



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Théorique et computationnelle

Par :

M^{elle} NEGGAH Dounia Manar

Sur le thème

Etude théorique d'une synthèse d'analogue de N,O-nucléoside potentiellement antiviral. Application des approches topologiques ELF et AIM et analyse NCI.

Soutenu publiquement le 22 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme KARA ZAITRI Lamia	Maitre de conférences B	Université de Tlemcen	Président
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Examinateur
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de conférences A	Université de Tlemcen	Encadrant

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

Dédicaces

C'est avec une grande joie que je dédie ce travail, à tous mes proches particulièrement :

À mes chers parents

A mon père

Grace à votre soutien et vos encouragements, j'ai pu atteindre mes objectifs.

A ma mère

Je te dois être ce que je suis aujourd'hui.

A mes adorables sœurs Radjae, Yasmine et Fatima zohra

Pour vos encouragements, vos compréhensions et vos soutiens. Vous êtes la source de la joie
et du bonheur.

A mon fiancé Ghouti

Vous méritez un remerciement pour vos conseils, motivation et d'être à mes côtés.

A mon beau frère Zoheir

Pour m'avoir aidée et encouragée.

A mes enseignants et mes collègues.

A mes amis et tous ceux qui me sont chers.

Dounia Manar

**** REMERCIEMENTS ****

Avant tout, je remercie ALLAH, le tout puissant qui ma donné la force et la patience pour atteindre ce niveau et avoir terminé ce travail.

Ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire « LATA2M » à la faculté des sciences de l'Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen. Je tiens à remercier sa directrice, Professeur Latifa NEGADI de m'avoir accueillie au sein du laboratoire.

Mes plus sincères remerciements vont à mon encadrante Madame BENCHOUK Wafaa, Maître de conférence classe A à l'université Abou Beker Belkaïd de Tlemcen pour avoir accepté de diriger mon mémoire de Master, pour sa confiance, ses explications et ses conseils, et de m'avoir permis de mettre en pratique mes idées.

Je remercie Madame KARA ZAITRI Lamia, Maître de conférence Classe B à l'université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie Monsieur MEKELLECHE Sidi Mohamed, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Je remercie énormément mes parents pour leurs efforts, encouragements et leur soutien pendant mes années d'études.

Enfin, j'adresse un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants qui ont participé à ma formation et mes collègues de Master de chimie théorique et computationnelle.

Un grand merci à tous ceux qui me sont chers.

Liste des abbreviations

32CA	[3+2] Cycloaddition
B3LYP	Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr
DE	Electronic Density
DFT	Density Functional Theory
ELF	Electron Localisation Function
FMO	Frontier Molecular Orbital Theory
GEDT	Global Electron Density Transfer
HCMV	CytomégaloVirus humain
HCV	Virus de l'hépatite C
HOMO	Highest occupied Molecular Orbital
HSV	Virus herpes simplex
IRC	intrinsic reaction coordinate
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular orbital
MEDT	Molecular Electron Density Theory
MPWB1K	modified Pedrew Wang Becke95
NCI	non-covalent interaction
QTAIM	quantum theory of atoms in molecules
TAC	three-atom-component
TS	transition state structure

Sommaire

Introduction Générale	1
Références	4
CHAPITRE I : Théorie de la densité électronique MEDT	
1. Principe de la théorie MEDT	5
2. La fonctionnelle MPWB1K	6
3. Indices de réactivité CDFT « <i>Conceptual Density Functional Theory</i> ».....	7
4. Transfert global de densité électronique (GEDT)	8
5. Analyse topologique des fonctions locales.....	9
5.1 Analyse topologique de la densité électronique QTAIM.....	10
5.1.1 La densité électronique au point critique de liaison (3,-1) ρ_{BCP}	13
5.1.2 Laplacien de la densité électronique au BCP $\nabla^2 \rho_{BCP}(r)$	13
5.2 Analyse topologique de la fonction ELF.....	14
6. Analyse topologique NCI	16
Références du CHAPITRE I.....	19
CHAPITRE II : Généralités	
1. Nucléoside et Cyclonucléosides	21
2. Synthèse des analogues de nucléoside et Cyclonucléosides	22
3. Réactions de cycloaddition [3+2] dans la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons.....	24
3.1 Aspects mécanistiques des réactions 32CA proposés Huisgen et Firestone	25
3.2 Classifications des TACs	27
3.3 Etudes mécanistes théorique basées sur la théorie MEDT des réactions 32CA.....	28
4. Étude DFT et MEDT des réactions 32CA de quelques articles publiés	31
4.1 Article 1.....	31
4.2 Article 2	34
4.3 Article 3.....	36
4.1 Article 4.....	40
Référence du CHAPITRE II.....	43

CHAPITRE III: Résultats et discussions

I. Introduction.....	45
II. Méthodologie des calculs.....	46
III. Résultats et discussions.....	47
III.1 Analyse des indices CDFT des réactifs.....	47
III.2 Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction 32CA de PO et NVT en phase gazeuse.....	49
III.3. Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction 32CA de PO et NVT en présence de solvant toluène.....	53
III.4. Analyse structurale de l'état de transition du chemin réactionnel favorisé en absence et en présence du solvant	55
III.5. Analyse de l'IRC de l'état de transition du chemin réactionnel	56
III.6. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique(ELF).....	57
III.6.1. Analyse ELF pour les réactifs isolés.....	57
III.6.2. Analyse ELF de certains points choisis de la courbure IRC.....	59
III.7. Analyse topologique QTAIM 'Quantum Theory of Atoms in Molecules'.....	63
III.8. Analyse NCI (No Covalent Interaction).....	66
Référence du chapitre III.....	69
Conclusion Générale.....	71

Introduction générale

Les analogues synthétiques des nucléosides naturels constituant des acides nucléiques occupent une place importante dans le domaine du médicament comme principes actifs antiviraux ou anticancéreux [1]. Ces nucléosides agissent comme «prodrogues » en perturbant la biosynthèse des acides nucléiques viraux ou des cellules cancéreuses après phosphorylation. Plusieurs cyclonucléosides ont été décrits et présentent une large gamme d'activités biologiques avec des applications en tant qu'antiviraux contre HCMV, HSV, HCV (virus de l'hépatite C) et VIH. Ils ont également montré des activités antitumorales, principalement contre divers types de leucémies [2].

Au cours des deux dernières décennies du XXe siècle, il a été clair que la synthèse des analogues de nucléosides est une des clés pour comprendre les fonctions et mécanismes cellulaires impliqués dans un grand nombre de maladies [3]. Les nucléosides modifiés ont révélé leur utilité en tant qu'outils thérapeutiques. Les recherches ont abouti à plusieurs succès thérapeutiques comme des médicaments antiviraux, anticancéreux et d'autres composés utilisés comme des outils de diagnostic, bien qu'ils provoquent souvent des effets indésirables importants [4]. L'accès à ces analogues nucléosidiques se fait principalement par synthèse chimique, par conséquent des efforts peuvent encore conduire à de nouveaux médicaments comme le montre le succès obtenu récemment dans le cadre du traitement de l'Hépatite C avec le sofosbuvir [1,2]. Les réactions de cycloaddition [3+2] (32CA) des nitrones et les nucléobases N-vinyls fournissent une voie directe vers les nucléosides modifiés [5].

La chimie de la réaction de 32CA a beaucoup évolué lorsqu'une grande variété de dipôles-1,3 a été découverte. Un dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de « *cycloaddition dipolaire-1,3* ». Les molécules aptes à effectuer cette réaction sont les *dipôles-1,3*, l'autre réactif, *dipolarophile*, est généralement soit un alcène soit un alcyne (voir Schéma 1). Après les propositions mécanistes de Huisgen [6] et Firestone [7] faites dans les années 1960 sur une base expérimentale, plusieurs théories ont été proposées au cours du siècle dernier pour expliquer ces réactions.

