **TS2**. The reaction channels associated with the participation of the C=C double bond of the α MK **15**, *chemo1*, are strongly exergonic; between -23 and -26 kcal mol⁻¹. Consequently, this 32CA reaction can be considered irreversible.

The geometries of the TSs associated with the six reactive channels are displayed in Figure 1. A comparative analysis of the TSs obtained in gas phase and in DCM indicates that the inclusion of solvent effects on the geometry optimization produces minor changes relative to the gas-phase geometries. At the TSs associated with the participation of the C=C double bond of the α MK **15**, *chemo1*, the lengths of the forming bonds are 2.353 Å (C3-C6) and 2.899 Å (C1-C7) at **TS1** and 2.252 Å (C3-C6) and 3.187 Å (C1-C7) at **TS2**, while at the regioisomeric TSs are 2.335 Å (C1-C6) and 2.601 Å (C3-C7) at **TS3**, 2.382 Å (C1-C6) and 2.606 Å (C3-C7) at **TS4**. At the TSs associated with the participation of the C=O double bond of the α MK **15**, *chemo2*, the lengths of the forming bonds at the two

regioisomeric TSs are 2.108 Å (C1-O9) and 2.253 Å (C3-C8) at **TS5**, 2.656 Å (C1-C8) and 1.872 Å (C3-O9) at **TS6**.

The extent of the asynchronicity of the bond formation in a cycloaddition reaction can be measured through the difference between the lengths of the two σ bonds that are being formed in the reaction, i.e., $\Delta r = \text{dist1} - \text{dist2}$. For the four reactive channels associated with the participation of the C=C double bond of the α MK **15**, *chemo1*, the asynchronicity at the TSs is 0.55 at **TS1**, 0.94 at **TS2**, 0.27 at **TS3**, and 0.22 at **TS4**. Two conclusions can be redraw from these values: (i) the TSs associated to the more favorable regioisomeric paths *reg1* are more asynchronous than those associated with the regioisomeric path *reg2*; and (ii) at these asynchronous TSs, the shorter distance corresponds to the C-C bond formation at the β -conjugated position of the α MK **15**.

The extent of bond formation along a reaction pathway is provided by the concept of bond order (BO).³³ At the TSs associated with the participation of the C=C double bond of the α MK **15**, the BO values of the two forming bonds are: 0.22 (C3-C6) and 0.08 (C1-C7) at **TS1**, 0.31 (C3-C6) and 0.09 (C1-C7) at **TS2**, 0.29 (C1-C6) and 0.19 (C3-C7) at **TS3**, 0.27 (C1-C6) and 0.16 (C3-C7) at **TS4**, while at the TSs associated with the participation of the C=O double bond the BO values of the two forming bonds are: 0.27 (C1-O9) and 0.33 (C3-C8) at **TS5**, 0.20 (C1-C8) and 0.42 (C3-O9) at **TS6**. The less energetic *endo* **TS1** is earlier than the *exo* **TS2**. At these stereoisomeric TSs, the low BO values associated to the C1-C7 forming bond indicate that this bond is not being formed at the TS. The BO values at the regioisomeric **TS3** and **TS4** point out asynchronous concerted bond formation processes. The BO values at the four TSs associated with the attacks to the C=C double bond of α MK **15** point out that this species controls the asynchronicity on the bond formation. Note that the formation of the C3-C6 bond, which involves the β -conjugated position of α MK **15**, is more advanced than the formation of the C1-C7 one. This behavior allows to assert the observation that in an asynchronous bond formation associated with a polar cycloaddition process the σ bond formation at the more electrophilic center of the electrophile is formed in a larger extension.³⁴ Finally, the BO values of the two forming bonds at the two unfavorable chemoselective channels point to asynchronous concerted bond formation processes.

The IRC from **TS1** to the cycloadduct **16** indicates that this cycloaddition has a *two-stage* mechanism;³⁵ that is, while at the first stage of the reaction only the C3-C6 bond is being formed, the second stage is associated to the C1-C7 bond formation. We would like to point out that at the **HP** structure, located at the half of the IRC curve, the C3-C6 bond formation is very advanced, 1.610 Å, whereas the C1-C7 bond is very delayed, 2.499 Å (see Fig. 2).³⁶ At **HP**, the BO values of the C3-C6 and C1-C7 forming bonds are 0.91 and 0.40, respectively.

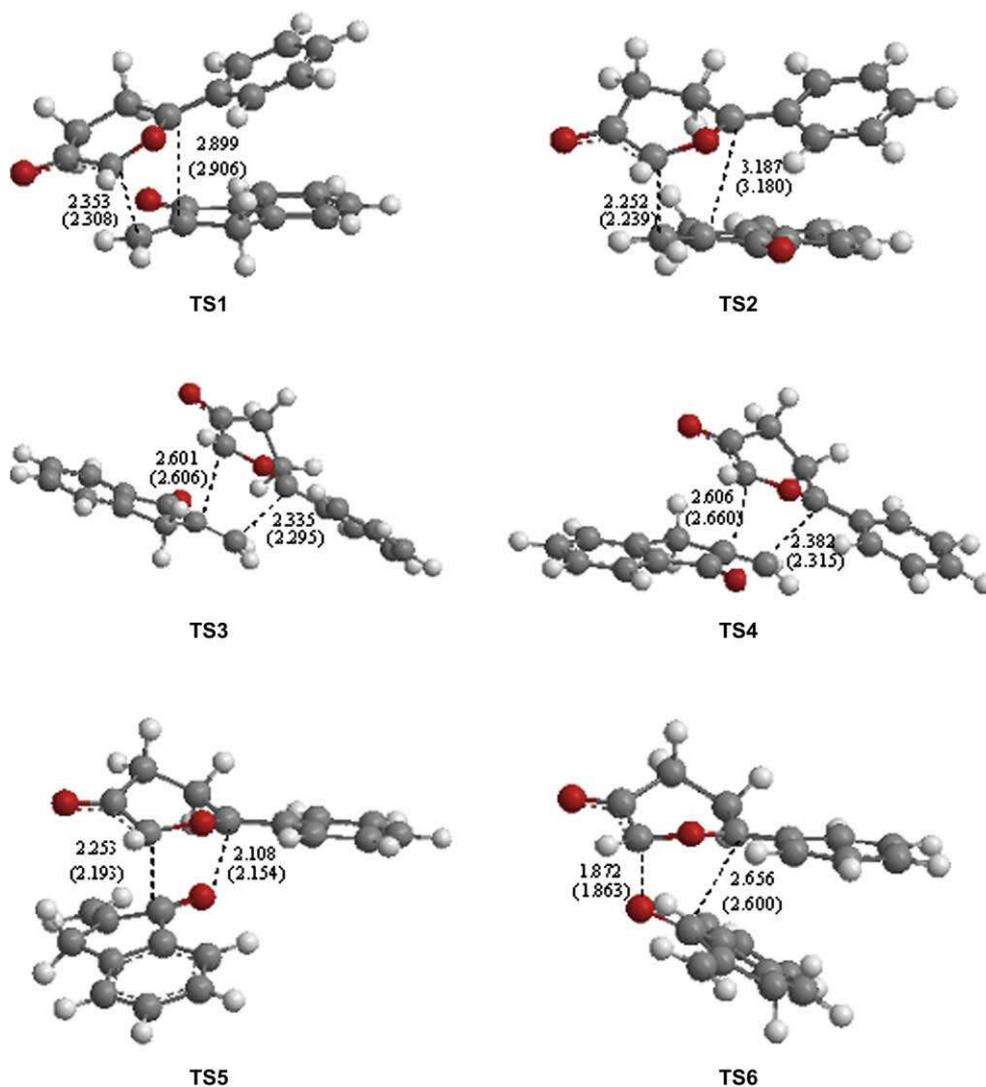


Figure 1. Transition structures for the 32CA reaction of the carbonyl ylide **6** and the α -methylene ketone **15**; the values of the bond lengths directly involved in the processes are given in Å; the values in parentheses correspond to the reaction in DCM.

The natural population analysis (NPA) allows us to evaluate the charge transfer (CT) at the TSs. The natural charges at the TSs were shared between the CY **6** and the α MK **15** fragments. The CT from **6** to **15** at the TSs are: 0.15e at **TS1**, 0.17e at **TS2**, 0.09e at **TS3**, 0.09e at **TS4**, 0.24e at **TS5**, and 0.25e at **TS6**. At the TSs associated with the attack of the C=C double bond, *chemo1*, the CT at the more favorable regioisomeric **TS1** and **TS2** is larger than that at **TS3** and **TS4**. The more unfavorable **TS6** presents the larger CT of this series of TSs. This behavior is a consequence of the more advance character of the TS. At the **HP** structure, the CT from CY **6** to α MK **15** is 0.26e. Along the nucleophilic attack of the CY **6** to the α MK **15**, there is an increase of the CT to reach the point **HP**. Along the second stage of the reaction, there is a decrease of the CT as a consequence of a back-donation until the formation of the electronically balances [3+2] cycloadduct **16**.¹³ For instance, the CT for the structure located at the halfway between **HP** and cycloadduct **16** is decreased to 0.16e.

3.2. Topological analysis of the ELF

The topology of the ELF of the Padwa CY **6**, the α MK **15**, the **TS1**, the **HP** structure, and the oxa-bridged spirocycloadduct **16** was

analyzed in order to obtain additional information about the electron density evolution in this 32CA reaction.^{36,37} Our aim is to give a deeper insight to the electronic nature and the charge rearrangement along this polar cycloaddition process.¹³

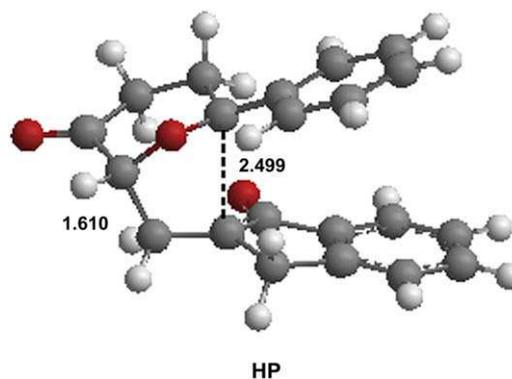


Figure 2. **HP** structure located at the half of IRC from **TS1** to **16** for the 32CA reaction of the carbonyl ylide **6** and the α -methylene ketone **15**; the values of the bond lengths directly involved in the processes are given in Å.

Table 3

The valence basin population N calculated for the ELF of the reagents, the **TS1**, **HP**, and the cycloadduct **16** involved in the more favorable *endo* pathway of the 32CA reaction of the carbonyl ylide **6** and the α -methylene ketone **15**

	Basin	Basin population N [e]			
		6 and 15	TS1	HP	16
6	V(C1,O2)	2.02	1.90	1.49	1.28
	V(O2,C3)	1.81	1.72	1.32	1.23
	V(C3,C4)	2.91	2.51	2.14	2.13
	V(C4,O5)	2.17	2.28	2.38	2.39
	V(O5)	2.71	2.71	2.62	2.58
	V'(O5)	2.74	2.73	2.65	2.63
	V(C1)	—	—	0.52	—
	V(O2)	3.55	3.84	4.65	2.60
	V'(O2)	—	—	—	2.46
	V(C3)	0.57	0.72	—	—
	V(C1,C7)	—	—	—	1.94
	V(C3,C6)	—	—	1.82	1.88
	15	V(C7)	—	—	0.55
V(C6,C7)		1.82	3.35	2.11	1.88
V'(C6,C7)		1.69	—	—	—
V(C7,C8)		2.22	2.42	2.58	2.11
V(C8,O9)		2.34	2.24	2.31	2.31
V(O9)		2.66	2.64	2.71	2.63
V'(O9)		2.62	2.79	2.81	2.66

The Becke and Edgecombe's ELF³⁸ is derived from the measure of the Fermi hole curvature and interpreted in terms of local excess kinetic energy due to Pauli repulsion. It is confined to the [1,0] interval in order to tend to 1 where parallel spins are highly improbable, and where therefore there is a high probability of opposite spin pairs, and to zero in regions where there is a high probability of same spin pairs. The topological partition of the ELF gradient field³⁹ yields basins of attractors, which can be thought as corresponding to the bonds and lone pairs of the Lewis's picture. In a molecule, two types of basins are found: the core basins surrounding nuclei of atomic number $Z > 2$ and labeled C(A), where A is the atomic symbol of the element, and on the valence basins. The valence basins are characterized by the number of atomic valence shells to which they belong called the synaptic order. A monosynaptic basin V(A) corresponds to a lone pair on atom A, a disynaptic basin V(A,B) to a two-center bond linking A and B, a trisynaptic basin V(A,B,C) to a three center bond and so on. A population analysis can be further carried out by integrating the charge density over the basin volumes whereas the calculation of the covariance matrix of the basin population enables to quantify delocalization.⁴⁰

The populations N of the more relevant valence basins of these structures are listed in Table 3. A schematic representation of the electron population evolution along the cycloaddition is given in Scheme 7. Padwa CY **6** presents eight valence basins, namely V(C1,O2), V(O2,C3), V(C3,C4), V(C4,O5), V(O2), two V(O5) and V(C3). The more significant valence basins of the CY **6** are the V(O2) monosynaptic basin on the O2 oxygen atom, $N=3.55e$, and the V(C3) monosynaptic basin on the C3 carbon atom, $N=0.57e$. The V(C3) basin points out some nucleophilic character of this CY. The more relevant valence basins of the α MK **15** are the two V(C6,C7) basins, with a total population of $3.51e$, associated with the C6=C7 double bond, the V(C7,C8) basin, $N=2.22e$, and the V(C8–O9) basin, $N=2.34e$, associated with the C8=O9 double bond.

The unique relevant change found at the ELF of **TS1** relative to the reagents is the fusion of the two disynaptic basins V(C6,C7) in **15** into one disynaptic basin V(C6,C7) with a population of $3.35e$. A slight increase in the electron population of the monosynaptic basins on the O2 oxygen atom and the C3 carbon atom is observed. We note that **TS1** has not monosynaptic basins on the C1, C6, and C7 carbon atoms, which will be created in a subsequent step, and prior to the formation of the corresponding σ bonds.^{37b} The amount of

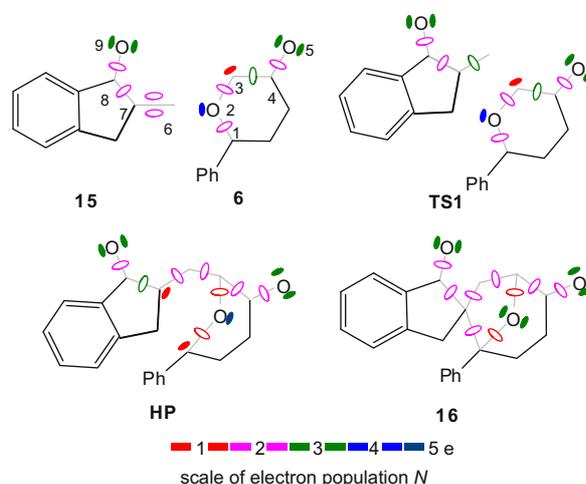
the CT in this polar process has been evaluated from the sum of the core and valence basins of the Padwa CY **6** fragment in **TS1**. The population analysis based on the topological region shows that the carbonyl ylide fragment is positively charged ($+0.17e$) in **TS1**. This value is closer to that obtained from the NBO analysis.^{36,37b}

The most interesting changes in the electron population along the IRC are observed for the **HP** structure for which the creation of the disynaptic basin V(C3,C6), with a population of $1.82e$, points out the complete C3–C6 bond formation. It is important to note that at the **HP** structure, two new monosynaptic basins are created on the C1 and C7 atoms with an electron population of $0.52e$ and $0.55e$, respectively. These two monosynaptic basins will be responsible to the C1–C7 bond formation, which takes place at the last part of the IRC (see Scheme 7). Finally, for the cycloadduct **16**, the ELF analysis shows the presence of two disynaptic basins V(C1,C7) and V(C3,C6) with an electron population of $1.94e$ and $1.88e$, respectively. These basins correspond, obviously, to the two new σ bonds C1–C7 and C3–C6. The population analysis based on the topological regions indicates that at **HP** the positive charge at the carbonyl ylide fragment increases to $0.38e$. This result is in complete agreement with the NBO analysis made at **HP** and discussed above.³⁶ This large CT found along the C3–C6 bond formation, indicates the polar nature of this highly asynchronous 32CA reaction, which is anticipated by the electrophilicity/nucleophilicity analysis of reagents (see later).