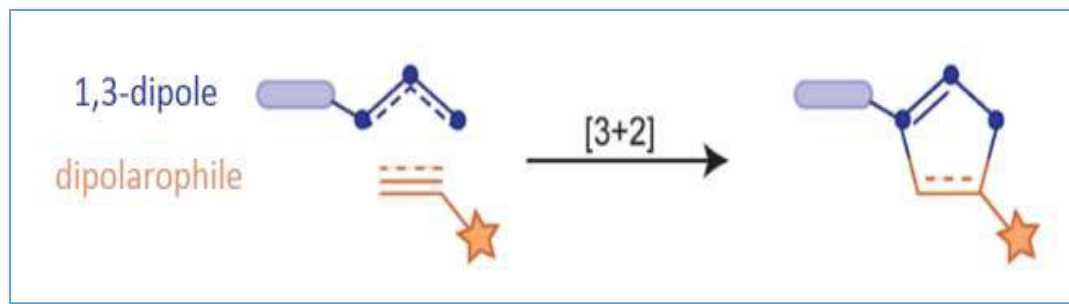


Schéma 1.

Des études récentes de la théorie de la densité électronique moléculaire « *molecular electron density theory* » (MEDT) des réactions 32CA impliquant des composants représentatifs à trois atomes TACs ont permis de caractériser au moins quatre structures électroniques différentes, caractérisés par une réactivité chimique différente (voir Schéma 2) [8].

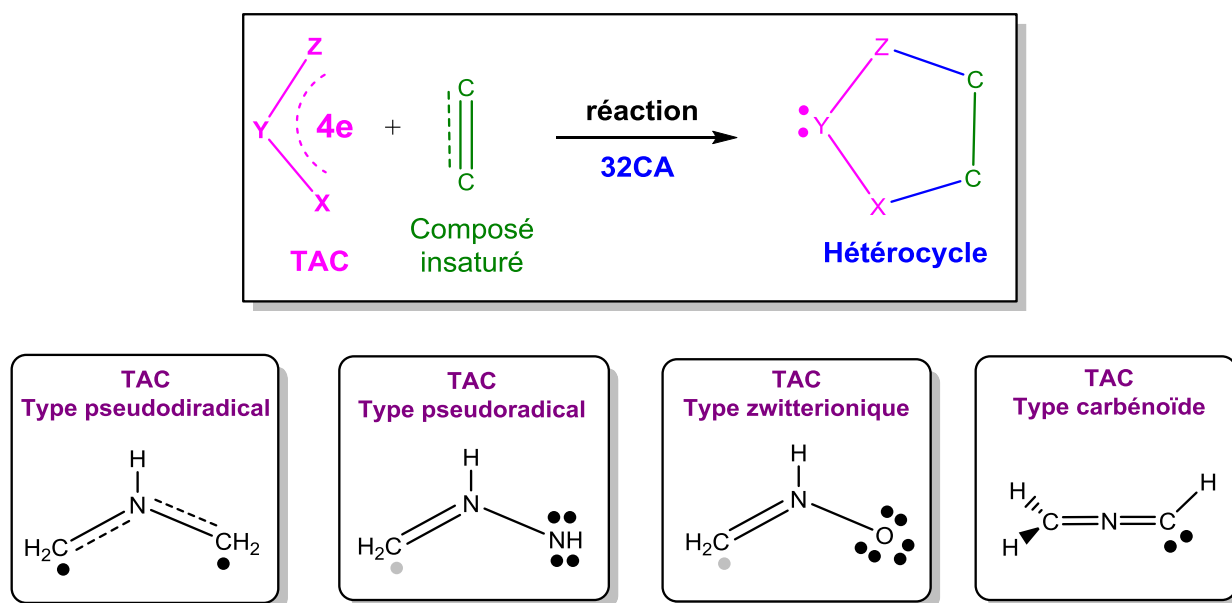


Schéma 2.

La théorie MEDT proposée par Domingo en 2016 consiste à analyser les changements de la densité électronique le long du chemin réactionnel et par conséquent la réactivité moléculaire des réactions organiques [9]. Cette théorie a été appliquée avec succès pour analyser plusieurs systèmes organiques, la majorité d'entre eux étant dédiés aux réactions de cycloaddition Diels-Alder (DA) et 32CA.

Dans ce travail, on se propose d'appliquer la théorie MEDT pour étudier la réaction 32CA d'une nitrone cyclique 1-pyrroline-1-oxyde **PO** avec le N-vinyls nucléobases **NVT** (voir Schéma 3).

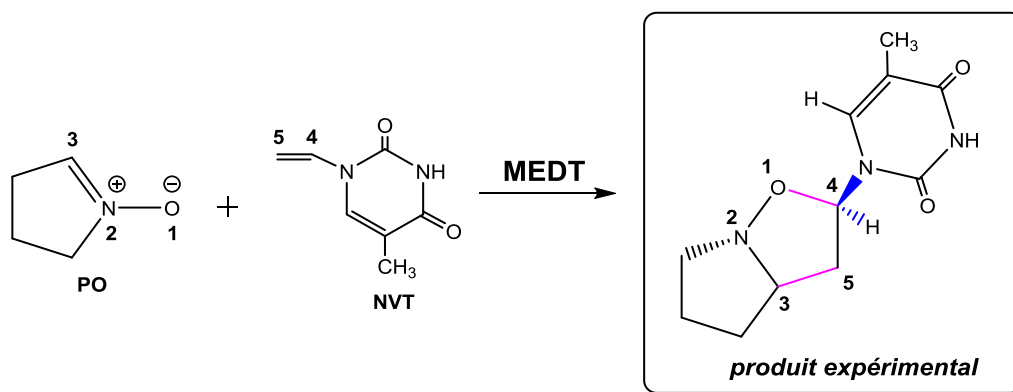


Schéma 3.

Notre objectif consiste à :

- Rationaliser la sélectivité de la réaction à savoir la régiosélectivité *ortho/meta* et la stéréosélectivité *endo/exo* en se basant sur l'analyse de la surface d'énergie en appliquant les indices CDFT « *conceptual density functional theory* ».
- Elucider le mécanisme réactionnel du chemin favorisé en appliquant deux analyses topologiques, à savoir, l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF et l'analyse topologique de la théorie de l'atome dans la molécule QTAIM en analysant les isosurfaces des interactions non-covalentes NCI « *Non-covalent interactions* ».

Le manuscrit de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

- ✚ Le premier chapitre est consacré à la présentation du principe de la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT). Une brève description de deux analyses topologiques QTAIM et ELF et l'analyse des isosurfaces des interactions non-covalentes NCI est également présentée dans ce même chapitre.
- ✚ Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté les généralités sur les nucléosides, N,O-nucléosides et les réactions de cycloaddition [3+2]. Une brève synthèse bibliographique est donnée dans ce chapitre.
- ✚ Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus pour une application concernant l'étude théorique MEDT d'une réaction 32CA.

Références :

- [1] F. Cristina, R. Alvarenga. Université Grenoble Alpes, Français. NNT : (2016) GREAV068. tel-02003332
- [2] (a) A.Hoshi, F. Kanzawa, K. Kuretani, Gann, (1972). **63**(3): 353-60.
(b) W.Nakahara, R. Tokuzen, Gann, (1972). **63**(3): 379-81.
- [3] P. Merino, Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues. John Wiley & Sons, Inc (2013). 895.
- [4] L. Brunton, R.Hilal-Dandan. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. (2007) McGraw-Hill Education.
- [5] (a) T.B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dahl, G. Dujardin (2010) *Org Prep Proced Int* 42:387–431.
(b) A. Procopio, S. Alcaro, A.D. Nino, L. Maiuolo, F. Ortuso, G. Sindona *Biorg Med Chem Lett* (2005). 15:545–550.
- [6] R. Huisgen. *Angew Chem Int Ed Engl* (1963) 2:633–45.
- [7] R. A.Firestone, *J. Org. Chem.* (1968) 33:2285-2290.
- [8] M.Gutierrez, L.R.Domingo *Eur. J. Org. Chem.* (2019), 267–282.
- [9] Luis R. Domingo *Molecules* (2016), 21 : 1319.
- [10] A.Procopio, S.Alcaro, A.D.Nino, L.Maiuolo, F.Ortuso, G.Sindona, *Biorg Med Chem Lett*, (2015), 15 :545-550.

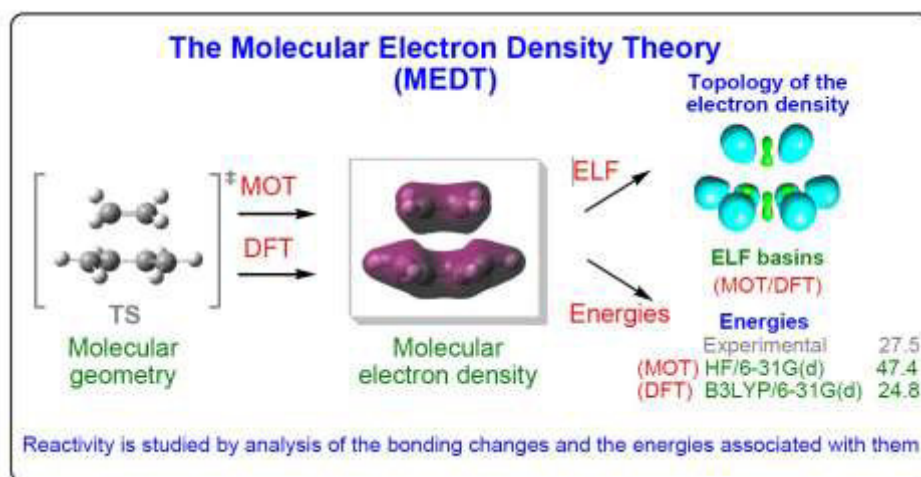
CHAPITRE I

Théorie de la densité électronique moléculaire MEDT

1. Principe de la théorie de densité électronique moléculaire MEDT

En 2016, Domingo a proposé une nouvelle théorie pour l'étude de la réactivité des réactions organiques nommée « *Molecular Electron Density Theory* » (MEDT), qui est basée sur l'idée suivante :

Si la distribution de la densité électronique à l'état fondamental est responsable des propriétés moléculaires physiques et chimiques, comme la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), la capacité à modifier la densité électronique, et non les interactions orbitales moléculaires, est responsable de la réactivité moléculaire (RSC Adv. 2014, 4, 32415). Par conséquent, la réactivité en chimie organique ne peut être caractérisée ni par une énergie statique ni par une étude géométrique des points stationnaires correspondants, y compris les structures d'état de transition, mais par une analyse rigoureuse des changements de densité électronique moléculaire le long du chemin de réaction, ainsi que des changements d'énergie nécessaires pour atteindre la géométrie de l'état de transition afin d'expliquer les énergies d'activation expérimentales.



Le principe de la théorie MEDT est de suivre la variation de la densité électronique le long du chemin réactionnel. Après avoir exploré et caractérisé la surface d'énergie potentielle (PES) associée à la réaction étudiée au moyen des méthodes DFT, la réactivité moléculaire des réactions organiques est étudiée à l'aide d'outils de chimie quantique basés sur l'analyse de la densité électronique tels que :

- L'analyse de réactivité des réactifs (molécules isolées) par les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle « CDFT » [2,3].
- L'analyse topologique de la densité électronique focalisée sur la progression des changements de liaison le long du chemin réactionnel à savoir :
 - ✓ l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF [4].
 - ✓ l'analyse topologique de la théorie de l'atome dans la molécule QTAIM [5]
- L'analyse des interactions non covalentes (NCI) [6] : analyse de la densité électronique afin de caractériser les interactions faibles déterminant la sélectivité dans les réactions organiques.

Au cours des dernières décennies, une série de fonctionnelles DFT empiriques telles que B3LYP [7,8], MPWB1K et, plus récemment, M06-2X [9] ont été utilisées pour appliquer la théorie MEDT à l'étude des réactions organiques.

2. La fonctionnelle MPWB1K

En 2004, Y. Zhao et D.G. Truhlar [10] ont montré que les méthodes MPWB1K et XB1K donnent de bons résultats pour les calculs de la thermochimie, la cinétique thermochimique, la liaison hydrogène et les interactions faibles, et révèlent d'excellentes géométries des points de selle.

En 2005, Truhlar et al. [11] ont développé de nouvelles fonctionnelles hybrides méta-échange-corrélation appliquées à la thermochimie, la cinétique thermochimique et aux interactions non liées. Après une évaluation et une comparaison des méthodes, Truhlar et al. ont tiré les principales conclusions suivantes:

- (i) Les fonctionnelles PW6B95, MPW1B95, B98, B97-1 et TPSS1KCIS donnent les meilleurs résultats pour une combinaison de thermochimie et interactions non liées.

- (ii) Les fonctionnelles PWB6K, MPWB1K, BB1K, MPW1K et MPW1B95 donnent les meilleurs résultats pour une combinaison de cinétique thermochimique et d'interactions non liées.

L'opérateur hybride de Fock-Kohn-Sham à un paramètre X pour la fonctionnelle méta hybride comme suit :

$$F = F^H + \left(\frac{X}{100}\right) F^{HFE} + \left[\left(1 - \frac{X}{100}\right)\right] (F^{SE} + F^{GCE}) + F^{cor} \quad (1)$$

avec

F^H : opérateur de Hartree [12].

F^{HFE} : opérateur d'échange de Hartree Fock [12].

X : pourcentage d'échange de Hartree Fock [12].

F^{SE} : fonctionnelle de densité locale d'échange de Dirac-Slater [13].

F^{GCE} : correction du gradient de la fonctionnelle d'échange [12].

F^{cor} : fonctionnelle de correction totale [11].

Pour la méthode MPWB1K (**M**odified **P**edrew **W**ang **B**ecke95) on utilise:

- La fonctionnelle d'échange F^{GCE} de Adamo et Barone modifiée mPW [14].
- La fonctionnelle de corrélation F^{cor} de Becke95 [15].
- Le paramètre X égale à 44 [11].

3. Indices de réactivité CDFT « *Conceptual Density Functional Theory* »

Les indices théoriques de réactivité basés sur les concepts de la fonction de la densité (DFT) sont devenus un outil puissant pour l'étude semi-quantitative de la réactivité organique. Un grand nombre d'indices de réactivité ont été proposés dans la littérature.

Dans ce travail, les indices CDFT [2,3] de réactivité globaux et locaux ont été calculés en utilisant les formules suivantes :

Indices de réactivités globaux		
potentiel chimique électronique (μ)	$\mu = (\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO})/2$	(2)
dureté globale (η)	$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}$	(3)
indice d'électrophilie globale (ω)	$\omega = \mu^2/2\eta$	(4)
indice de nucléophilie (N)	$N = \varepsilon_{HOMO}(Nu) - \varepsilon_{HOMO}(TCE)$	(5)
Indices de réactivité locaux		
Indice de Fukui électrophilique (f_k^+)	$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)]$	(6)
Indice de Fukui nucléophilique (f_k^-)	$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)]$	(7)
Indice de Parr électrophilique (P_k^+)	$P_k^+ = \rho_k^{rc}$	(8)
Indice de Parr nucléophilique (P_k^-)	$P_k^- = \rho_k^{ra}$	(9)
Électrophilie locale de Fukui (ω_k^f)	$\omega_k^f = \omega f_k^+$	(10)
Électrophilie locale de Parr (ω_k^p)	$\omega_k^p = \omega P_k^+$	(11)
Nucléophilie locale de Fukui (N_k^f)	$N_k^f = N f_k^-$	(12)
Nucléophilie locale de Parr (N_k^p)	$N_k^p = N P_k^-$	(13)

4. Transfert global de densité électronique (GEDT)

Le transfert global de densité électronique (GEDT) « *global electron density transfer* » [16] joue un rôle important dans la plupart des réactions organiques. En fait, dans les réactions de cycloaddition [3+2], le GEDT est l'une des caractéristiques les plus pertinentes de leurs états de transition (TS), et dans la plupart des cas, il est responsable de barrières énergétiques élevées.