3.3. Analysis based on the global and local reactivity indexes at the ground state of the reagents

Recent studies carried out on cycloaddition reactions have shown that the analysis of the reactivity indices defined within the conceptual DFT⁴¹ is a powerful tool to study the reactivity in polar cycloadditions.^{11,30,34} In Table 4, the static global properties (electronic chemical potential, μ , chemical hardness, η , global electrophilicity, ω , and global nucleophilicity, N) of the CYs **6** and **12** and α -methylene ketones **15**, **22**, **23**, and **24** are presented.

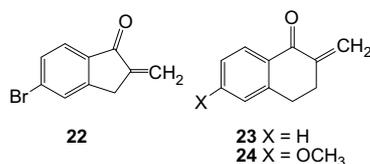
The electronic chemical potential of the Padwa CY **6**, -0.1378 au, is higher than the electronic chemical potential of α MK **15**, -0.1557 au, thereby indicating that along a polar cycloaddition, the net CT will take place from the CY **6** to the α MK **15**. Note that the electronic chemical potential of the CY **12**, -0.1693 au, is lower than that of benzaldehyde, -0.1590 au, and *N*-methyl-benzylimine, -0.1379 au, thereby indicating that in these cases the CT flux toward the CY **12**.¹³



Scheme 7. Schematic representation of the more relevant monosynaptic, \bullet , and disynaptic, \circ , valence basins.

Table 4

Electronic chemical potential, μ , and chemical hardness, η , in au, global electrophilicity, ω , and global nucleophilicity, N , in eV, for the carbonyl ylides **6** and **12** and the α -methylene ketones **15** and **22–24**



	μ	η	ω	N
12	-0.1693	0.0908	4.29	3.28
6	-0.1378	0.0915	2.82	4.50
22	-0.1639	0.1713	2.13	2.33
15	-0.1557	0.1723	1.91	2.91
23	-0.1547	0.1762	1.85	2.51
24	-0.1423	0.1678	1.64	2.97

The electrophilicity of the Padwa CY **6**, $\omega=2.82$ eV, allows to classify this species as a strong electrophile within the electrophilicity scale.¹¹ This value is lower than that found at the CY **12**, $\omega=4.29$ eV.¹³ On the other hand, the CY **6** presents a large nucleophilicity value, $N=4.50$ eV, a value that is higher than that found at the CY **12**, $N=3.28$ eV. Therefore, an opposite behavior is found between the Padwa CY **6** and the Mongin CY **12**. That is, while the CY **12** will behave as a strong electrophile, the Padwa CY **6** will behave as a good nucleophile.

The α MK **15** has an electrophilicity value of $\omega=1.91$ eV, being classified also a strong electrophile.¹¹ The inclusion of an electron-withdrawing bromine atom on the aryl ring of **15** increases remarkably the electrophilicity of the α MK **22**, $\omega=2.13$ eV. The α MK **15** has also a large nucleophilicity value, $N=2.91$ eV, which decreases to 2.33 eV at the bromine derivative **22**. On the other hand, the decrease of the ring strain from a five-membered in **15** to a six-membered one in **23** involves a slight decrease of both electrophilicity and nucleophilicity indexes.⁴² Finally, the inclusion of an electron-releasing methoxy group on the aryl ring of α MK **23** decreases the electrophilicity of the α MK **24**, $\omega=1.64$ eV, and increases the nucleophilicity, $N=2.97$ eV (see Table 4). The decrease of the electrophilicity of the corresponding α MKs, **22**>**15**>**24**, is in reasonable agreement with the decrease of the reactivity of these α MKs.¹⁵

The best descriptors for studying local reactivity and regioselectivity for a polar reaction will be the local electrophilicity³⁰ and the local nucleophilicity.³¹ In a polar cycloaddition reaction between unsymmetrical reagents, the more favorable two-center interaction will take place between the more electrophile center, characterized by the highest value of the local electrophilicity index ω_k at the electrophile, and the more nucleophile center, characterized by the highest value of the local nucleophilicity index N_k at the nucleophile.³⁰ In Table 5 the local electrophilicity, ω_k , and nucleophilicity, N_k , indices of the CY **6** and the α MK **15** are presented. For the CY **6**, the more electrophilic center corresponds with the phenyl substituted C1 carbon, $\omega_1=0.68$ eV, while the more nucleophilic center corresponds with the C3 carbon, $N_3=1.82$ eV. For the α MK **15**, the more electrophilic center corresponds to the

Table 5

Local electrophilicity, ω_k , and local nucleophilicity, N_k , values (in eV) of the carbonyl ylide **6**, and the α -methylene ketone **15**

	ω_k				N_k			
	C1	C3			C1	C3		
6	0.68	0.37			0.80	1.82		
15	C6	C7	C8	O9	C6	C7	C8	O9
	0.43	0.11	0.37	0.33	0.24	0.34	0.13	1.91

methylene carbon, $\omega_6=0.43$ eV, while the more nucleophilic center corresponds to the O9 oxygen, $N_9=1.91$ eV. As a consequence, the more favorable polar interaction will take place between the more nucleophilic center of the CY **6**, the C3 carbon, and the more electrophilic center of α MK **15**, the C6 carbon. This analysis is in clear agreement with the geometrical and electronic structures of **TS1** and **TS2**, which show that the C3–C6 bond formation is more advanced than the C1–C7 bond formation. If we consider the sum of the ω_k+N_k values at the two feasible interactions that take place along the **6**+**15** reaction, 2.25 eV (ω_6+N_3) along the C3/C6 two-center interaction and 1.02 eV ($N_7+\omega_1$) along the C1/C7 two-center interaction, we can see that the former is clearly favored. These results are in total agreement with the regio- and the chemoselectivity experimentally observed.¹⁵

The analysis of the reactivity indices indicates that both reagents involved in the 32CA reactions of the CY **12** with aldehydes and imines have electrophilic and nucleophilic behaviors.¹³ However, the NBO and ELF analyses, performed for the more favorable regioisomeric TS involved in the cycloaddition reaction with imines, indicate that at the highly asynchronous processes the bond formation is more advanced at the more electrophilic carbon atom of the CY **12** and that the CY residue is being negatively charged, in clear agreement with the large electrophilic character of the CY **12**.¹³ However, in the cycloaddition reaction involving the Padwa CY **6**, the bond formation is more advanced at the more nucleophilic carbon atom of this CY, and the CY residue is being positively charged. Thus, our analysis points out that the CYs can participate in polar cycloadditions as good electrophiles or as good nucleophiles. These behaviors, which can be anticipated by the analysis of the static reactivity indices, allow to explain the very low activation barriers found in these 32CA reactions.

4. Conclusions

The stereo-, regio-, and chemoselective 32CA of the Padwa CY **6** with α MK **15** to yield the oxo-bridged spirocycloadduct **16** have been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) computational level. This 32CA presents a one-step mechanism with a polar character. Six reactive channels associated to the stereo-, regio-, and chemoselective approach modes of the CY **6** to the C=C and C=O reactive sites of the α MK **15** have been analyzed. The more favorable *endo* and *exo* stereoisomeric reactive channels, which have *two-stage* mechanisms, are associated with the nucleophilic attack of the C3 atom of the CY **6** to the β -conjugated position of α MK **15**. DFT calculations, performed both in gas phase and in DCM, yield energies and free energies for the transition state structures in clear agreement with experimental regio- and chemoselectivity.

The present study allows to distinguish the unlike electrophilic/nucleophilic behaviors of the Padwa CY **6** in comparison with the one recently obtained by Mongin by thermal ring-aperture of an epoxide, the CY **12**. While the CY **6** behaves as a good nucleophile, the CY **12** behaves as a strong electrophile. This finding allows to explain the regioselectivity of these CYs toward C=C and C=O π systems. IRC calculations combined to the topological ELF analysis explain suitably the one-step *two-stage* mechanism of this cycloaddition. Finally, the analysis of the global electrophilicity and nucleophilicity indices allows an explanation about the participation of the CYs as either good electrophiles or good nucleophiles in polar cycloadditions. For this polar process, the analysis of the local electrophilicity and nucleophilicity indices allows the rationalization of the regio- and the chemoselectivity experimentally observed.

Acknowledgements

This work was supported by research funds provided by the Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government

(project CTQ2006-14297/BQU). We thank Professor Bernard Silvi for helpful comments.

References and notes

- (a) Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, NY, 1984; Vols. 1–2; (b) Padwa, A. *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 1069–1109.
- (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565; (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 16.
- (a) Mehta, G.; Muthusamy, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9477; (b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223; (c) Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y. T. M.; Stupp, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 50.
- (a) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F.; Fryxell, G. E.; Stull, P. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 817; (b) Nair, V.; Mathai, S.; Nair, S. M.; Rath, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8407; (c) Nair, V.; Mathai, S.; Mathew, S. C.; Rath, N. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2849.
- (a) Ruf, S. G.; Dietz, J.; Regitz, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6259; (b) Wang, G.-W.; Yang, H.-T.; Wu, P.; Miao, C.-B.; Xu, Y. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 4346; (c) Bentabed, G.; Rahmouni, M.; Mongin, F.; Derdour, A.; Hamelin, J.; Bazureau, J. P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2935.
- Kotera, M.; Ishii, K.; Tamura, O.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 313.
- Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C.; Ganguly, B.; Suresh, E.; Dastidar, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8019.
- (a) Celik, M. A.; Yurtsever, M.; Tuzun, N. S.; Gungor, F. S.; Sezer, O.; Anac, O. *Organometallics* **2007**, *26*, 2978; (b) Suga, H.; Ebiura, Y.; Fukushima, K.; Kakehi, A.; Baba, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10782.
- Diev, V. V.; Kostikov, R. R.; Gleiter, R.; Molchanov, A. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4066.
- Parr, R. G.; von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- (a) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417; (b) Perez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117; (c) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aizman, A.; Contreras, R. The Electrophilicity Index in Organic Chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*; Toro-Labbé, A., Ed.; Elsevier Science: Oxford, 2007; Vol. 19, p 139.
- Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Sáez, J. A.; Domingo, L. R.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3144.
- Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Sáez, J. A.; Pérez, P.; Chamorro, E.; Domingo, L. R.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2120.
- Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.
- Muthusamy, S.; Krishnamurthi, J.; Munirathnam Nethaji, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3862.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian03*; Gaussian: Wallingford CT, 2004.
- (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, NY, 1986.
- (a) Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214; (b) Schlegel, H. B. Geometry Optimization on Potential Energy Surface. In *Modern Electronic Structure Theory*, Yarkony D. R., Ed.; World Scientific Publishing: Singapore, 1994.
- Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- (a) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523; (b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.
- (a) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899; (b) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
- (a) Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Vonscherner, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 409; (b) Savin, A.; Silvi, B.; Colonna, F. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1088; (c) Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fassler, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1809; (d) Silvi, B. *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 3.
- Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027; (b) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.
- (a) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; (b) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327; (c) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.
- (a) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512; (b) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, NY, 1989.
- Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615.
- Kohn, W.; Sham, L. J. *J. Phys. Rev.* **1965**, *140*, 1133.
- Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Perez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871.
- (a) Contreras, R.; Andres, J.; Safont, V. S.; Campodonico, P.; Santos, J. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5588; (b) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Duque-Noreña, M.; Chamorro, E. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2009**, *895*, 86.
- Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
- Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.
- Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; Perez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11503.
- (a) Goldstein, M. J.; Thayer, G. L., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1933; (b) Domingo, L. R.; Saéz, J. A.; Zaragoza, R. J.; Arnó, M. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 8791.
- Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Arroyo, P.; Saez, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9319.
- (a) Berski, S.; Andres, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6014; (b) Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Arroyo, P. *Org. Chem.* **2006**, *2570*; (c) Berski, S.; Andres, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13939; (d) Polo, V.; Andres, J.; Berski, S.; Domingo, L. R.; Silvi, B. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7128.
- (a) Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397; (b) Dobson, J. F. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 4328; (c) Savin, A.; Jepsen, O.; Flad, J.; Andersen, O. K.; Preuss, H.; von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 187; (d) Silvi, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3081.
- (a) Silvi, B.; Savin, A. *Nature* **1994**, *371*, 683; (b) Häussermann, U.; Wengert, S.; Nesper, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2069.
- (a) Silvi, B. *Phys. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 256; (b) Poater, J.; Duran, M.; Solà, M.; Silvi, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911.
- (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.
- Domingo, L. R.; Perez, P.; Contreras, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 498.

III.5. APPLICATION V:

*Compréhension des effets cinétique de solvants sur la
réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde de
benzotrile*

APPLICATION V

Compréhension des effets cinétique de solvants sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde de benzonitrile

—Résumé —

Les effets cinétiques de solvants sur la cycloaddition dipolaire-1,3 (CD13) du N-oxyde de benzonitrile avec le cyclopentène ont été étudiés en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d). Les effets de solvants ont été analysés au moyen du modèle PCM. L'analyse de la surface d'énergie potentielle montre que cette réaction suit un mécanisme asynchrone concerté. L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF) des structures des points de courbure le long du chemin réactionnel explique le mécanisme diradicalaire de cette réaction. L'inclusion des effets de solvant ne modifie pas substantiellement la nature du mécanisme. Contrairement aux réactions de Diels-Alder, l'accroissement de la polarité du solvant conduit à une faible inhibition des réactions CD13, en raison de la faible polarité de l'état de transition. Une solvataion explicite impliquant la coordination d'une molécule d'eau (solvant protique) au dipôle met en évidence l'importance de la liaison hydrogène dans la modeste accélération de cette réaction CD13. Ces résultats sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

1. Introduction

Les effets de solvant sur les processus chimiques et physiques (vitesses de réactions, sélectivités, équilibres chimiques,...) ont été bien établis [1]. Les performances des réactions organiques en solution aqueuse ont été traditionnellement évitées en raison d'hydrolyses non désirées et la solubilité limitée de nombreux réactifs organiques. Par conséquent, il y a un grand manque des données cinétiques pour la plupart des classes de réactions dans les milieux aqueux [2].

Pour les réactions de cycloaddition, les vitesses de réactions ne sont connues que pour des intervalles assez limités de solvants organiques. Cependant, la découverte des accélérations remarquables des vitesses des réactions de Diels-Alder (DA) en solution aqueuse a été frappante [3]. Les réactions DA sont souvent décrites comme peu sensibles à la nature du solvant, mais des accélérations importantes de l'ordre de 10^2 - 10^3 ont été remarquées en allant du *n*-hexane ($\epsilon=1.88$) à l'eau ($\epsilon=78.39$).[4].