5. Analyse topologique des fonctions locales

Une analyse topologique, consiste à partitionner l'espace moléculaire en utilisant la théorie mathématique de systèmes dynamiques gradient, appliqué à une fonction locale $V(r)$, nommée fonction « potentiel », continue et dérivable en tout point de l'espace [17]. Cette fonction « potentiel » présente des points critiques qui lui sont caractéristiques ; des attracteurs (maximums), des minimums, ou des points selles.

La représentation visuelle du champ gradient $\vec{\nabla}V(r)$ peut se faire par les lignes de champs ou trajectoires, appelées aussi chemins de gradient. Ces chemins de gradient convergent aux points critiques (r_c) de la fonction « potentiel » définis par la condition $\vec{\nabla}V(r)|_{r=r_c} = \vec{0}$ (typiquement les attracteurs du système) [17].

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

$$\vec{\nabla}V(r) \cdot \vec{n}(r) = 0 \quad (14)$$

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

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

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 V}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 V}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (15)$$

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

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

4.1 Analyse topologique de la densité électronique QTAIM

Possédant l'outil mathématique apte à fournir une partition de l'espace en bassins, il reste à déterminer la fonction pertinente en chimie à analyser. Le but est de donner des définitions qualitatives et quantitatives sur la structure électronique des molécules ou solides étudiés. L'application des principes de la topologie en chimie a été faite en premier par Richard Bader, dans sa théorie des atomes dans les molécules (QTAIM) [18]. La fonction que Bader utilise dans sa théorie est la densité électronique $\rho(r)$. Les positions nucléaires d'un système moléculaire correspondent à des maxima locaux de la distribution de charge, ces points (3,-3) nommés NCP (*Nuclear critical point*), définissent des attracteurs dans le champ de gradient de la densité, chaque attracteur étant associé à un bassin. Bader a introduit la notion de surface de flux nul (propriété générale des systèmes dynamiques gradients) pour définir les séparatrices entre les bassins atomiques, cette surface, satisfait l'équation :

$$\vec{\nabla}\rho(r) \cdot \vec{n}(r) = 0 \quad (16) \quad \text{pour } r \text{ appartenant à la surface interatomique}$$

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

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (17)$$

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

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

$$\nabla^2 \rho(r) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (18)$$

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

Tableau I.1. : Points critiques dans la théorie QTAIM [17]

Objet topologique	Signe de λ_i	$(n(\lambda_i), \sum \frac{\lambda_i}{ \lambda_i })$	Appellation
maximum local (attracteur)	-, -, -	(3, -3)	noyaux (NCP)
minimum local	+, +, +	(3, +3)	cage critical point (CCP)
point selle 1	+, +, -	(3+1)	ring critical point (RCP)
point selle 2	-, -, +	(3, -1)	bond critical point (BCP)

A titre d'exemple, la figure (I.6), représente le champ de vecteur $\vec{\nabla} \rho(r)$, dans le plan moléculaire de la molécule ClF_3 . Dans cette représentation, les trajectoires en rouge se terminent au voisinage de l'attracteur (noyau). Il y a en tout quatre bassins distincts :

- ✓ Trois bassins atomiques des atomes de fluor
- ✓ Un bassin pour l'atome de chlore, les lignes en noir représentent l'intersection des trois séparatrices avec le plan moléculaire.

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

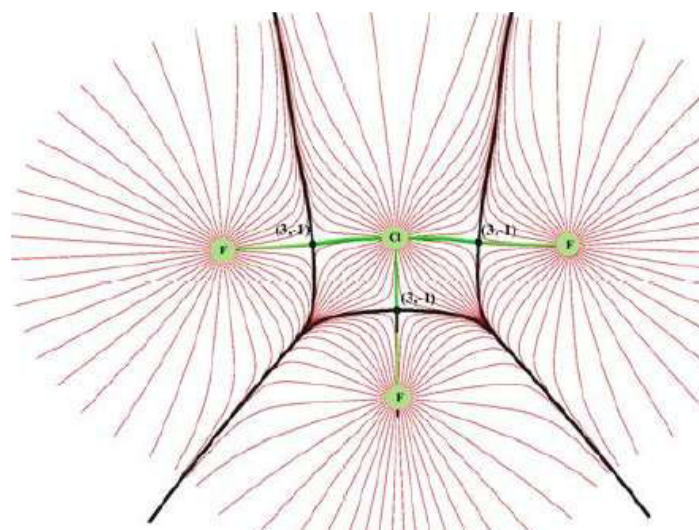


Figure I.1 : Bassins atomiques de ClF₃ calculés au niveau B3LYP/aug-ccpVTZ [17]

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

L'introduction du concept de chemin de liaison permet de définir la structure moléculaire en terme de connexions entre atomes, la représentation graphique des chemins de liaison et des points critiques de liaison forme le graphe moléculaire (figure I.7), ce dernier constitue une définition non-ambigüe de la structure moléculaire et peut être alors utilisé pour suivre les changements structuraux le long d'un chemin réactionnel. Formellement, ces chemins ne peuvent cependant pas être assimilés à la liaison chimique entre les atomes [19].



Figure I.2. Graphe moléculaire de l'aniline : Chemin de liaison en blanc, points critiques de liaison en jaune, et les attracteurs en violet, calculé au niveau MP2/aug-ccpVTZ [17]

4.1.1 La densité électronique au point critique de liaison (3,-1) ρ_{BCP}

Les interactions entre atomes liés peuvent être caractérisées et classées en fonction des propriétés de la densité électronique au point critique de liaison (BCP) et de la densité d'énergie au point critique de liaison (BCP) (dans ce travail, nous n'avons pas calculé cet indice). La valeur de la densité électronique au point critique de liaison, notée ρ_{BCP} , est connectée à l'ordre de liaison [20] qui reflète la force de liaison. En général,

- ρ_{BCP} est supérieur à 0.20 ua dans le cas d'une liaison à électrons partagés
- ρ_{BCP} inférieur à 0.10 ua dans le cas d'une interaction sans partage d'électrons (liaison ionique, Van der Waals, etc).

Il a été montré que ρ_{BCP} est fortement corrélée à l'énergie de liaison dans plusieurs types d'interactions [21].

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

La théorie QTAIM, fournit non seulement une méthode pour définir et identifier les liaisons, mais permet également de caractériser et de catégoriser les liaisons, la propriété que Bader a examinée pour cet effet est le laplacien de la densité électronique au point critique de liaison [22]. Le laplacien de la densité au BCP $\nabla^2\rho_{BCP}(r)$ est la trace de la matrice hessienne (courbures de la densité) .

Nous rappelons que le hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive et deux valeurs propres négatives, la première (λ_3 par convention) est associée à une direction le long du chemin de liaison, les deux autres, λ_1 et λ_2 , négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 et λ_3 , le laplacien au BCP peut être soit positif ou négatif.

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

Tableau I.2. Descripteurs QTAIM au point critique (3,-1) BCP [17]

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

4.2 Analyse topologique de la fonction ELF

L'analyse topologique de la fonction ELF proposée par Silvi et Savin [23], permet une partition de l'espace moléculaire non pas en bassin atomique comme dans la théorie de Bader, ou en régions de concentration de charge, mais en bassins de localisation électronique au sein desquels l'excès d'énergie cinétique dû à la répulsion de Pauli est minimum. La position spatiale de ces attracteurs permet de différencier les bassins de cœur et les bassins de valence. Les bassins de cœur sont localisés autour des noyaux (sauf pour l'hydrogène) et sont notés $C(A)$, où A représente le symbole de l'atome. Les bassins de valence quant à eux, sont classés en fonction de leur connectivité avec les bassins de cœur. Cela définit l'ordre synaptique [23] (voir tableau I.3).