Les études effectuées sur la polarité des substituants, le rôle des catalyseurs acide de Lewis et les effets de solvant suggèrent que la faisabilité des réactions DA peut être reliée au transfert de charge (CT) sur le processus de formation de la liaison, c'est à dire le caractère polaire des cycloadditions [5,6]. Ainsi, l'augmentation de la nucléophilie du diène avec l'augmentation de l'électrophilie des dienophiles, ou vice versa, se traduit par une augmentation du CT et une baisse de la barrière d'activation [5]. Les effets de solvant sur une autre classe de réactions de cycloaddition, à savoir les CD13, ont été moins étudiés. Quelques études réalisées récemment montrent que les constantes de vitesse des réactions CD13 sont moins dépendantes des solvants organiques en comparant avec réactions DA [7-9]. Cependant, les constantes de vitesse des réactions CD13 dans l'eau sont très différentes de celles observées dans les autres solvants bien qu'elles restent modestes si on les compare avec celles des réactions DA [10]. On note que les réactions CD13 montrent parfois une dépendance inverse des constantes de vitesse en fonction de la polarité du milieu et les réactions CD13 peuvent être ralenties en milieux polaires [8, 10a,11].

La cycloaddition CD13 des oxydes de nitrile avec les oléfines sont d'une importance capitale pour la formation des isoxazolines qui sont des intermédiaires polyvalents dans la synthèse d'une grande variété de produits naturels. Selon Padwa [8], les effets de solvant des réactions CD13 du BNO (*benzonitrile N-oxide*) et de ses dérivés sont remarquablement faibles. Les études sur les effets de solvant ont été souvent brèves et peu concluantes au sujet des différents facteurs qui pourraient contrôler les vitesses [10c,12].

Plus récemment, Engberts et al. [7] ont étudié la cinétique des réactions CD13 de BNO avec une série des maléimides N-substitués et le cyclopentène (Cp) dans l'eau et dans une large gamme de solvants organiques et mélanges binaires de solvants, afin de mettre en évidence l'importance de la polarité du solvant et des interactions spécifiques (liaisons d'hydrogène HB), qui régissent les vitesses de ces réactions CD13. Plusieurs études théoriques des réactions CD13 des oxydes de nitrile peuvent être trouvées dans la littérature [13]. Récemment, Domingo et al. [14] ont étudié la réaction CD13 d'un électrophile BNO **1** vers le *3-méthylènephtalimine* **2** (schéma 1).

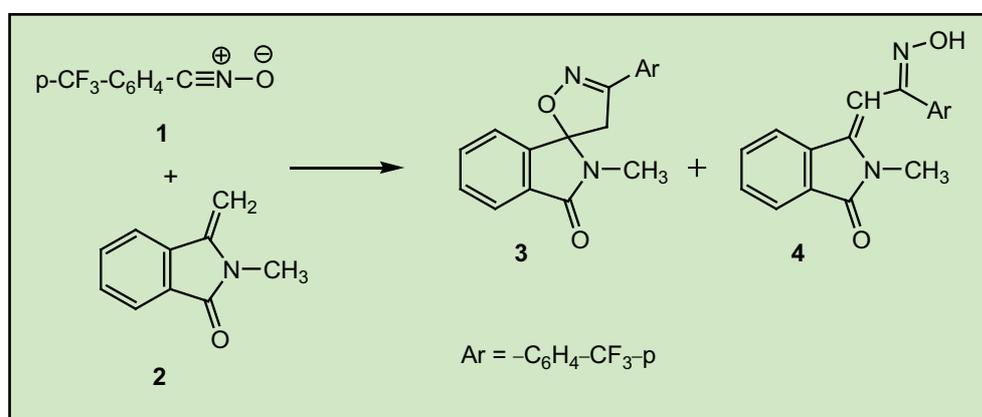
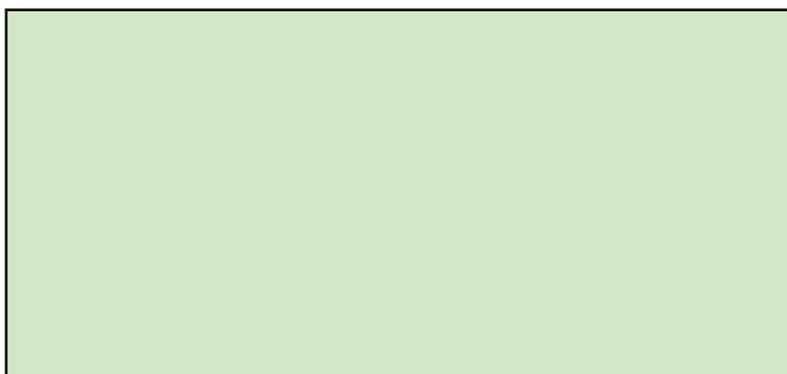


Schéma 1.

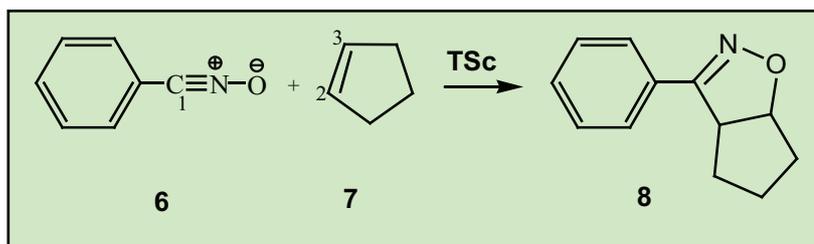
Pour cette réaction, deux chemins réactionnels conduisant à la formation de spirocycloadduits **3** et deux isomères oximes (E) et (Z) **4** ont été caractérisés. Cette réaction CD13 a montré un mécanisme en une seule étape et en deux stades (*one-step two-stage*) avec un caractère polaire élevé. L'unique état de transition TS très asynchrone localisé pour cette réaction CD13 a été associé à l'attaque nucléophile du carbone de méthylène de la *3-méthylènephtalimine* **2** sur le carbone de l'électrophile activé BNO **1**. Le rôle de la formation du complexe de Magnesium **5** sur le mécanisme de la réaction CD13 de BNO **6** a été très récemment étudiée (schéma 2) [15].

*Schéma 2.*

Il est important de noter que la coordination de Mg^{2+} aux deux atomes d'oxygène de la dérivée d'acryloyle ne produit pas un changement perceptible du mécanisme et de la vitesse de réaction en raison du caractère non-polaire de la réaction. Ces études montrent que les BNO peuvent participer aux réactions CD13 à travers deux mécanismes différents:

- un mécanisme polaire caractérisé par un transfert de charge CT élevé au TS zwitterionique correspondant.
- un mécanisme non-polaire avec un CT inappréciable au TS diradicalaire correspondant. On note que les mécanismes non-polaires ne sont pas affectés par la présence d'un catalyseur acide de Lewis ou de solvants polaires.

Notre objectif dans cette application est d'expliquer les effets cinétiques des solvants aprotiques (ou protiques) polaires (ou apolaires) sur la réaction CD13 de BNO **6** avec Cp **7**, étudiée expérimentalement par Engberts et al. [7](schéma 3).

*Schéma 3.*

La présente étude commence par la caractérisation de la surface d'énergie potentielle en phase gazeuse au moyen de calculs DFT et l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF). Ensuite, les effets de solvant seront discutés et expliqués sur la base du modèle PCM. Dans le cas des solvants polaires protiques (eau), un modèle explicite impliquant la solvation avec une molécule d'eau sera utilisé.

2. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) en utilisant le programme Gaussian 03 [16].
- Les populations électroniques atomiques et les indices de réactivité ont été calculés en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) [17].
- Les états de transition ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- Le calcul IRC [18,19] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).
- Les structures électroniques des points stationnaires et les ordres de liaisons [20](indices de Wiberg) ont été analysées par la méthode NBO (Natural Bond Orbital) et l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF), $\eta(r)$ [21]. L'analyse ELF est réalisée avec le programme TopMod [22].
- 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 [23].

3. Résultats et discussion

3.1 Étude mécanistique de la réaction CD13 de BNO **6** avec Cp **7** en phase gazeuse

Dans le [tableau 1](#), nous avons reporté les énergies des réactifs **6** et **7**, l'état de transition TSc et le cycloadduit **8**.

Tableau 1. Energies B3LYP/6-31G(d) total (*E*) et relative (ΔE^a) pour la réaction CD13 de BNO **6** et Cp **7** en phase gazeuse.

	E (u.a.)	ΔE^a (kcal/mol)
6	-399.639891	
7	-195.326702	
TSc	-594.944517	13.9
8	-595.035162	-43.0

^a Relative aux réactifs

L'analyse de la SEP et les courbes IRC montrent que

- ✓ un seul état de transition, TSc, et cycloadduit correspondant (CA), **8**, ont été localisés et caractérisés.
- ✓ La barrière d'activation associée à TSc est de 13,9 kcal/mol. Cette cycloaddition est fortement exothermique, -43,0 kcal/mol. Ces résultats d'énergie sont proches à celles constatées pour la réaction CD13 de BNO **6** avec d'éthylène, 12,4 et -42,9 kcal/mol, respectivement [24].
- ✓ En phase gazeuse, l'analyse des résultats a indiqué que la réaction CD13 entre BNO **6** et Cp **7** suit un mécanisme concerté.

Analyse structurale de l'état de transition TSc

La géométrie de TSc est montrée dans [la figure 1](#). Les longueurs des deux liaisons formées sont 2,274 (C1-C2) et 2,362 (C3-O) Å. Les valeurs BO sont 0,28 (C1-C2) et 0,20 (C3-O). on remarque que dans ce processus asynchrone concerté, la formation de la liaison C1-C2 est plus avancée que celle C3-O [25].

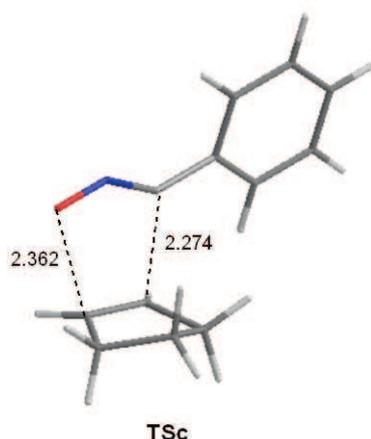


Figure 1. Structure d'état de transition *TSc* de la réaction CD13 de BNO 6 et Cp7 optimisé en phase gazeuse. Les longueurs des liaisons sont exprimées en Å.

Les charges naturelles pour TSc ont été partagées entre BNO 6 et Cp 7. Les charges sur les deux fragments sont $-0.05e$ en 6 et $0.05e$ en 7. Cette faible valeur de transfert de charge qui a lieu du Cp 7 vers BNO 6 indique que ce TS a un faible caractère polaire, ce qui est similaire à celui obtenu pour le TS associée à la réaction CD13 entre BNO 6 et l'éthylène ($0.02e$) [24].

3.2 L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF)

L'évolution de la densité électronique le long de la réaction CD13 entre BNO 6 et Cp7 est analysée topologiquement. Les populations de certains points choisis de la courbe de l'IRC (I-XII) sont données dans le [tableau 2](#). L'analyse ELF pour les réactifs isolés (BNO 6 et Cp 7) et CA 8 (isoxazole) sont inclus. L'IRC calculé au niveau B3LYP/6-31G (d) est illustré dans [la figure 2a](#). Une représentation schématique des bassins ELF principaux créés à chaque étape est illustrée dans [la figure 2b](#). Les représentations graphiques des structures concernées (I, III, V, VI, VIII, IX, X, XI) sur la courbe de l'IRC sont données dans [la figure 2c](#).

L'analyse du [tableau 2](#) montre que :

- Les bassins électroniques de valence les plus importants pour BNO **6** isolés sont le bassin disynaptique $V(C1,N)$, $N = 5.99e$, et le bassin monosynaptique $V(O)$, $N = 5.67e$. Ces bassins peuvent être associés à la triple liaison entre les atomes C1 et N et les paires libres (charge négative incluse) sur l'atome O.
- Les bassins de valence les plus importants pour Cp **7** isolé sont les deux bassins $V(C2,C3)$ avec une population totale de $3.56e$, associée à la double liaison $C2=C3$.
- Dans l'étape I, on remarque l'apparition d'un nouveau bassin monosynaptique $V(C1)$, $N=0.67e$, sur l'atome C1 du fragment BNO. La formation de ce bassin est plus pertinente dans l'étape III avec une population de $1.03e$. On note l'apparition, dans cette étape, d'un nouveau bassin monosynaptique $V(N)$, $N=0.89e$, sur l'atome d'azote. Les deux bassins monosynaptiques $V(C1)$ et $V(N)$ sont principalement formés par une réorganisation des électrons du bassin disynaptique $V(C1, N)$ de BNO **6**.

On conclut que les étapes I-III correspondent à la formation d'un fragment radicalaire centré sur l'atome C1 de BNO **6**.

- Pour l'étape V, un changement de la ELF pour le TSc est due à une légère diminution de la population du bassin disynaptique $V(C2,C3)$ du fragment Cp. On note que dans cette étape de l'IRC ; les populations des bassins monosynaptique $V(C1)$ et $V(N)$ sont de $1.36e$ à $2.12e$, respectivement.
- Pour l'étape VI, le changement remarquable de la ELF avec l'apparition d'un nouveau bassin monosynaptique $V(C2)$, $N=0.30e$, sur l'atome C2 du fragment Cp est due à la diminution de la population du bassin disynaptique $V(C2 C3)$.

Tableau 2. Les distances des deux liaisons sigma formés C1-C2 et C3-O et les populations des basins calculés, N, correspondant aux quelques point de l'IRC de la réaction CD13 de BNO **6** avec Cp **7**.

Réactifs isolés	I	II	III	IV	V(TSc)	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	CA
d _{C1-C2} (Å)	3.222	2.852	2.590	2.550	2.274	2.176	2.129	2.003	1.926	1.867	1.671	1.531	1.517
d _{C3-O} (Å)	3.073	2.830	2.610	2.575	2.361	2.288	2.252	2.155	2.091	2.038	1.801	1.460	1.460
V(C1,N)	5.99	5.30	4.29	3.80	3.05	2.95	3.18	3.12	3.08	3.07	3.30	3.16	3.15
V(N,O)	1.56	1.59	1.52	1.50	1.40	1.36	1.34	1.28	1.26	1.24	1.12	0.97	0.97
V(O)	5.67	5.67	5.66	5.65	5.66	5.66	5.65	5.66	5.65	5.66	5.36	4.99	2.56
V(N)	—	—	0.89	1.38	2.12	2.26	2.32	2.45	2.54	2.58	2.75	2.89	2.92
V(C1)	0.67	0.84	1.03	1.07	1.36	1.44	1.20	0.44	0.41	0.38	—	—	—
V(C1,C2)	—	—	—	—	—	—	—	0.83	1.47	1.56	1.82	1.98	2.01
V(O,C3)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.18	0.67	1.25	2.44
V(C2,C3)	3.56	3.54	3.46	3.44	3.25	2.92	2.81	2.61	2.43	2.30	2.07	1.93	1.84
V(C2)	—	—	—	—	—	0.30	0.38	0.52	—	—	—	—	—
V(C3)	—	—	—	—	—	—	—	—	0.07	—	—	—	—

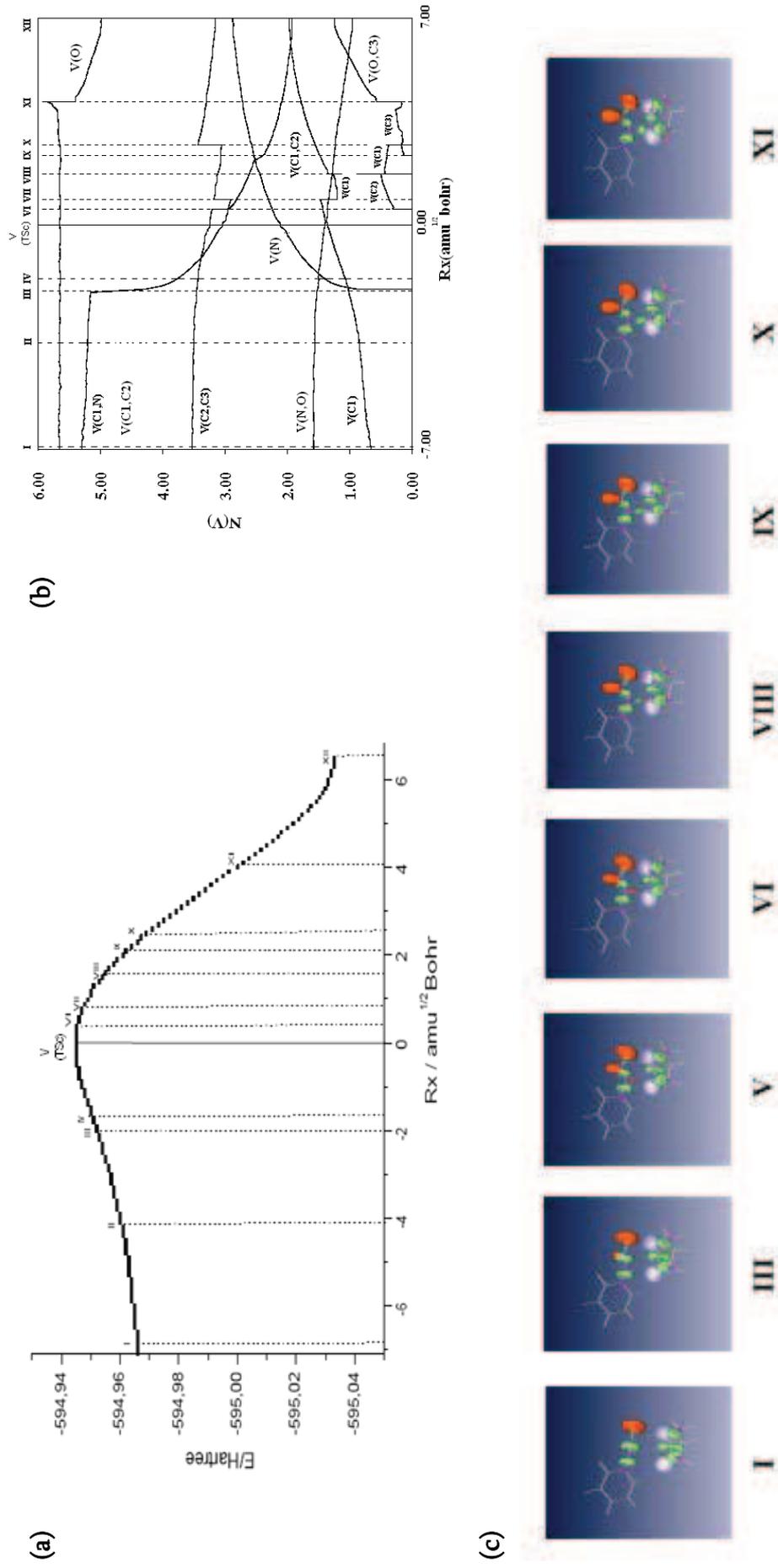
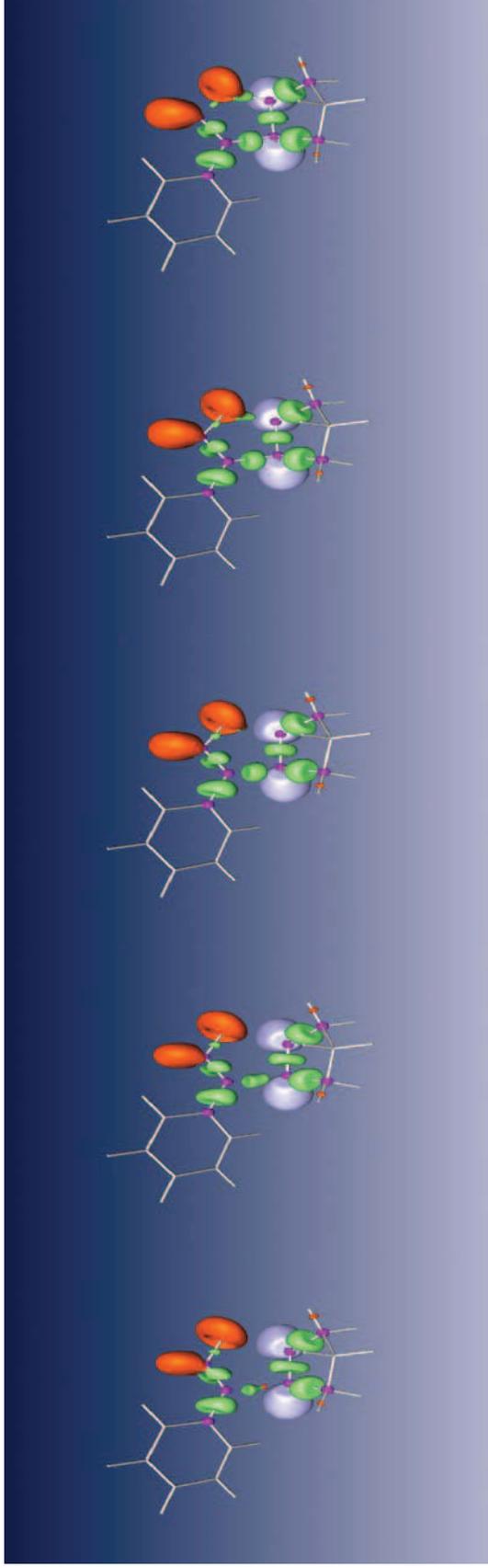
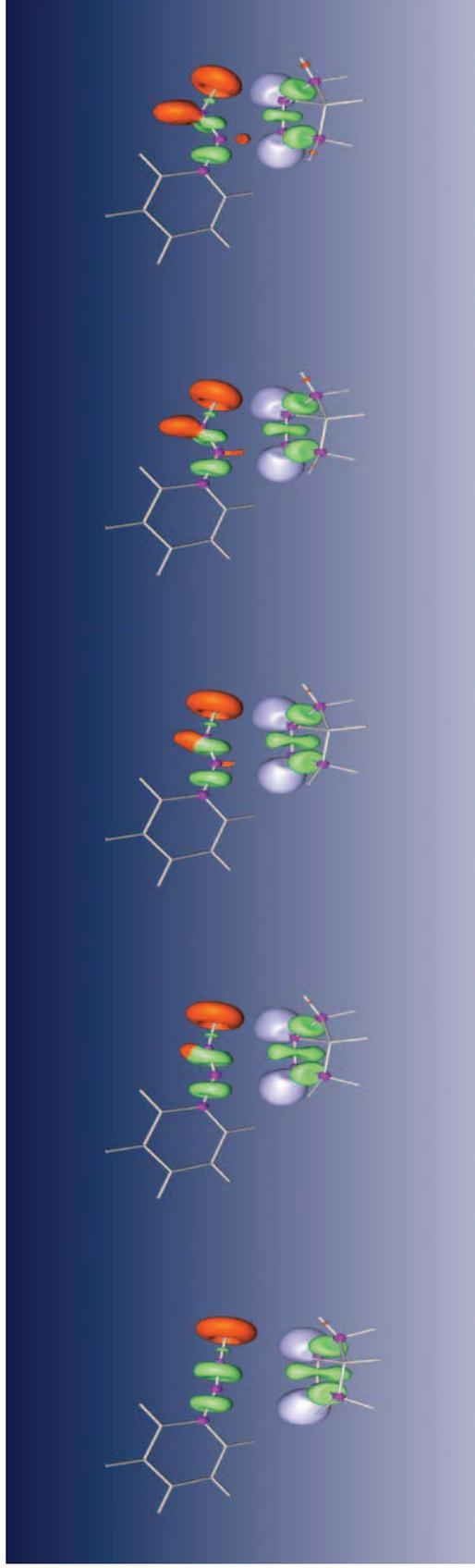


Figure 2. (a) Chemin IRC de la réaction CD13 de BNO **6** avec Cp **7** indiquant les domaines de stabilité structurales (I-XII), topologie ELF de chaque domaine (b) Intégration des bassins de valence ELF le long du chemin IRC. (c) Les images des isosurfaces ELF pour les structures les plus importantes du chemin IRC. Seulement les bassins de valence du fragment C-N-O de BNO **6** et la double liaison C=C de Cp **7** sont représentés.



- Le changement le plus intéressant dans la population d'électrons le long de l'IRC est observé pour l'étape VIII, dans laquelle la formation d'un nouveau bassin disynaptique $V(C1,C2)$, $N=0.83e$, est observée. Ce bassin est associé à la formation de la 1^{ère} liaison sigma C1-C2. On conclut que la participation des bassins monosynaptique $V(C1)$ et $V(C2)$ dans la formation de cette liaison sigma est une claire indication de la nature diradicalaire du mécanisme de cette réaction CD13. On note que la formation de la seconde liaison sigma C3-O est retardée par rapport à C1-C2. La formation du bassin disynaptique $V(O,C3)$, $N = 0.18e$, est observée dans l'étape X.

3.3 Effet cinétique de solvants sur la réaction CD13 entre BNO et Cp

Pour une vaste gamme de solvants organiques, la constante de vitesse ne varie pas habituellement par plus d'un facteur de 20, qui est la conséquence directe d'un mécanisme caractéristique. Les réactions DA, qui procèdent par des TS polaires, sont plus sensibles vis-à-vis du changement de solvant en comparant avec les réactions CD13 qui procèdent par des TS apolaires ou peu polaires. Une différence remarquable (par rapport aux réactions DA) est le fait que dans de nombreuses réactions CD13, on a remarqué un effet de solvant inverse, c'est à dire que la réaction est légèrement retardée par les solvants polaires. D'une manière imprévisible, il a été constaté que les solvants protiques ont un effet cinétique inhabituel sur les réactions CD13. Par exemple, les constantes de vitesse des réactions CD13 dans l'eau (solvant protique) diffèrent fortement de celles obtenues dans les autres solvants organiques. Néanmoins, cette accélération des réactions CD13 dans l'eau reste modeste en comparant avec les réactions de DA.

Notre objectif dans cette application est de rationaliser ces données expérimentales (voir [tableau 3](#)) en utilisant des calculs DFT sur la réaction CD13 entre BNO 6 et Cp 7 (voir [schéma 3](#)).

Les TS solvatés de la réaction CD13 entre BNO **6** et Cp **7** dans le *n*-hexane ($\epsilon=1,88$) et dans l'eau ($\epsilon=78,39$) ont été optimisés en utilisant le modèle PCM. Comme en phase gazeuse, un seul TS a été localisé sur la SEP et les géométries de TSc-h (dans *n*-hexane) et TSc-w (dans l'eau) sont donnés dans la figure 3.

Analyse structurale des états de transition TSc-h et TSc-w:

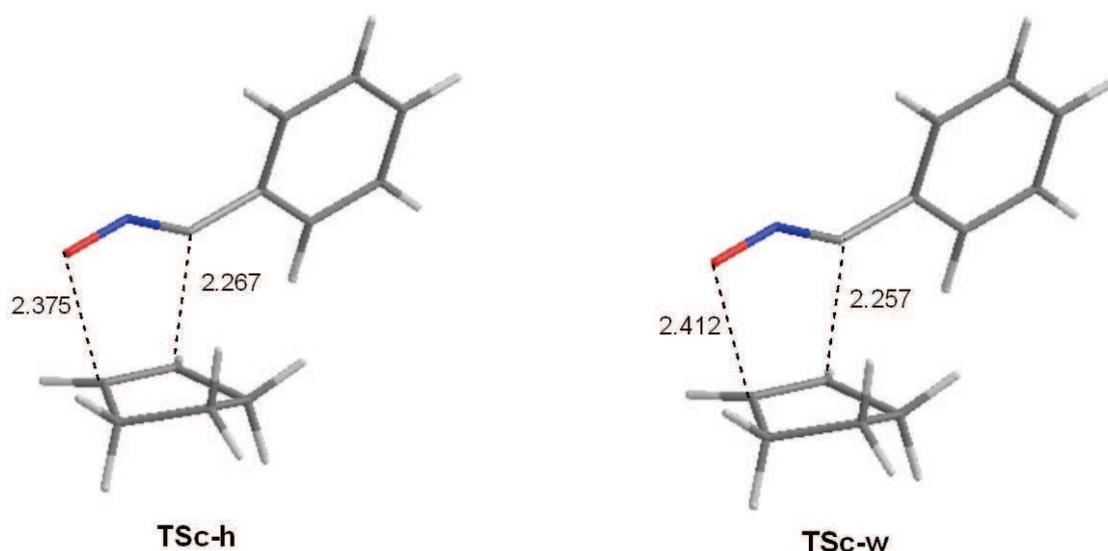


Figure 3. Structures des états de transition dans *n*-hexane, **TSc-h**, et dans l'eau, **TSc-w**, de la réaction CD13 de BNO **6** et Cp **7**. Les longueurs des liaisons sont exprimées en Å.

- Les longueurs des deux liaisons formées sont 2,267 Å (C1-C2) et 2,375 Å (C3-O) au TSc-h et 2,257 Å (C1-C2) et 2,412 Å (C3-O) au TSc-w. Donc, l'inclusion d'un solvant non polaire (*n*-hexane) ou un d'un solvant très polaire (eau) ne change pas substantiellement les longueurs des deux nouvelles liaisons formées.
- Les valeurs de BO (ordre de liaison) des deux liaisons formées sont 0,28 (C1-C2), 0,19 (C3-O) pour TSc-h et 0,28 (C1-C2), 0,19 (C3-O) pour TSc-w. Ces valeurs, qui sont proches de celles obtenues au TSc en phase gazeuse, montre que le processus de formation des liaisons est concerté. Par conséquent, l'inclusion des effets de solvant ne modifie ni la nature du mécanisme ni le processus de formation de liaisons. Pour ces raisons, les effets cinétiques de

différent solvants, le tétrachlorométhane ($\epsilon=2,23$), le chloroforme ($\epsilon=4,90$), le dichlorométhane ($\epsilon=8,93$), l'éthanol ($\epsilon=24,55$), le méthanol ($\epsilon=32,63$) et l'acétonitrile ($\epsilon=36,64$) ont été analysés par des calculs PCM *single point* sur les points stationnaires impliqués dans la réaction en phase gazeuse. Pour valider les énergies DFT/B3LYP, des calculs MP3/6-31G(d) ont également été effectués. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le [tableau 3](#).

L'analyse du [tableau 3](#) montre que :

- Au niveau B3LYP, les barrières d'activation varient de 14,7 kcal/mol (pour *n*-hexane) à 15,4 kcal/mol (pour le méthanol et MeCN). Au niveau MP3, les barrières d'activation varient de 16,4 kcal/mol (pour *n*-hexane) à 17,6 kcal/mol (pour le méthanol et MeCN). Les variations énergétiques sont similaires pour les deux niveaux de calcul. Les effets de solvants sur les barrières d'activation sont très faibles. En effet, la différence d'énergie est de l'ordre de 1 ~ 1.2 kcal/mol.
- Les constantes de vitesse (par rapport à *n*-hexane) sont inférieures à l'unité, indiquant que l'augmentation de la polarité du solvant conduit à une inhibition de la réaction CD13 de BNO **6** avec Cp **7**.
- Le CT très faible (moins de 0.07e) constaté dans différents solvants montre le faible caractère polaire des TS.
- Les valeurs de la différence du moment dipolaire, calculé entre le TS et les réactifs, sont toutes négatives. Ces résultats montrent un état initial polaire (BNO) et un TS moins polaire.

En conclusion, contrairement aux réactions DA, les TSs des réactions CD13 ne sont pas stabilisés par les solvants polaires et par conséquent, les solvants polaires n'accélèrent pas les réactions CD13. Ces résultats sont en bon accord avec les données expérimentales [7] et les travaux théoriques.