Tableau I.3. Classification des bassins de valence 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 N_2 qui possède cinq bassins répartis de la manière suivante :

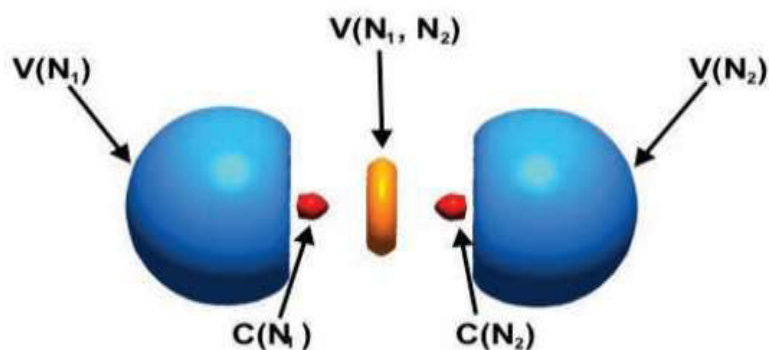


Figure I.3. Domaine de localisation de la molécule N_2

4.2.1 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, un 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.

5. Analyse NCI

Les interactions chimiques entre une protéine et un médicament, ou un catalyseur et son substrat, l'auto-assemblage de nanomatériaux [24, 25], certaines réactions chimiques [26, 27] sont dominées par des interactions non covalentes. Cette classe d'interactions couvre une large gamme d'énergies de liaison, et englobe les liaisons hydrogène, les interactions dipôle-dipôle et la dispersion de London [28] ainsi que des interactions plus récentes telles que les liaisons halogène, les interactions $CH \cdots \pi$ et $\pi \cdots \pi$. Les interactions répulsives, également appelées collisions stériques, ne doivent pas non plus être négligées.

L'indice d'interaction non covalente (NCI) est un nouvel outil topologique qui a récemment été ajouté à l'arsenal du chimiste théoricien [29]. NCI comble une lacune qui existait dans les méthodes topologiques pour la visualisation des interactions non covalentes.

Basé sur la densité électronique et ses dérivées, il est capable de révéler des interactions aussi bien attractives que répulsives sous la forme d'isosurfaces, dont le code couleur révèle la nature de l'interaction.

En 2015, C. Narth et al. [29] de l'université de Paris publient une excellente *revue* qui s'intitule : « *A complete NCI perspective: from new bonds to reactivity* ». Dans ce travail, les chercheurs ont donné les principales caractéristiques du NCI, ses similitudes et différences avec les approches précédentes. La visualisation de nouveaux types d'interaction était leur principal objectif. Étant basé sur la densité électronique, le NCI est non seulement très stable en ce qui concerne la méthode de calcul, mais il est également un outil approprié pour détecter de nouveaux mécanismes de liaison, puisque tous ces mécanismes devraient avoir un effet détectable sur la densité électronique. Enfin, C. Narth et al. [29] ont montré comment cet outil peut être utilisé pour comprendre les changements chimiques le long d'un processus d'une réaction chimique.

Si les méthodes topologiques précédentes (ELF et QTAIM) tentaient de rationaliser les structures moléculaires en interaction en étudiant les zones de forte densité électronique, la méthode NCI ("Non-Covalent Interaction") s'intéresse quant à elle aux interactions faibles ou non covalentes, c'est-à-dire aux zones de faible densité [30].

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

$$s(\rho) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (19)$$

La méthode NCI se base essentiellement sur la visualisation de ces endroits de l'espace où le gradient réduit (ρ) est proche de zéro. Alors que QTAIM se concentre sur les points critiques de la densité où le gradient disparaît (par exemple dans les points critiques), la NCI généralise le concept et se concentre sur les endroits où le gradient de densité réduit est faible,

c'est-à-dire des régions d'espace autour de ces points. Insister sur les surfaces d'espace sur lesquelles le gradient réduit prend une valeur définie, choisie pour être proche de zéro.

Ces isosurfaces à gradient réduit, sont appelées isosurfaces NCI, se caractérisent également par des valeurs de densité bien définies, car le gradient reste faible le long de chacun d'eux. Les isosurfaces du NCI entourent réellement les points critiques de QTAIM lorsqu'ils existent. Cependant, l'intérêt des isosurfaces du NCI est de rester définies, même lorsqu'aucun point critique BCP n'est trouvé, ce qui permet d'analyser tous les types d'interactions intramoléculaires, y compris celles qui sont manquées dans le cadre QTAIM [31].

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

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

Une intensité marquée des isosurfaces rouge et bleue (à savoir une couleur plus foncée) est associée à une densité locale plus élevée et donc à une interaction plus forte.

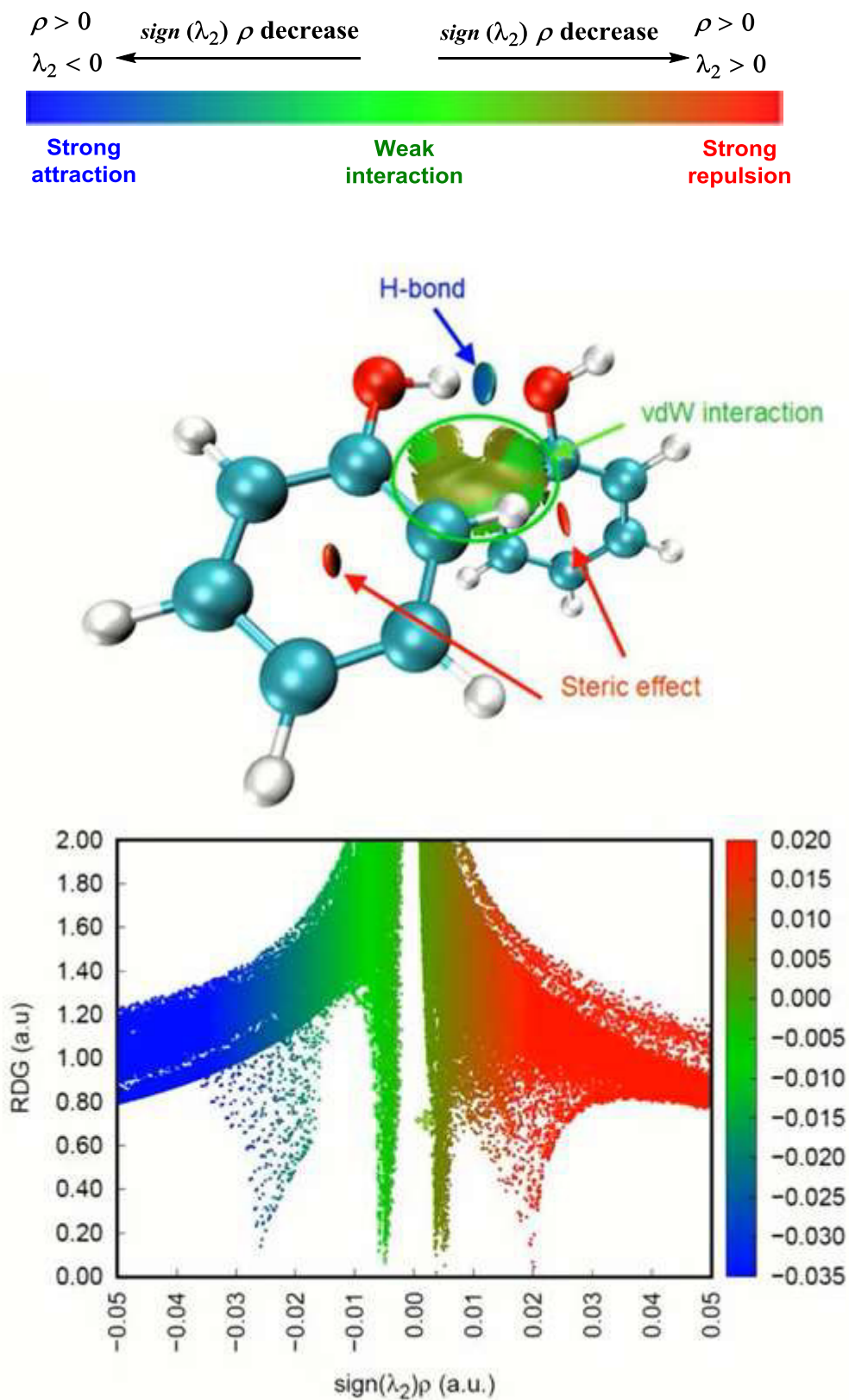


Figure I.4. Représentation 3D des isosurfaces du NCI et le graphe correspondant 2D $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ coloré pour un dimer phénol-phénol