Tableau 3. Energies B3LYP/6-31G(d) et MP3/6-31G(d) total (E_{TSC}), relative^b (ΔE), constants de vitesse relatives, $k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}^c$ le changement du moment dipolaire $\Delta(\text{DM})^d$ en B3LYP/6-31G(d), et transfert de charge CT de la réaction CD13 de BNO **6** et Cp **7** dans différent solvants. Les constants de vitesse expérimentale sont données dans la troisième colonne.

Solvent	ϵ	k_{exp}^a	E_{TSC}	B3LYP/6-31G(d)		MP3/6-31G(d)		$\Delta(\text{DM})^d$	CT
				ΔE^b	$k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}^c$	ΔE^b	$k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}^c$		
n-hexane	1.88	0.333	-594.947283	14.69		16.41		-1.41	0.06
CCl₄	2.23	0.255	-594.948023	14.90	0.702	16.61	0.713	-1.31	0.06
CHCl₃	4.90	0.127	-594.951094	15.17	0.445	17.17	0.277	-1.43	0.07
CH₂Cl₂	8.93	0.120	-594.952639	15.24	0.395	17.35	0.205	-1.45	0.07
EtOH	24.55	0.265	-594.953969	15.31	0.351	17.50	0.159	-1.43	0.07
MeOH	32.63	0.229	-594.954061	15.40	0.302	17.61	0.132	-1.43	0.07
MeCN	36.64	0.124	-594.954058	15.44	0.282	17.53	0.151	-1.42	0.07
H₂O	78.39	0.978	-594.954568	15.34	0.334	17.57	0.141	-1.42	0.05

^a Unités $10^{-2}\text{M}^{-1}\text{S}^{-1}$

^b Relative aux réactifs

^c Calculé en utilisant l'équation suivante:

^d $\Delta(\text{DM})$ = moment dipolaire (TS)- Σ moment dipolaire (réactifs)

On note que les réactions DA sont plus rapides dans les solvants polaires. L'accélération de ces réactions est justifiée par le fait que, le long de la cycloaddition, les transferts de charge augmentent et conduisent à des TSs polaires qui sont stabilisées par des interactions polaires. Par contre, la réaction CD13 entre BNO **6** et Cp **7**, soit en phase gazeuse ou dans différents solvants, conduit à des TS faiblement polaires qui ne sont pas stabilisés par des interactions polaires. Par conséquent, les réactions CD13 s'avèrent toujours lentes dans les solvants polaires bien que l'eau fait l'exception de cette règle (voir tableau 3, colonne 3).

Il est bien connu que les calculs de l'effet de solvant réalisés avec le modèle PCM ne prend pas en considération les interactions spécifiques comme les liaisons hydrogène (HB), qui sont d'une grande importance dans le cas des solvants protiques (par exemple, l'eau). Dans de tels cas, la description explicite des liaisons hydrogène est nécessaire par l'inclusion d'un (ou plusieurs) molécule d'eau(s). Dans cette application, nous avons utilisé un modèle basé sur l'inclusion d'une molécule d'eau coordonnée à BNO.

3.4 Effet cinétique de H₂O sur la réaction CD13 entre le complexe BNO··H₂O et Cp.

La géométrie du TS correspondant à la réaction CD13 entre le complexe BNO··H₂O **9** et Cp **7**, TSc-H₂O, est donné dans la figure 4.

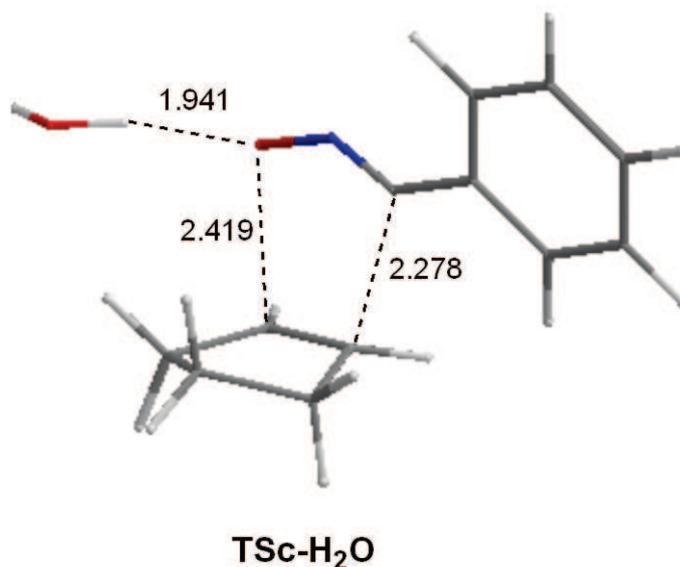


Figure 4. Structure de l'état de transition TSc-H₂O correspondant à la réaction CD13 du complexe BNO··H₂O **9** et Cp **7** en phase gazeuse. Les longueurs des liaisons sont exprimées en Å.

Les énergies B3LYP/6-31G* du complexe BNO··H₂O **9**, Cp **7**, TSc-H₂O correspondant et le cycloadduit CA **10** sont donnés dans le tableau 4.

Tableau 4. Energies B3LYP/6-31G(d) total (E) et relative (ΔE^a) de la réaction CD13 du complexe BNO·H₂O **9** et Cp **7** en phase gazeuse et dans l'eau représenté par le modèle PCM.

	en phase gazeuse		en solution (eau)	
	E (u.a.)	ΔE^a (kcal/mol)	E (u.a.)	ΔE^a (kcal/mol)
9	-476.059875		-476.074679	
7	-195.326702		-195.328670	
TSc-H₂O	-671.365605	13.2	-671.381499	13.7
10	-671.455793	-43.4	-671.473755	-44.2

^a Relative aux réactifs

L'analyse du [tableau 4](#) montre que :

- Les énergies d'activation associée à TSc-H₂O en phase gazeuse et dans l'eau sont 13.2 et 13.7 kcal/mol, respectivement.
- Dans l'eau, la constante de vitesse relative $k_{\text{eau}}/k_{\text{hexane}}$ est de l'ordre de 5.2. Cette valeur qui est en accord satisfaisant avec les données expérimentales ($k_{\text{eau}}/k_{\text{hexane}} \approx 3$).

Par conséquent, la formation de liaison hydrogène entre l'atome d'hydrogène de la molécule d'eau et l'atome d'oxygène du fragment BNO est responsable de la diminution de l'énergie d'activation de 1,6 kcal/mol dans l'eau ($\epsilon = 78.39$).

4. Conclusions

Les effets cinétiques du solvant sur la réaction CD13 du BNO **6** non-substitué avec Cp **7** ont été étudiés en utilisant des méthodes DFT/B3LYP/6-31G(d). En phase gazeuse, la réaction suit un mécanisme asynchrone concerté. L'analyse topologique ELF des différentes structures de l'IRC justifie la nature diradicalaire du mécanisme. L'inclusion des effets de solvant ne modifie pas sensiblement ce comportement. Cette étude montre que l'augmentation de la polarité du solvant conduit à une légère inhibition de la réaction CD13, en raison de la faible polarité du TS. Une solvation explicite impliquant la coordination d'une molécule d'eau à BNO met en évidence l'importance de la liaison hydrogène dans la modeste accélération de cette réaction CD13 dans l'eau.

Références de l'application V:

- [1] C. Reichard, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, (Eds,2), Verlag Chemie, Weinheim, 1988.
- [2] (a) C.J. Li, *Chem. Rev.*, **93** (1993) 2023;
(b) A. Lubineau, J. Auge, Y. Queneau, *Synthesis*, **8** (1994) 741 ;
(c) C. J. Li, T.H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, 1997.
- [3] (a) D.C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (1980) 7816;
(b) W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 4241;
(c) J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.*, **67** (1995) 823.
- [4] S. Otto, J. B. F.N. Engberts, *Pure Appl. Chem.*, **72** (2000) 1365.
- [5] L. R. Domingo, M. Arno, J. Andres, *J. Org. Chem.*, **64** (1999) 5867.
- [6] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.*, **7** (2009) 3576.
- [7] T. Rispens, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.*, **18** (2005) 908.
- [8] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 1984.
- [9] (a) R. Huisgen, L. Fisera, H. Giera, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 9671;
(b) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, **52** (1980) 2283.
- [10] (a) M. R. Gholami, A. H. Yangheh, *Int. J. Chem. Kinet.*, **33** (2001) 118;
(b) J.W. Wijnen, *Cycloadditions in Aqueous Media*, Ph.D. thesis, University of Groningen, 1997;
(c) Y. I. K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64** (1991) 3079.
- [11] (a) K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron*, **56** (2000) 4261;
(b) M. P. Repasky, W. L. Jorgensen, *Faraday Discuss.*, **110** (1998) 379.
- [12] (a) B. Barbaro, A. Battaglia, A. Dondoni, *J. Chem. Soc. B* (1970) 588;
(b) K. J. Dignam, A. F. Hegarty, P. L. Quain, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 388.
- [13] (a) K. Kavitha, P. Venuvanalingam, *Int. J. Quantum Chem.*, **104** (2005) 64;
(b) A. Ponti, G. Molteni, *Chem. Eur. J.*, **12** (2006) 1156 ;
(c) R. Herrera, J. A. Mendoza, M. A. Morales, F. Mendez, H. A. Jimenez-Vazquez, F. Delgado, J. Tamariz, *Eur. J. Org. Chem.*, (2007) 2352;
(d) G. Wagner, T. N. Danks, V. Vullo, *Tetrahedron*, **63** (2007) 5251;
(e) A. A. Taherpour, E. Rajaelan *J. Mol. Struct., THEOCHEM*, **849** (2008) 23.
- [14] L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, J. A. Saez, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 9319.
- [15] L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Jalal, M. Esseffar, *J. Mol. Struct., THEOCHEM*; **26** (2010) 942.
- [16] Frisch, M.J.; Pople, J. A., *Gaussian03. 2004*; Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [17] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **4066** (1983) 78.
- [18] M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **89** (1988) 5777.
- [19] (a) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, **94** (1990) 5523;
(b) C. Gonzalez, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, **95** (1991) 5853.
- [20] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **24** (1968) 1083.
- [21] (a) A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H.G. Vonschnering, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30** (1991) 409;

- (b) A. Savin, B. Silvi, F. Colonna, *Can. J. Chem.*, 74 (1996) 1088;
 - (c) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T.F. Fassler *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 36 (1997) 1809.
 - (d) B. Silvi, *J. Mol. Struct.*, 614 (2002) 3.
- [22] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.*, 23 (1999) 597.
- [23] (a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027;
- (b) B.Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions-A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995;
 - (c) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3032;
 - (d) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi *Chem. Phys. Lett.*, 255 (1996) 327;
 - (e) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, 19 (1998) 404.
- [24] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.*, (2009) 3036.

Understanding the kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile N-oxide: a DFT study

W. Benchouk^a, S. M. Mekelleche^{a*}, B. Silvi^b, M. J. Aurell^c
and L. R. Domingo^{c**}

The kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) of benzonitrile N-oxide with cyclopentene [T. Rispens and J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.* 2005; 18, 908–917] have been studied using density functional theory (DFT) at the B3LYP/6-31G(d) level. Solvent effects were analyzed by means of the polarizable continuum model (PCM). The analysis of the potential energy surface shows that this reaction follows an asynchronous concerted mechanism. The topological analysis of the electron localization function (ELF) of the turning points along the reaction pathway explains the diradical nature of mechanism of this reaction. Inclusion of solvent effects does not substantially modify this behavior. The present study points out that, contrary to Diels–Alder reactions, the increase in the solvent polarity leads to a slow inhibition of the 13DC reaction, because of the low polarity of the transition state. Explicit solvation involving the coordination of one water molecule to the dipole puts in evidence the importance of hydrogen bonding in the modest acceleration of this 13DC reaction. These results are in good agreement with experimental outcomes. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition; benzonitrile N-oxide; density functional theory; solvent effects; electron localization function

INTRODUCTION

Solvent effects on chemical and physical processes (reactions rates, selectivity and chemical equilibria) have been well established.^[1] Performance of organic reactions in aqueous solution was traditionally avoided owing to concerns about unwanted hydrolysis and the limited solubility of many organic reagents. Consequently, rate data were lacking for most classes of reactions in aqueous media.^[2–4] For cycloaddition reactions, small rate ranges were common in organic solvents, so the discovery of substantial rate accelerations for Diels–Alder (DA) reactions in aqueous solution was striking.^[5–7] The synthetic utility of this observation was quickly exploited and the investigation of numerous other fundamental organic reactions in aqueous media ensued.^[2–4] DA reactions are often described as relatively insensitive toward the nature of the solvent, but rate enhancements of the order of 10^2 – 10^3 upon going from *n*-hexane to water are nevertheless commonly found.^[8]

Studies on the polarity of the substituents, the role of Lewis acid catalysts, and the solvent effects suggest that the feasibility of the DA reactions can be related to the charge transfer (CT) on the bond-formation process, i.e., the polar character of the cycloadditions.^[9–13] Thus, the increase in the electron-rich character of the diene (the nucleophilicity) together with the increase in the electron poor character of the ethylene derivative (the electrophilicity), or vice versa, results in an increase in the CT and a decrease in the activation barrier.^[9–12] We note that, by studying retro-DA reactions to generate *o*-quinone methides, Ohwada *et al.*^[14] conclude that the reaction rates were significantly affected by the electronic nature and positions of substituents and by the polarity of the solvent. These authors

found that this reaction proceeded faster in a polar solvent because the transition state (TS) is significantly polarized by asymmetrical bond cleavage. Huang and Rawal^[15] have reported the hydrogen bonding (HB) promoted DA reactions of unactivated ketones. They found that solvent effects produce a significant higher reaction rate in chloroform than in other aprotic organic solvents. These authors conclude that the increased reaction rate in chloroform could arise from a C—H···O=C interaction, which would render the carbonyl group a stronger dienophile. These conclusions were confirmed by Domingo *et al.*^[16] using density functional theory (DFT) calculations. Jorgensen *et al.*^[17] used QM/MM simulations to study the free energy profiles for DA reactions in water and concluded that the rate increase in water arises in part from

* Correspondence to: S. M. Mekelleche, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B. P. 119, Tlemcen 13000, Algeria.
E-mail: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz

** Correspondence to: L. R. Domingo, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain.
E-mail: domingo@utopia.uv.es

a W. Benchouk, S. M. Mekelleche
Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B. P. 119,
Tlemcen, 13000, Algeria

b B. Silvi
Laboratoire de Chimie Théorique (UMR-CNRS 7616), Université Pierre et
Marie Curie, 3 rue Galilée 94200-Ivry sur Seine, Paris, France

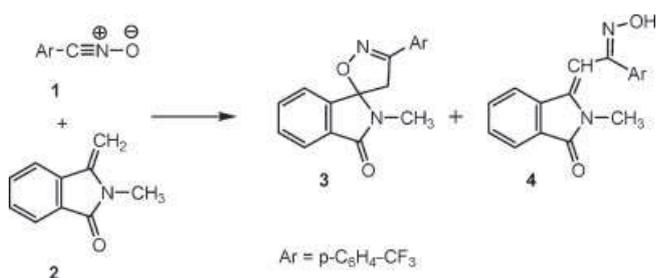
c M. J. Aurell, L. R. Domingo
Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner
50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

hydrophobic association of the reactants but predominately from enhanced HB between water molecules and the polarized TS.