Références du chapitre 1

- [1] R. L. Domingo *Molecules* (2016) 21:1319-2.
- [2] (a) P. Geerlings, F.D. Proft, W. Langenaeker. *Conceptual Density Functional Theory* 82.
 (b) R.G. Parr, R.G. Pearson. *J Am Chem Soc* (1983)105:7512–6.
 (c) R.G. Parr, W. Yang. *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, Oxford (1989) 4:70–86.
- [3] (a) L. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez. *Molecules* (2016) 21:748.
 (b) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras. *Tetrahedron* (2002) 58:4417–23.
 (c) L.R. Domingo, P. Perez. The nucleophilicity N index in organic chemistry. *Org. Biomol Chem.* (2011), 8.
- [4] A. D. Becke, K.E. Edgecombe. *The Journal of Chemical Physics* (1990) 92:5397–403.
- [5] (a) R.F.W. Bader. Clarendon Press, USA. (1994).
 (b) R.F.W. Bader, H. Essén. *J Chem Phys* (1984) 80:1943–1960.
- [6] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, A.W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* (2010) 132:6498–6506.
- [7] A. D. Becke. *J. Chem. Phys.* (1993) 98: 5648–5652.
- [8] C. Lee, W. Yang, R.G Parr. *Phys. Rev. B* (1988) 37:785–789.
- [9] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* (2008) 120:215–241.
- [10] Y. Zhao, G.D. Truhlar. *J. Phys. Chem. A* (2004) 108:6908–6918.
- [11] Y. Zhao and G. Donald, Truhlar *J. Phys. Chem. A* (2005). 109:5656-5667.
- [12] (a) A. D. J. Becke, *Chem. Phys.*(1996). 104: 1040.
 (b) B. J. Lynch, P. L. Fast, M. Harris, D. G. J. Truhlar, *Phys. Chem. A* (2000) 104: 4811.
- [13] (a) P. A. Dirac, M. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* (1930) 26:376.
 (b) J. C. Slater, *Quantum Theory of Matter*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, (1968).
- [14] C. Adamo, V. J. Barone, *Chem. Phys.* (1998) 108: 664.
- [15] A. D. J. Becke, *Chem. Phys.*(1996) 104: 1040.
- [16] (a) L. R. Domingo, *RSC Adv.*(2014). 4: 32415–32428.
 (b) L. R. Domingo, M. Rios-Gutierrez, P. Perez, *Tetrahedron* (2017). 73 : 1718–1724.
- [17] M. Amaouch, Thèse de doctorat « Applications des approches topologiques ELF et QTAIM dans un contexte quasirelativiste à 2 composantes », Université Pierre et Marie Curie, Paris, 2016.
- [18] R. F. Bader. *International series of monographs on chemistry* (1990) 22.
- [19] R. F. Bader. *The Journal of Physical Chemistry A.* (2009) 113: 10391-10396.

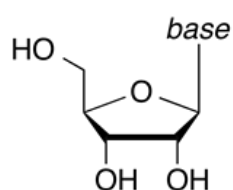
- [20] (a) R. Bader et al. *Journal of the American Chemical Society*. (1983) 105: 5061-5068.
(b) D. Cremer, E. Kraka. *Croat. Chem. Acta*. (1984) 57 : 1259-1281.
- [21] (a) R. J. Boyd et S. C. Choi. *Chemical physics letters*. (1986) 129 : 62-65.
(b) M. T. Carroll et R. F. Bader. *Molecular Physics*. (1988) 65 : 695-722.
(c) M. Domagala et S. J. Grabowski. *The Journal of Physical Chemistry A* (2005) 109: 5683-5688.
- [22] R. Bader, P. MacDougall, C. Lau. *Journal of the American Chemical Society*. (1984) 106 : 1594-1605.
- [23] A. Savin, B. Silvi et F. Coionna. *Canadian journal of chemistry*. (1996) 74:1088-1096.
- [24] H. Fenniri, M. Packiarajan, K. L. Vidale, D. M. Sherman, K. Hallenga, K. V. Wood, J. G. Stowell. *J. Am. Chem. Soc.* (2001) 123:3854-55.
- [25] P. Kruse, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, R. A. Wolkow. *Nano Lett.* (2002) 2:807-810.
- [26] S. S. Sheiko, F. C. Sun, A. Randall, D. Shirvanyants, M. Rubinstein, H. Lee, K. Matyjaszewski, *Nature* (2006) 440:191-194.
- [27] G. A. DiLabio, P. G. Piva, P. Kruse, R. A. Wolkow, *J. Am. Chem. Soc.* (2004) 126:16048-50.
- [28] P. A. Kollman. Noncovalent interactions *Chem. Rev.* (1977) 10:365-371.
- [29] C. Narth, Z. Maroun, R. A. Boto, R. Chaudret, M. L. Bonnet, et al.. "A complete NCI perspective: from new bonds to reactivity. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01224203>.
- [30] L. I. Karaouzene, Thèse de doctorat « Etude ab initio des Propriétés Physiques des Semiconducteurs à Base de Nitrure à Hétérointerfaces » Université Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, 2018.
- [31] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. T. Yang, *Journal of the American Chemical Society*. (2010) 132:6498–6506.

CHAPITRE II

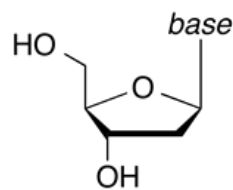
Généralités sur la cycloaddition [3+2]

1. Nucléoside et Cyclonucléosides

Les nucléosides sont des glycosylamines constituées d'une base nucléique liée à l'atome de carbone anomérique d'un résidu de pentose, généralement du ribose (ribonucléoside) ou du désoxyribose (désoxyribonucléoside), par une liaison glycosidique depuis l'atome d'azote N1 d'une pyrimidine ou l'atome N9 d'une purine (Schéma 1) [1]. L'adénosine, la cytosine, la guanosine, l'inosine, la thymidine et l'uridine sont des nucléosides parmi les plus courants en biochimie.



ribonucléoside



désoxyribonucléoside

Bases nucléiques (bases azotées):

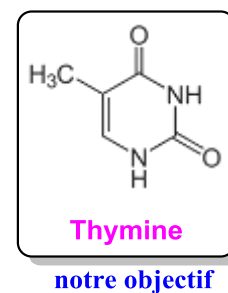
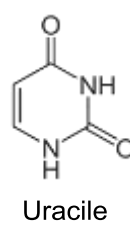
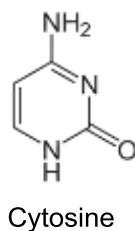
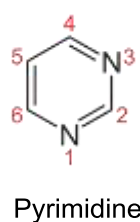
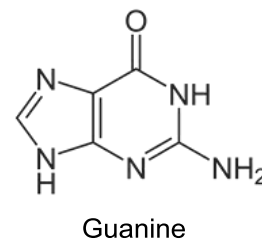
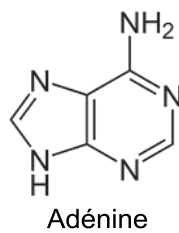
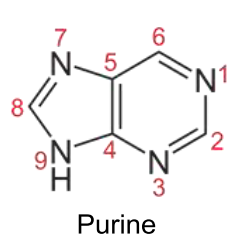


Figure II.1. : Structure des nucléosides.

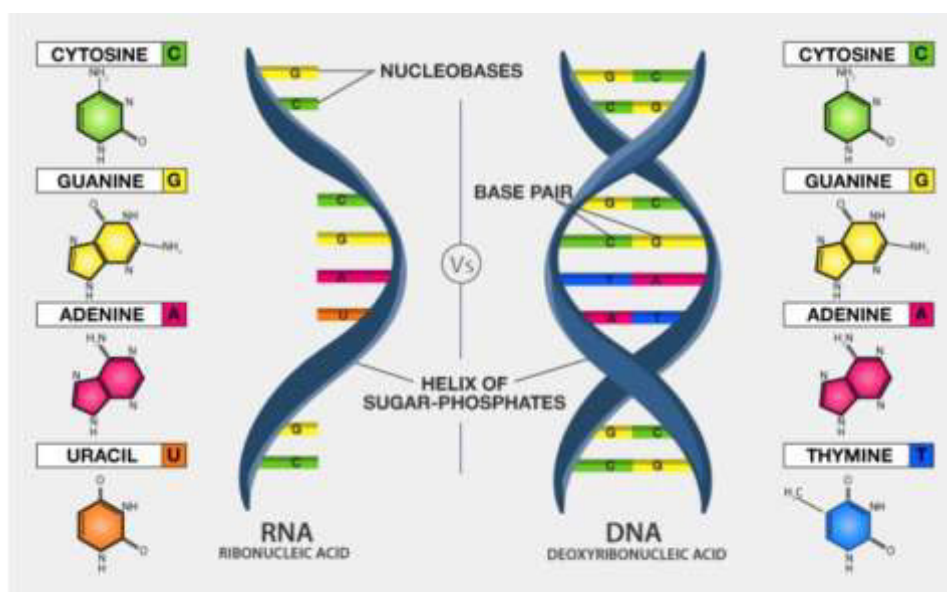


Figure II.2. Structure de l'ADN et l'ARN.

Les nucléosides sont impliqués dans tous les aspects de la vie cellulaire : la régulation métabolique, la catalyse, l'approvisionnement énergétique et le stockage de l'information génétique [2]. L'étude de l'activité biologique des nucléosides est un domaine de recherche fondamentale depuis les années 1940. Le vaste et important rôle conféré à la chimie de cette classe de composés en fait un important sujet de recherche en chimie bio-organique et médicinale [2].

Les cyclonucléosides sont définis comme des analogues de nucléosides naturels avec une seconde liaison covalente entre le nucléoside et le sucre [3]. Ils diffèrent des nucléosides classiques par une structure plus rigide, qui peut entraîner une meilleure interaction de la molécule avec la cible, ce qui est important dans la conception de nouveaux composés bioactifs.

2. Synthèse des analogues de nucléoside et Cyclonucléosides

Au cours des deux dernières décennies du XXe siècle, il a été clair que la synthèse des analogues de nucléosides est une des clés pour comprendre les fonctions et mécanismes cellulaires impliqués dans un grand nombre de maladies. Les nucléosides modifiés ont révélé leur utilité en tant qu'outils thérapeutiques. Les recherches ont abouti à plusieurs succès thérapeutiques comme des médicaments antiviraux, anti-cancéreux et d'autres composés

utilisés comme des outils de diagnostic, bien qu'ils provoquent souvent des effets indésirables importants [4].

Ce fût seulement dans les années soixante que la synthèse des cyclonucléosides a été développée à la suite des premiers travaux de Todd *et al.*[5] et du groupe de Ikehara[6]. Todd *et al.*[5] ont synthétisé le premier cyclonucléoside (Figure II.3.), un sel cyclique dérivé de l'adénosine. Depuis, la diversité structurale de ces espèces a beaucoup évolué. Ils peuvent différer au niveau de la position et du type d'hétéroatome utilisé pour fermer le nouveau cycle (N, O, S ou C). Les cyclonucléosides étaient classés comme un groupe de composés non naturels jusqu'en 2005[7], ce qui a changé après la découverte du premier cyclonucléoside isolé à partir de l'éponge marine *Eryus*[8] (Figure 28).

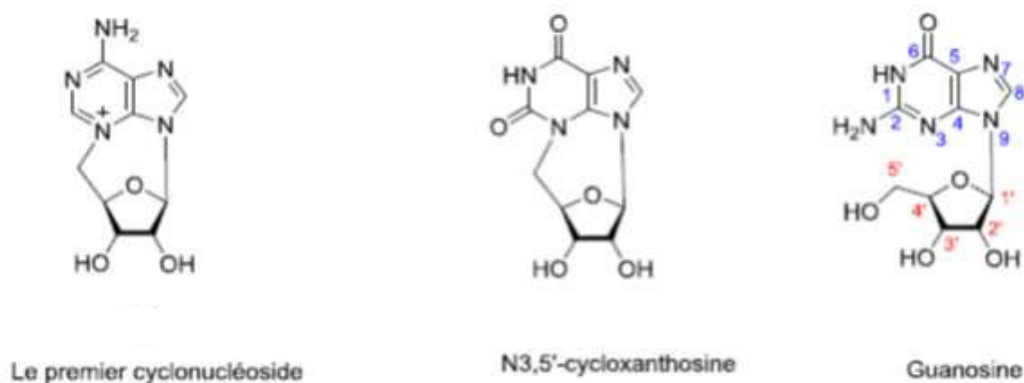


Figure II. 3. Structures du premier cyclonucléoside synthétisé, du premier cyclonucléoside naturel découvert et la structure numérote de la guanosine.

En raison de l'implication importante des nucléosides naturels, la synthèse des analogues de nucléosides modifiés ont été conçus par des chimistes pour agir sur les chaînes d'ADN et d'ARN afin d'obtenir des résultats biologiques intéressantes [9]. L'une de ces stratégies consiste à remplacer la partie glucidique du nucléoside naturel par un noyau isoxazolidine (Figure II.4.) [10-12].

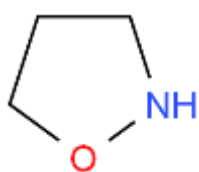


Figure II.4. structure d'isoxazolidine.

Comme stratégie modèle de synthèse, les réactions de cycloaddition [3 + 2] (32CA) des nitrones 1 et des nucléobases N-vinylques 2 et 3 (Figure II.5) fournissent une voie directe vers ces nucléosides modifiés [13].

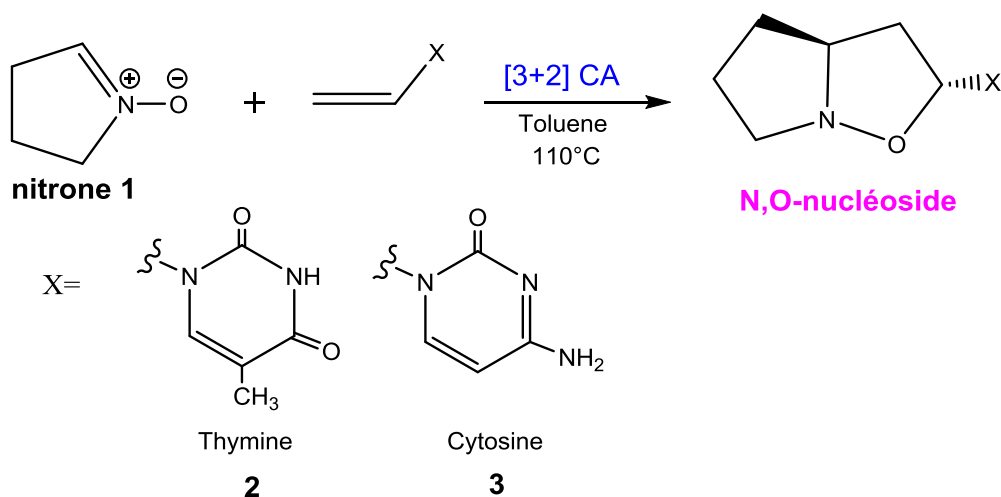


Figure II.5. La réaction 32CA entre une nitron cyclique 1-pyrroline-1-oxyde **1** avec des nucléobases N-vinylthimine **2** et N-vinylcytosine **3**

3. Réactions de cycloaddition [3+2] dans la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons

Les réactions de cycloaddition [3+2] (32CA) consistent en l'ajout d'un système de liaisons multiples à un TAC (Three-Atom-Components), qui est une espèce neutre dont la structure centrale est constituée de trois noyaux adjacents partageant une densité électronique de 4e (voir Figure II.6). Les TACs peuvent être classés géométriquement en deux catégories : structures A-TAC et P-TAC ; alors que les A-TAC sont courbés, les P-TAC ont une structure linéaire [15] (voir figure II.6).