Solvent effects on another class of cycloaddition reactions, namely 1,3-dipolar cycloadditions (13DC), have been less well studied. The few studies performed show that rate constants of 13DC reactions are less dependent on organic solvents in comparison with DA reactions.^[18–21] However, rate constants of 13DC reactions in water differ strongly from those in other solvents, and when accelerations are observed,^[22–24] they are modest, compared to those for DA reactions. Notably, 13DC reactions sometimes show a reverse dependence of rate constant on the polarity of the medium, the reactions being slow in polar media.^[19,22,25,26] For instance, for the 13DC reaction between phenyl diazomethane and norbornene, rate constants vary only by a factor of 1.8 over a wide range of solvents (water not included).^[19] Experimentally, an inverse dependence of rate constant on the polarity of the solvent for 13DC reactions of nitrone has been found.^[20,21]

It is well known that 13DC reactions offer one of the most powerful methods for the construction of a variety of five-membered heterocycles.^[19,27,28] In particular, the cycloaddition of nitrile oxides to olefins is of considerable interest as the resulting isoxazolines are versatile intermediates in the synthesis of a variety of natural products.^[19,29–36] According to Padwa,^[19] solvent effects on 13DC reactions of benzonitrile N-oxide (BNO) and derivatives are remarkably small. Studies of solvent effects have often been brief and inconclusive about the different factors that control rates.^[24,37,38] In an experimental kinetic study due to Engberts *et al.*,^[39] 13DC reactions between BNO and several electron-rich (ER) and electron-deficient (ED) dipolarophiles have been studied for a number of solvents (including water) and stated that, if the 13DC reactions involving an ER dipolarophile have been found to be 3–10 times faster in water than in most organic solvents, 13DC reactions involving ED dipolarophiles have been found to be slightly decelerated. More recently, Engberts *et al.*^[18] have studied the kinetics of 13DC reactions of BNO with a series of N-substituted maleimides and with cyclopentene (Cp) in water and in a wide range of organic solvents and binary solvent mixtures, putting in evidence the importance of both solvent polarity and specific HB interactions in governing the rates of these 13DC reactions.

The 13DC reaction of nitrile oxides has also been theoretically studied.^[40–58] Recently, Domingo *et al.*^[59] have studied the 13DC reaction of electrophilically activated BNO **1** toward 3-methylenephthalimine **2** (see Scheme 1). For this reaction, two different channels allowing the formation of the spirocycloadduct **3** and two isomeric (*E*) and (*Z*) oximes **4** were characterized. The 13DC reaction showed a *one-step two-stage* mechanism with



Scheme 1. The 13DC reaction of BNO **1** with 3-methylenephthalimine **2**

a large polar character. The unique highly asynchronous TS found at the 13DC reaction was associated with the nucleophilic attack of the methylene carbon of the 3-methylenephthalimine **2** to the carbon atom of the electrophilically activated BNO **1**. The role of the formation of the Mg complex **5** on the mechanism of the 13DC reaction of BNO **6** has been very recently studied (see Scheme 2).^[60] It is important to note that coordination of the Mg^{2+} to the two oxygen atoms of the ED acryloyl derivative does not produce a discernible change in the mechanism and the reaction rate as a consequence of the non-polar character of the reaction. These studies point out that BNOs can participate in 13DC reactions through two unlike mechanisms: one polar mechanism characterized by a large CT at the corresponding zwitterionic TS, another non-polar mechanism with an unappreciable CT at the corresponding diradical TS. Non-polar mechanisms are not affected by the presence of Lewis acid catalyst or polar solvents.

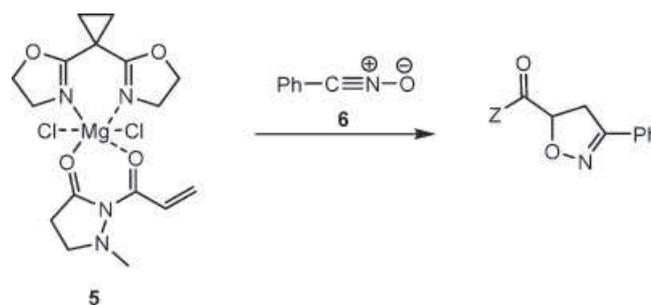
Our aim in this work is to give a deeper insight on the understanding of the poor kinetic solvent effects on the 13DC reaction of the BNO **6** with Cp **7**, experimentally studied by Engberts *et al.*^[18] (see Scheme 3). The present theoretical study begins with characterization of the gas-phase energy surface using DFT calculations and the Electron Localization function (ELF) topological analysis. Then, the solvent effects are discussed and explained on the basis of the polarizable continuum model (PCM). In the case of protic solvents, namely water, an explicit solvent model involving one water molecule has been considered.

RESULTS AND DISCUSSION

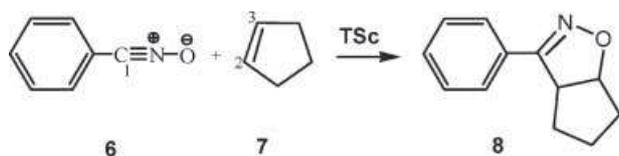
Mechanistic study of the 13DC reaction of the BNO **6** with Cp **7** in the gas phase

An analysis of the gas-phase results indicated that the 13DC reaction between BNO **6** and Cp **7** takes place along a concerted mechanism. Thus, one TS, **TSc**, and the corresponding cycloadduct (CA), **8**, were found and characterized. The B3LYP/6-31G(d) activation barrier associated with **TSc** is $13.9 \text{ kcal mol}^{-1}$; this cycloaddition is strongly exothermic, $-43.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (see Table 1). These energy results are similar to those found for the 13DC reaction of the BNO **6** and ethylene, 12.4 and $-42.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectively.^[61]

The geometry of **TSc** is shown in Fig. 1. At this TS, the lengths of the two forming bonds are 2.274 (C1–C2) and 2.362 \AA (C3–O). The extent of bond formation in the TS is provided by the bond order (BO) calculated using the natural bond orbital (NBO)



Scheme 2. The 13DC reaction of BNO **6** with the acryloyl Mg complex **5**



Scheme 3. The 13DC reaction of the BNO **6** with Cp **7**

analysis.^[62] In **TSc**, the BO values for the two forming bonds are 0.28 (C1—C2) and 0.20 (C3—O). In this asynchronous concerted process, the C1—C2 bond formation is slightly more advanced than the C3—O one.^[61] Finally, the electronic nature of this 13DC reaction was also evaluated by calculating and analyzing the CT in **TSc**. The natural charges in **TSc** were shared between the frameworks BNO **6** and Cp **7**. The charges on both fragments are $-0.05e$ at **6** and $0.05e$ at **7**. This negligible CT in **TSc**, which is similar to that obtained at the TS associated with the 13DC reaction between the BNO **6** and ethylene ($0.02e$),^[61] points to a very low polar cycloaddition process. Nevertheless, the sign of CT at **TSc** indicates that the electron flux takes place from Cp **7** to BNO **6**.

Topological analysis of the ELF along the cycloaddition process

The Becke and Edgecombe ELF,^[63–66] $\eta(\mathbf{r})$, constitutes a measure of the spin pair distribution. It allows us to distinguish those regions where the relative probability of finding electrons with parallel spin close together is high (i.e. where the local Pauli repulsion is strong and convenient $\eta(\mathbf{r})=0$) from those with a high probability of finding a single electron or a pair of opposite spin electrons (i.e., $\eta(\mathbf{r})=1$). The topological partition of the ELF gradient field^[67–68] yields basins of attractors which can be thought as corresponding to the bonds and lone pairs of the Lewis's picture. In a molecule two types of basins are found: the core basins surrounding nuclei of atomic number $Z > 2$ and labeled C(A), where A is the atomic symbol of the element, and on the valence basins. The valence basins are characterized by the number of atomic valence shells to which they belong called the synaptic order. A monosynaptic basin V(A) corresponds to a lone pair on atom A, a disynaptic basin V(A,B) to a two center bond linking A and B, a trisynaptic basin V(A,B,C) to a three center bond and so on. A population analysis can be further carried out by integrating the charge density over the basin volumes

Table 1. B3LYP/6-31G(d) total (E) and relative energies (ΔE^a) of the stationary points of the 13DC reaction between BNO **6** and Cp **7** in gas phase

	E (a.u.)	ΔE^a (kcal mol ⁻¹)
6	-399.639891	
7	-195.326702	
TSc	-594.944517	13.9
8	-595.035162	-43.0

^a Relative to reactants.

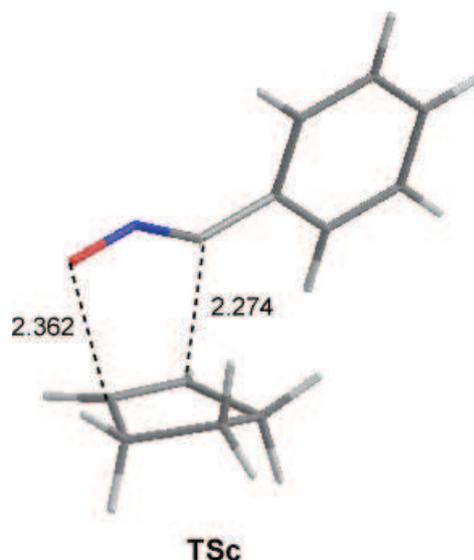


Figure 1. Transition structure **TSc** involved in the gas phase 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7** optimized in the gas phase. The distances are given in Å

whereas the calculation of the covariance matrix of the basin population enables to quantify delocalization.^[69,70] Many studies using the topological analysis of the ELF of the electron density evolution along cycloaddition processes can be found in the literature.^[12,59,71–75]

The electron density evolution along the 13DC reaction between BNO **6** with Cp **7** is topologically analyzed. The populations for some selected points of the IRC curve (I–XII) are reported in Table 2. For completeness, the ELF analyses for isolated reactants (BNO **6** and Cp **7**) and the CA **8** (isoxazole) are included. The IRC plot calculated at the B3LYP/6-31G(d) level is shown in Fig. 2a. A schematic representation of the main ELF basins created at each step is depicted in Fig. 2b. The graphical representations of the relevant structures (I, III, V, VI, VIII, IX, X, XI) on the IRC curve are given in Fig. 2c.

The more significant valence basins of the isolated BNO **6** are the V(C1,N) disynaptic basin, $N=5.99e$, and the V(O) monosynaptic basin, $N=5.67e$. These basins can be associated with the valence triple bond between C1 and N atoms and the lone pairs (negative charge included) on the O atom. The more relevant valence basins of the isolated Cp **7** are two V(C2,C3) basins, with a total population of $3.56e$, associated with the C2=C3 double bond.

In step I, there is the appearance of a new monosynaptic basin V(C1), $N=0.67e$, on the C1 atom of the BNO fragment. The formation of this basin is more relevant in step III with a population of $1.03e$. Note that in this step appears a new monosynaptic basin V(N), $N=0.89e$, on the N atom. Both V(C1) and V(N) monosynaptic basins are mainly formed by an electron reorganization of the V(C1,N) disynaptic basin of BNO **6**. Thus, the previous steps correspond to the formation of a radical fragment centered on the C1 atom of BNO **6**.

The relevant change of the ELF in the **TSc** (step V) is the slight decrease of the population of the disynaptic basin V(C2,C3) of the Cp fragment. Note that in this step of the IRC the populations of the monosynaptic basins V(C1) and V(N) arise to $1.36e$ and $2.12e$, respectively. In step VI, the remarkable change found at the ELF

Table 2. The distance evolution of the two forming sigma bonds C1—C2 and C3—O and the calculated basin populations, N , corresponding to some selected points on the IRC curve of the 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7**

Isolated reactants		I	II	III	IV	V (TSc)	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	CA	
BNO	d_{C1-C2} (Å)	3.222	2.852	2.590	2.550	2.274	2.176	2.129	2.003	1.926	1.867	1.671	1.531	1.517	
	d_{C3-O} (Å)	3.073	2.830	2.610	2.575	2.361	2.288	2.252	2.155	2.091	2.038	1.801	1.460	1.460	
	$V(C1,N)$	5.99	5.30	5.22	4.29	3.80	3.05	2.95	3.18	3.12	3.08	3.07	3.30	3.16	3.15
	$V(N,O)$	1.56	1.59	1.57	1.52	1.50	1.40	1.36	1.34	1.28	1.26	1.24	1.12	0.97	0.97
	$V(O)$	5.67	5.67	5.67	5.66	5.65	5.66	5.66	5.65	5.66	5.65	5.66	5.36	4.99	2.56
	$V(N)$	—	—	—	0.89	1.38	2.12	2.26	2.32	2.45	2.54	2.58	2.75	2.89	2.92
	$V(C1)$	—	0.67	0.84	1.03	1.07	1.36	1.44	1.20	0.44	0.41	0.38	—	—	—
$V(C1,C2)$	—	—	—	—	—	—	—	—	0.83	1.47	1.56	1.82	1.98	2.01	
$V(O,C3)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.18	0.67	1.25	2.44	
Cp	$V(C2,C3)$	3.56	3.54	3.51	3.46	3.44	3.25	2.92	2.81	2.61	2.43	2.30	2.07	1.93	1.84
	$V(C2)$	—	—	—	—	—	—	0.30	0.38	0.52	—	—	—	—	—
	$V(C3)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.07	—	—	—	—

is the appearance of a new monosynaptic basin $V(C2)$, $N = 0.30e$, on the C2 atom of the Cp fragment as a consequence of the population decrease of the disynaptic basin $V(C2,C3)$. The most interesting change in the electron population along the IRC is observed for the step VIII, in which the formation of a new disynaptic basin $V(C1,C2)$, $N = 0.83e$, is observed. This basin is associated with the formation of the first C1—C2 sigma bond. In our opinion, the participation of the monosynaptic basins $V(C1)$ and $V(C2)$ in the formation of this sigma bond is clear indication of the diradical nature of the mechanism of this 13DC reaction. The formation of the second C3—O sigma bond is delayed in comparison of C1—C2 since the formation of the disynaptic basin $V(O,C3)$, $N = 0.18e$, is observed in the later step X.

Kinetic solvent effects on the 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7**

A prominent aspect of solvent effects on cycloadditions is its modest magnitude. In a wide range of organic solvents the rate constant usually varies by no more than a factor of 20, which is the direct result of the characteristic mechanism.^[23] It is recognized that DA reactions, which proceed via a polar TSs, are more sensitive toward a change of solvent. However, the solvent effects on 13DC reactions are even smaller than those for DA reactions.^[18–21] A remarkable difference is the fact that many 13DC reactions have an inverted solvent effect, i.e., the reaction is slightly retarded by polar solvents^[23] since the TSs of 13DC reactions have a smaller polar character than reactants.^[21]

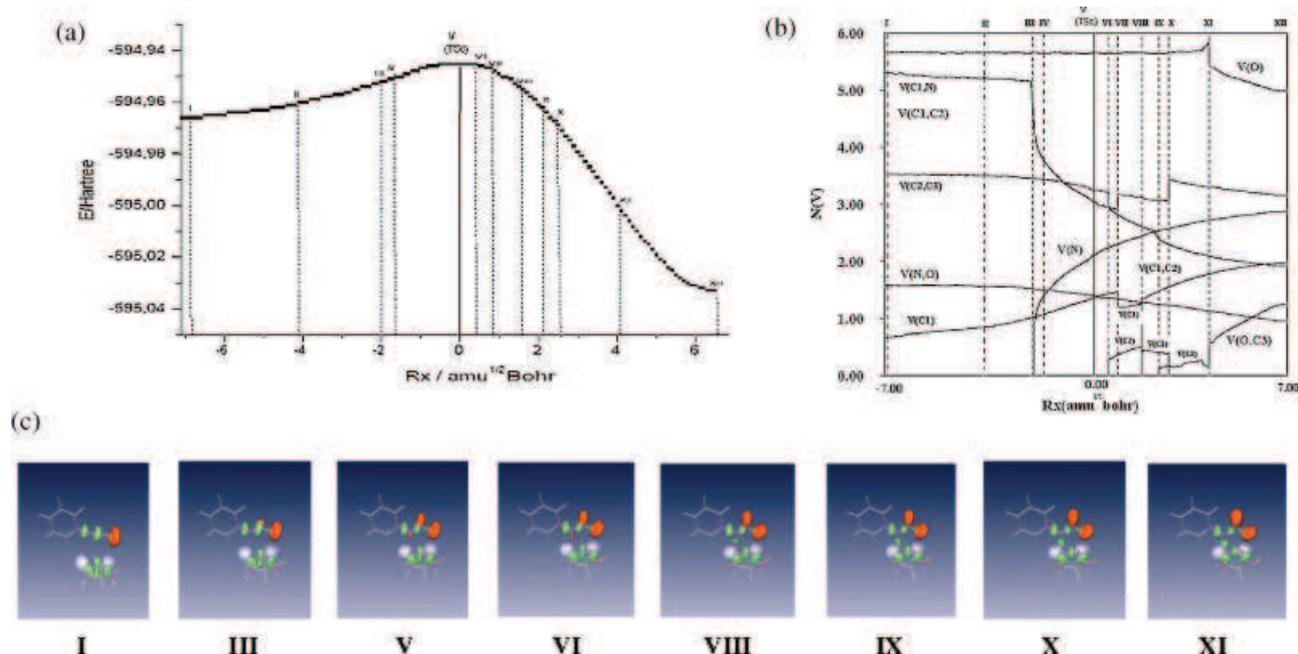


Figure 2. (a) IRC path for 13 DC reaction of BNO **6** and Cp **7** indicating the structural stability domains (I–XII), ELF topology of each domain is depicted together to the turning points. (b) Integration of ELF valence basins along the IRC path. (c) ELF isosurface pictures for the more relevant structures along the IRC path. Only the valence basins of the C—N—O fragment of BNO **6** and the C=C double bond of Cp **7** are represented

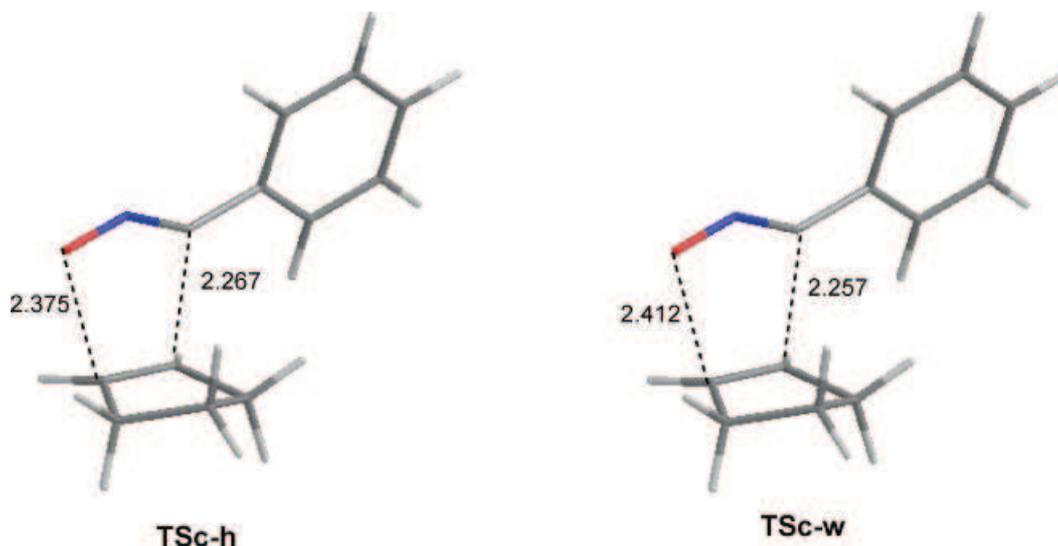


Figure 3. Transition structure in *n*-hexane, **TSc-h**, and in water, **TSc-w**, for the 13DC reaction between BNO **6** and Cp **7**. The distances are given in Å

Surprisingly, it has been found that protic solvents have an unusual effect on 13DC reactions (in terms of reaction rate). For instance, rate constants of 13DC reactions in water differ strongly from those in other solvents although this acceleration is modest compared to DA reactions. Our aim in this section is to rationalize these experimental findings using DFT calculations on the 13DC reaction between BNO **6** and Cp **7** (see Scheme 3).

The TSs of the 13DC reactions of BNO **6** and Cp **7** in *n*-hexane ($\epsilon = 1.88$) and in water ($\epsilon = 78.39$) were optimized using the PCM model. As in gas phase, only one TS was located on the PES and the geometries of **TSc-h** (in *n*-hexane) and **TSc-w** (in water) are given in Fig. 3. The lengths of the two forming bonds are 2.267 Å (C1—C2) and 2.375 Å (C3—O) at **TSc-h** and 2.257 Å (C1—C2) and 2.412 Å (C3—O) at **TSc-w**. With the inclusion of a non-polar solvent (*n*-hexane) or a strong polar solvent (water), no significant changes are observed in the lengths of the two forming bonds. The BO values of the forming bonds are 0.28 (C1—C2) and 0.19

(C3—O) for **TSc-h** and 0.28 (C1—C2) and 0.19 (C3—O) for **TSc-w**. These values, which are closer to those obtained at **TSc** in gas phase, point to an asynchronous concerted bond-formation processes. In consequence, the inclusion of solvent effects does not affect the nature of the reaction mechanism and does not produce notable changes in the bond-formation process. Note that the PCM model does not take into account specific interactions as hydrogen bonding, and consequently, the protic solvent effects cannot be well reproduced. For these reasons, the solvent effects of tetrachloromethane ($\epsilon = 2.23$), chloroform ($\epsilon = 4.90$), dichloromethane ($\epsilon = 8.93$), ethanol ($\epsilon = 24.55$), methanol ($\epsilon = 32.63$) and acetonitrile ($\epsilon = 36.64$) on the kinetics were analyzed through PCM single-point energy calculations on the stationary points involved in the gas-phase reaction. To validate the B3LYP energies, single-point energy calculations at the MP3/6-31G(d) level of theory were also performed. The energy results obtained in different solvents are reported in

Table 3. B3LYP/6-31G(d) and MP3/6-31G(d) total (E_{TSC}), relative (ΔE) energies, estimated relative rate constants, $k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}$, and B3LYP/6-31G(d) dipole moment change $\Delta(\text{DM})$, and charge transfer CT for the 13DC reaction between BNO **6** and Cp **7** in different solvents. The experimental rate constants are given in the third column

Solvent	ϵ	$k_{\text{exp}}^{\text{a}}$	E_{TSC} ΔE^{b} $k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}^{\text{c}}$			E_{TSC} ΔE^{b} $k_{\text{solvent}}/k_{n\text{-hexane}}^{\text{c}}$			$\Delta(\text{DM})^{\text{d}}$	CT
			B3LYP/6-31G(d)			MP3/6-31G(d)				
<i>n</i>-hexane	1.88	0.333	-594.947283	14.69		-593.064750	16.41		-1.41	0.06
CCl₄	2.23	0.255	-594.948023	14.90	0.702	-593.065627	16.61	0.713	-1.31	0.06
CHCl₃	4.90	0.127	-594.951094	15.17	0.445	-593.069101	17.17	0.277	-1.43	0.07
CH₂Cl₂	8.93	0.120	-594.952639	15.24	0.395	-593.070823	17.35	0.205	-1.45	0.07
EtOH	24.55	0.265	-594.953969	15.31	0.351	-593.072317	17.50	0.159	-1.43	0.07
MeOH	32.63	0.229	-594.954061	15.40	0.302	-593.072420	17.61	0.132	-1.43	0.07
MeCN	36.64	0.124	-594.954058	15.44	0.282	-593.072622	17.53	0.151	-1.42	0.07
H₂O	78.39	0.978	-594.954568	15.34	0.334	-593.072987	17.57	0.141	-1.42	0.05

^a Units $10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

^b Relative to reactants.

^c Calculated using the following equation: $\frac{k_{\text{solvent}}}{k_{n\text{-hexane}}} = \exp\left(-\frac{\Delta E_{\text{solvent}} - \Delta E_{n\text{-hexane}}}{RT}\right)$ $R = 1.987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$; $T = 298.15 \text{ K}$.

^d $\Delta(\text{DM}) = \text{dipole moment (TS)} - \sum \text{dipole moments (reactants)}$.

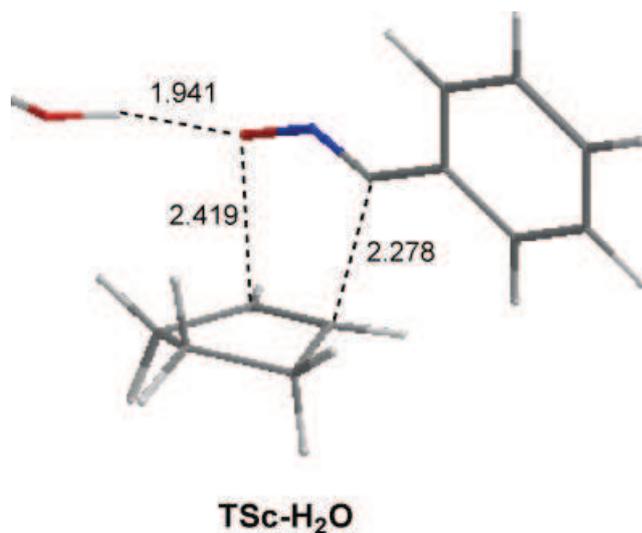


Figure 4. Transition structure TSc-H₂O corresponding to the gas phase 13DC reaction between the BNO··H₂O complex **9** and Cp **7**. The distances are given in Å

Table 3. At the B3LYP level, the activation barriers vary in a narrow range: from 14.7 kcal mol⁻¹ (for *n*-hexane) to 15.4 kcal mol⁻¹ (for MeOH and MeCN). Similar energy results were obtained at the MP3 level (see Table 3). Thus, it turns out that solvent effects on activation barriers are very small. Indeed, the energy difference is less than 1 kcal mol⁻¹. The rate constants (relative to *n*-hexane) are less than unity (see Table 3), indicating that the increase of the solvent polarity leads to a slow inhibition of the 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7**. The values of the calculated CT at the TSs are reported in Table 3. The very low CTs found (less than 0.07e) in different solvents show the very low polar character of the TSs. Consequently, contrary to DA reactions, the TSs of the 13DC reactions are poorly stabilized by polar solvents and, consequently, polar solvents do not accelerate the reaction. These results are in good agreement with experimental^[18,23] and theoretical works.^[26]

We note that DA reactions are almost invariably faster in polar solvents. The acceleration of these reactions is justified by the fact that, along the cycloaddition some CT develops leading to polar TSs which are stabilized by polar interactions.^[23] However, in the case of the 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7**, the calculated difference in dipole moment values between the TS and reactants is all negative (see Table 3). This pattern is indicative

of a polar initial state BNO and less polar TS. Thus, the 13DC reaction of BNO **6** with Cp **7** in gas phase or in different solvents leads to low polar TSs which are destabilized with respect to reagents by polar interactions. Consequently, 13DC reactions are found to be invariably slow in polar solvents.

It is well-known that solvent effect calculations performed with the PCM model do not take into consideration specific interactions as the HB, which are of great importance in the case of protic solvents (for instance, water). In the case of such solvents, the explicit description of HB is necessary by the inclusion of one (or many) water molecule(s). In this work, we have used a model based on the inclusion of one water molecule coordinated to BNO. The geometry of the TS of the 13DC reaction between the BNO··H₂O complex **9** and Cp **7**, TSc-H₂O, is given in Fig. 4. In Table 4, the energies of the complex **9**, Cp **7** and the corresponding TSc-H₂O and the CA **10** are reported. The gas phase and in water activation energies associated with TSc-H₂O are 13.2 and 13.7 kcal mol⁻¹, respectively. In water, the estimated rate constant $k_{\text{water}}/k_{\text{hexane}}$ is approximately 5.2, a value that is in satisfactory agreement with experimental data ($k_{\text{water}}/k_{\text{hexane}} \approx 3$). Consequently, formation of the HB between the hydrogen atom of the water molecule and the oxygen atom of the BNO fragment can account for the modest acceleration experimentally observed in water.

CONCLUSIONS

The kinetic solvent effects on the 13DC reaction of the non-substituted BNO **6** with Cp **7** have been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) level. In gas phase, the reaction follows an asynchronous concerted mechanism. The topological analysis of the ELF of the turning points along the IRC accounts for the diradical nature of mechanism. Inclusion of solvent effects does not substantially modify this behavior. The present study points out that the increase of the solvent polarity leads to a slow inhibition of the 13DC reaction, because of the low polarity of the TS. Explicit solvation involving the coordination of one water molecule to BNO puts in evidence the importance of hydrogen bonding in the modest acceleration of this 13DC reaction experimentally observed.

COMPUTATIONAL METHODS

All calculations presented in this work were performed with the Gaussian 03 suite of programs.^[76] DFT calculations were carried

Table 4. B3LYP/6-31G(d) total (*E*) and relative (ΔE^a) energies of the stationary points of the 13DC reaction between BNO··H₂O complex **9** and Cp **7** in gas phase and in water represented by the PCM model

	In gas phase		In water	
	<i>E</i> (u.a.)	ΔE^a (kcal mol ⁻¹)	<i>E</i> (u.a.)	ΔE^a (kcal mol ⁻¹)
9	-476.059875		-476.074679	
7	-195.326702		-195.328670	
TSc-H₂O	-671.365605	13.2	-671.381499	13.7
10	-671.455793	-43.4	-671.473755	-44.2

^a Relative to reactants.

out using the B3LYP^[77,78] exchange-correlation functional, together with the standard 6-31G(d) basis set.^[79] The optimizations were carried out using the Berny analytical gradient optimization method.^[80,81] The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that TSs had one and only one imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC)^[82] path was traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second order González-Schlegel integration method.^[83,84] The electronic structures of stationary points were analyzed by the NBO method^[85,86] and by the topological analysis of the ELF^[87-90] implemented in TopMod program.^[91] Solvent effects have been considered at the same level of theory by geometry optimization of the gas-phase structures using a self-consistent reaction field (SCRF)^[92,93] based on the PCM of the Tomasi's group.^[94-96]

Acknowledgements

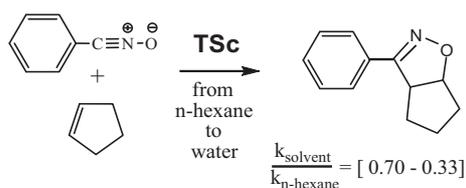
LRD and MJA thank the Spanish Government for financial support through project CTQ2009-11027/BQU. SMM and WB thank the Algerian "Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique" for financial support through project CNEPRU/E02020070016.

REFERENCES

- [1] C. Reichard, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, (2nd edn), Verlag Chemie, Weinheim, **1988**.
- [2] C. J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023.
- [3] A. Lubineau, J. Auge, Y. Queneau, *Synthesis* **1994**, *8*, 741.
- [4] C. J. Li, T. H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**.
- [5] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
- [6] W. Blokzijl, M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241.
- [7] J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823.
- [8] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365.
- [9] L. R. Domingo, M. Arno, J. Andres, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5867.
- [10] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
- [11] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.
- [12] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615.
- [13] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3576.
- [14] H. Sugimoto, S. Nakamura, T. Ohwada, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10088.
- [15] Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662.
- [16] L. R. Domingo, J. Andres, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8662.
- [17] O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 1412.
- [18] T. Rispen, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 908.
- [19] A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**.
- [20] R. Huisgen, L. Fisera, H. Giera, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9671.
- [21] R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2283.
- [22] M. R. Gholami, A. H. Yangheh, *Int. J. Chem. Kinet.* **2001**, *33*, 118.
- [23] J. W. Wijnen, *Cycloadditions in Aqueous Media*, Ph.D. Thesis, University of Groningen, **1997**.
- [24] Y. I. K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3079.
- [25] K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4261.
- [26] M. P. Repasky, W. L. Jorgensen, *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 379.
- [27] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- [28] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 16.
- [29] C. Grundmann, P. Grunanger, *The Nitrile Oxide*, Springer, Berlin, **1971**.
- [30] K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH, New York, **1988**.
- [31] R. P. Litvinovskaya, V. A. Khripach, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 405.
- [32] V. Jager, R. Muller, T. Leibold, M. Hein, M. Schwarz, M. Fengler, L. Jaroskova, M. Parzel, P. Y. Le Roy, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 491.
- [33] G. Brieger, J. N. Bennet, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63.
- [34] G. Brogini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905.
- [35] A. I. Kotyatkina, V. N. Zhabinsky, V. A. Khripach, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 641.
- [36] S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocycles* **1990**, *30*, 719.
- [37] B. Barbaro, A. Battaglia, A. Dondoni, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 588.
- [38] K. J. Dignam, A. F. Hegarty, P. L. Quain, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 388.
- [39] D. van Mersbergen, J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801.
- [40] F. P. Cossio, I. Morao, H. J. Jiao, P. V. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737.
- [41] A. Rastelli, R. Gandolfi, M. S. Amade, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7425.
- [42] Y. F. Hu, K. N. Houk, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239.
- [43] S. Fukuda, A. Kamimura, S. Kanemasa, K. Hori, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1637.
- [44] A. Corsaro, U. Chiacchio, V. Pistara, A. Rescifina, G. Buemi, G. Romeo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1761.
- [45] R. Herrera, A. Nagarajan, M. A. Morales, F. Mendez, H. A. Jimenez-Vazquez, L. G. Zepeda, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252.
- [46] R. Lalal, M. El Messaoudi, M. Esseffar, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2002**, *580*, 183.
- [47] K. Kavitha, P. Venunalingam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 2130.
- [48] Z. X. Yu, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15420.
- [49] J. A. Saez, M. Arno, L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9167.
- [50] A. Corsaro, V. Pistara, A. Rescifina, A. Piperno, M. A. Chiacchio, G. Romeo, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6443.
- [51] I. N. N. Namboothiri, N. Rastogi, B. Ganguly, S. M. Mobin, M. Cojocar, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1453.
- [52] V. Vullo, T. N. Danks, G. Wagner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2046.
- [53] K. Kavitha, P. Venunalingam, *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *104*, 64.
- [54] A. Ponti, G. Molteni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1156.
- [55] C. A. Tsoileridis, J. Dimtsas, D. Hatzimimikou, J. Stephanidou-Stephanatou, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4232.
- [56] R. Herrera, J. A. Mendoza, M. A. Morales, F. Mendez, H. A. Jimenez-Vazquez, F. Delgado, J. Tamariz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2352.
- [57] G. Wagner, T. N. Danks, V. Vullo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5251.
- [58] A. A. Taherpour, E. Rajaelan, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2008**, *849*, 23.
- [59] L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, J. A. Saez, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9319.
- [60] L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Lalal, M. Esseffar, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2010**, *26*, 942.
- [61] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3036.
- [62] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.
- [63] A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- [64] J. F. Dobson, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 4328.
- [65] A. Savin, O. Jepsen, J. Flad, O. K. Andersen, H. Preuss, H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 187.
- [66] B. Silvi, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3081.
- [67] B. Silvi, A. Savin, *Nature* **1994**, *371*, 683.
- [68] U. Haussermann, S. Wengert, R. Nesper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2069.
- [69] B. Silvi, *Phys. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 256.
- [70] J. Poater, M. Duran, M. Sola, B. Silvi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911.
- [71] V. Polo, J. Andres, R. Castillo, S. Berski, B. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5165.
- [72] E. Chamorro, R. Notario, J. C. Santos, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *443*, 136.
- [73] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 4046.
- [74] V. Polo, J. Andres, S. Berski, L. R. Domingo, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7128.
- [75] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4644.
- [76] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, Jr. K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K.

- Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.
- [77] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [78] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [79] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.
- [80] H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214.
- [81] H. B. Schlegel, in *Modern Electronic Structure Theory* (Ed.: D.R. Yarkony), World Scientific Publishing, Singapore, **1994**.
- [82] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [83] C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
- [84] C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.
- [85] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- [86] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
- [87] A. Savin, A. D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H. G. Vonscherner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 409.
- [88] A. Savin, B. Silvi, F. Colonna, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1088.
- [89] A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T. F. Fassler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1809.
- [90] B. Silvi, *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 3.
- [91] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- [92] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
- [93] B. Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach*, Ellis Horwood, London, **1995**.
- [94] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.
- [95] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.
- [96] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.

The kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile N-oxide with cyclopentene have been studied by means of the polarizable continuum model at the B3LYP/6-31G(d) level. It turns out that the increase of the solvent polarity leads to a slow inhibition of the reaction given the low polarity of the transition state. Interestingly, explicit solvation involving the coordination of one water molecule to the dipole puts in evidence the importance of hydrogen bonding in the modest acceleration of this reaction.



Understanding the kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile N-oxide. A DFT Study

W. Benchouk, S. M. Mekelleche*,
B. Silvi, M. J. Aurell,
L. R. Domingo**XX-XX

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique au niveau DFT/B3LYP/6-31G(d) de quelques réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 :

- i)- Cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane (DZM) avec l'acrylate de méthyle (AM).
- ii)- Cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle (AV).
- iii)- Cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-benzylideneaniline avec l'acroléine en présence de l'acide de Lewis à base d'aluminium ATPH.
- iv)- Cycloaddition dipolaire-1,3 d'un ylure de carbonyle (CY) de Padwa avec le α -méthylène cétone (α -MK).
- v)- Cycloaddition dipolaire-1,3 de N-oxyde de benzonitrile (BNO) avec le cyclopentène (Cp).

Dans l'application 1, nous avons étudié le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction CD13 du DZM avec AM. Le calcul des énergies d'activation, l'analyse de la SEP et le calcul IRC montrent que cette cycloaddition suit un mécanisme concerté asynchrone via le processus *ortho* en concordance avec les constatations expérimentales. La régiosélectivité expérimentale *ortho* a été également confirmée par les indices locaux de réactivité ω_k et N_k . La faible différence d'électrophilie entre les réactifs DZM et AM et la faible valeur du transfert de charge au TS, indiquent la faible polarité de cette cycloaddition.

Dans l'application 2, nous avons étudié la régiosélectivité de la réaction CD13 du C-(méthoxy-carbonyl)-méthyle nitroène avec l'acrylate de méthyle (réaction #1) et l'acétate de vinyle (réaction #2). Les deux processus possibles, à deux ou à quatre centres, ont été considérés pour rationaliser la régiosélectivité expérimentale. L'analyse des potentiels chimiques et le transfert de charge aux TSs indique un caractère nucléophile pour la nitroène pour la réaction #1 et un caractère électrophile pour la nitroène pour la réaction #2. Les résultats théoriques obtenus

nous ont permis de conclure que le calcul des énergies d'activation et les indices de réactivité dérivant de la DFT calculés en utilisant les charges électrostatiques (MK ou CHelpG) prédisent correctement la régiosélectivité expérimentale de ces réactions CD13.

Dans l'application 3, les mécanismes des réactions CD13 du N-benzylideneaniline N-oxyde avec l'acroléine en absence et en présence d'un catalyseur d'acide de Lewis à base d'aluminium, ATPH remplacé par un modèle simple AlCl_3 , ont été étudiés. Pour ces réactions de cycloaddition, deux chemins régioisomériques ont été étudiés.

- En absence du catalyseur acide de Lewis, la réaction CD13 suit un mécanisme concerté asynchrone avec un caractère polaire très faible. Les deux chemins *ortho* et *meta* présentent des énergies d'activation similaires. L'inclusion des effets du solvant reproduit la tendance de la régiosélectivité observée expérimentalement.
- La coordination d' AlCl_3 à l'acroléine produit un changement radical du mécanisme et de la régiosélectivité de la réaction CD13 comme une conséquence de l'augmentation de l'électrophilie du complexe correspondant acroléine- AlCl_3 . La formation du cycloadduit –observé expérimentalement– a lieu par un mécanisme *stepwise* (deux étapes) avec la formation d'un intermédiaire zwitterionique. La formation de cet intermédiaire est obtenue par une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de la nitrone sur la position β -conjugué du complexe acroléine- AlCl_3 . L'étape de fermeture du cycle étant une étape déterminante de la vitesse de cette cycloaddition.

La régiosélectivité est correctement expliquée par les indices globaux et locaux d'électrophilie et de nucléophilie. Bien que le catalyseur AlCl_3 soit un modèle réduit d'ATPH utilisé par l'expérimentateur et ne reproduit pas l'encombrement stérique de ce dernier, nos résultats indiquent qu' AlCl_3 reproduit bien le comportement électronique responsable de la régiosélectivité complète.

Dans l'application 4, les stéréo/régio/chimiosélectivités de la réaction CD13 de l'ylure de carbonyl avec α -MK, pour former le spirocycloadduit oxa-bridged, ont été étudiées. Les six chemins réactionnels ont été élaborés et analysés. Le mode de cyclisation *endo* le plus favorable, qui suit un mécanisme polaire en une seule étape (*one-step*) et en deux phases (*two-stage*), correspond à l'attaque nucléophile de l'atome C3 de CY sur la position β -conjuguée de α -MK. Les calculs DFT, effectués en phase gazeuse et dans le dichlorométhane DCM, conduisent à des énergies et à des énergies libres qui sont en bon accord avec les régio/chimiosélectivités expérimentales. Le calcul IRC et l'analyse topologique ELF des populations électroniques expliquent convenablement le mécanisme *one-step two-stage* (une étape en deux phases). Finalement, l'analyse des indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie explique que les CYs peuvent participer soit comme de bons électrophiles soit comme de bons nucléophiles dans les cycloadditions polaires. L'analyse des indices locaux d'électrophilie de nucléophilie nous a permis de rationaliser les régio/chimiosélectivités observées expérimentalement.

Dans l'application 5, nous avons étudié les effets cinétiques du solvant sur la réaction CD13 du BNO non-substitué avec Cp **7**. En phase gazeuse, la réaction suit un mécanisme asynchrone concerté. L'analyse topologique ELF des différentes structures de l'IRC justifie la nature diradicalaire du mécanisme. L'inclusion des effets de solvant ne modifie pas sensiblement ce comportement. Cette étude montre que l'augmentation de la polarité du solvant conduit à une légère inhibition de la réaction CD13, en raison de la faible polarité du TS. Une solvation explicite impliquant la coordination d'une molécule d'eau à BNO met en évidence l'importance de la liaison hydrogène dans la modeste accélération de cette réaction CD13 dans l'eau.

Comme perspectives plausibles à ce travail, nous envisageons

- d'étudier la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la diastéréosélectivité dans les autres réactions de cycloaddition faisant intervenir d'autres dipôles-1,3.
- d'étudier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 en compétition avec les réactions de Diels-Alder et les autres cycloadditions.
- d'étudier les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 intramoléculaires.
- d'approfondir l'étude de l'effet de solvant sur le mécanisme et sur les sélectivités des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 en utilisant les approches de dynamique moléculaire et de simulation Monte Carlo.

خلاصة

يهدف العمل المقدم في هذه الأطروحة إلى الدراسة النظرية لتفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1,3 التالية:

- 1- تفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1, 3 لـ (diazométhane) مع (méthyle acrylate) من أجل فهم الآلية و الانتقائية الموضعية.
- 2- تفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1, 3 لـ (C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle) مع (méthyle acrylate) و (vinyl acrylate) من أجل تبيان فعل المستبدل الموجود في الـ (dipolorophile) على الانتقائية الموضعية.
- 3- تفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1, 3 لـ (N-benzylideneaniline N-oxyde) مع (acrolein) من أجل فهم دور المحفز (حمض ATPH LEWIS) في آلية التفاعل و الانتقائية الموضعية.
- 4- تفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1, 3 لـ (Padwa carbonyl ylure) مع (α -methylene ketone) من أجل تبيان الفراغية و الموضعية و الكيميائية الملاحظة تجريبيا.
- 5- تفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب 1, 3 لـ (benzonitrile N-oxide) مع (cyclopentene) من أجل تبيان الفعل الحركي للمذيبات على هذا التفاعل.

فمننا بهذه الدراسة النظرية باستعمال مقاربات نظرية مختلفة و هي نظرية الحالة الانتقالية و DFT المبدئية.

فمننا بالحسابات باستعمال برنامج (Gaussian 03) و بالطريقة (DFT/B3LYP/6-31G*).

الكلمات المفتاحية: الإضافات الحلقية ثنائية القطب 1,3، آلية التفاعل، الانتقائية الموضعية، الانتقائية الكيميائية، فعل مذيب، فعل محفز، المبدئية، نظرية الحالة الإنتقالية، حالة التموضع الإلكتروني ELF

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'étude théorique des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 suivantes :

- i) Cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane avec l'acrylate de méthyle afin de comprendre le mécanisme et la régiosélectivité.
- ii) Cycloaddition dipolaire-1,3 du C-(méthoxycarbonyl)-N-méthyle avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle afin de mettre en évidence l'effet de substituants, présents dans le dipolorophile, sur la régiosélectivité.
- iii) Cycloaddition dipolaire-1,3 du N-oxyde N-benzylideneaniline avec l'acroléine afin de comprendre le rôle du catalyseur 'acide de Lewis ATPH' sur le mécanisme réactionnel et sur la régiosélectivité.
- iv) Cycloaddition dipolaire-1,3 d'un ylure de carbonyle de Padwa avec α -méthylène cétone afin de mettre en évidence la stéréosélectivité, la régiosélectivité et la chémosélectivité observées expérimentalement.
- v) Cycloaddition dipolaire-1,3 d'un N-oxide benzonitrile avec le cyclopentene afin de mettre en évidence l'effet des solvants sur la cinétique de cette réaction.

L'étude théorique 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 *Gaussian 03W* en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G*.

Mots-Clés : Cycloadditions dipolaires- 1,3 ; Mécanisme réactionnel ; Régiosélectivité ; Steréoselectivité ; Chemoselectivité ; Effet de solvant ; Effet de catalyseur ; DFT conceptuelle ; Théorie de l'état de transition ; Fonction de localisation électronique ELF.

Abstract

The objective of the present thesis is the theoretical study of the following 1,3- dipolar cycloaddition reactions:

- i) 1,3- dipolar cycloaddition between diazomethane with methyl acrylate in order to understand the mechanism and the regioselectivity.
- ii) 1,3- dipolar cycloaddition of C-(methoxycarbonyl)-N-methyl with methyl acrylate and vinyl acetate in order to put in evidence the effect of the substituents, present in the dipolorophile, on the regioselectivity.
- iii) 1,3- dipolar cycloaddition of N-benzylideneaniline N-oxyde with acrolein in order to understand the role of the Lewis acid catalyst 'ATPH' on the reaction mechanism and regioselectivity.
- iv) 1,3- dipolar cycloaddition of the Padwa carbonyl ylides with α -methylene ketone in order to put in evidence the stereo-, regio-, and chemo-selectivity observed experimentally.
- v) 1,3- dipolar cycloaddition of the benzonitrile N-oxide with cyclopentene in order to put in evidence the kinetic solvent effects on this reaction.

The theoretical study was performed by means of various quantum-chemistry approaches, namely, the transition state theory and the conceptual DFT. The calculations were carried out with *Gaussian03W* program using the DFT/B3LYP/6-31G* method.

Keywords : 1,3- dipolar cycloadditions ; Reaction mechanism ; Regioselectivity ; Stereoselectivity ; Chemoselectivity ; Solvent effect ; Catalyst effect ; Conceptual DFT ; Transition state theory ; Electron Localization function ELF.