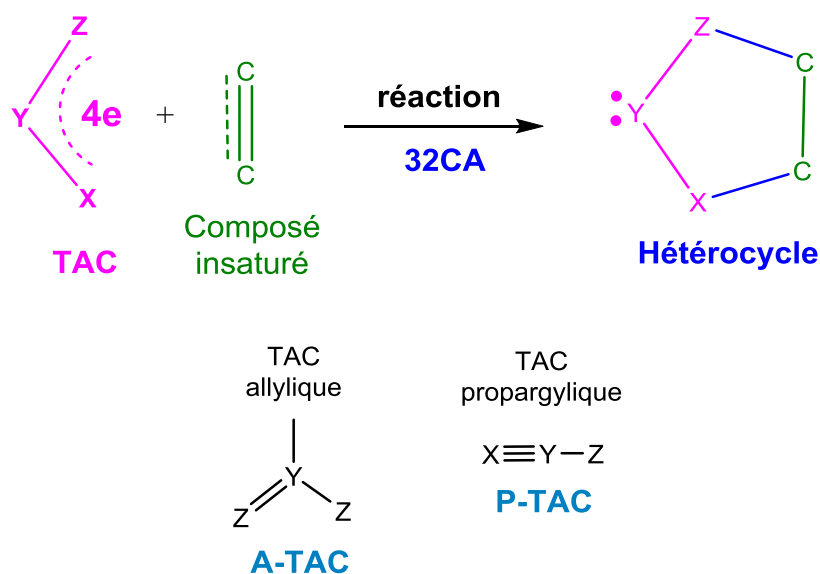


Figure II.6. Construction de composés hétérocycliques à cinq chaînons par une réaction 32CA et classification géométrique des TAC.

Le travail considérable et les efforts déployés par Huisgen et ses collaborateurs ont conduit au développement rapide de ces réactions qui lui a valu le nom de "père" des "cycloadditions dipolaires-1,3", dans lesquelles une molécule formellement zwitterionique (le "dipôle-1,3") subit une "addition 1,3" d'un système insaturé (le "dipolarophile") [16]. Il convient de mentionner, cependant, que le concept de "cycloaddition dipolaire-1,3" a été suggéré pour la première fois en 1938 par Smith [17].

3.1 Aspects mécanistiques des réactions 32CA proposés Huisgen et Firestone

En 1960, Huisgen[18] et Firestone[19] ont proposés différents mécanismes pour les réactions de cycloaddition 32 CA des TACs. Les figures 7 et 8 présentent les différents mécanismes des réactions 32 CA proposés par Huisgen et Firestone, respectivement.

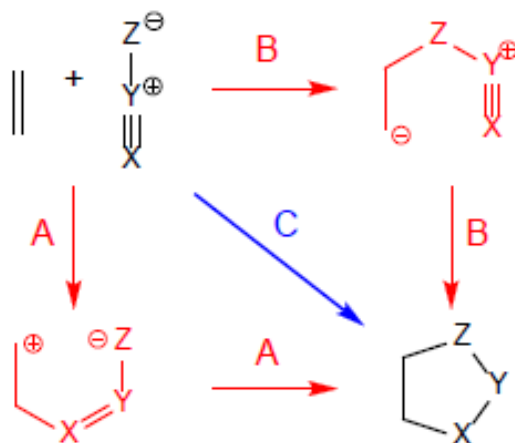


Figure II.7. Les trois mécanismes proposés par Huisgen.

D'une autre part, en 1968, Firestone a proposé un mécanisme successif en deux étapes via la formation d'un intermédiaire diradical [19](voir la figure II.8).

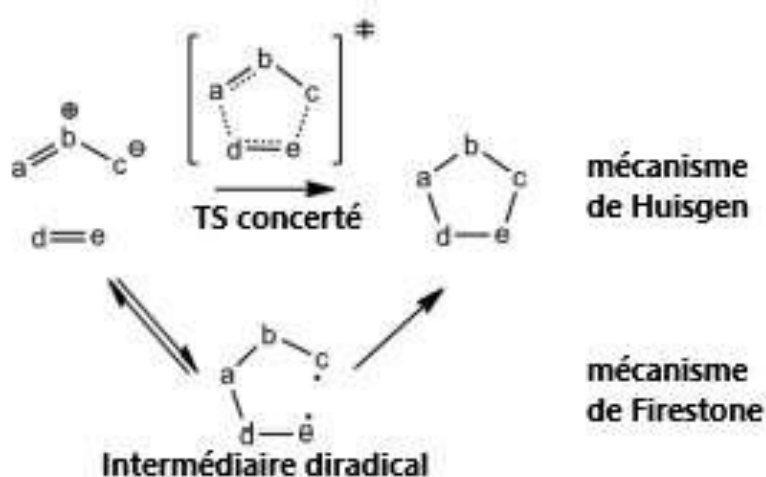


Figure II.8. Les deux mécanismes proposés par Huisgen et Firestone.

Néanmoins, deux cas de figure peuvent se présenter en général :

1. Le mécanisme correspondant à une réaction à quatre centres. C'est le cas d'une cycloaddition concertée synchrone (même vitesse).
2. Le mécanisme correspondant à une réaction à deux centres suivie d'une fermeture de cycle. Trois possibilités peuvent se présenter :

Tableau II.1. AC constitués de de carbone, d'azote et d'oxygène

P-TACs		
		Formule
I	Nitrile ylides (NY)	$RC-N-CR_2$
II	Nitrile imines (NI)	$RC-N-NR$
III	Nitrile oxides (NO)	$RC-N-O$
IV	Diazoalkanes (Da)	$N-N-CR_2$
V	Azides	$N-N-NR$
VI	Nitrous oxide	N_2O
A-TACs		
		Formule
VII	Azomethine ylides (AY)	$R_2C-NR-CR_2$
VIII	Azomethine imines (AI)	$R_2C-NR-NR$
IX	Nitrones (Ni)	$R_2C-NR-O$
X	Azimines	$RN-NR-NR$
XI	Azoxy compounds	$RN-NR-O$
XII	Nitro compounds	RNO_2
XIII	Carbonyl ylides (CY)	$R_2C-O-CR_2$
XIV	Carbonyl imines (CI)	$R_2C-O-NR$
XV	Carbonyl oxides (CO)	R_2C-O-O
XVI	Nitrosimines	$RN-O-NR$
XVII	Nitrosoxides	$RN-O-O$
XVIII	Ozone	O_3

3.3 Etudes mécanistes théorique basés sur la théorie MEDT des réactions 32CA

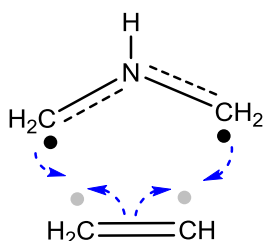
En 2019, Domingo et ces collaborateurs ont réalisé une étude MEDT (théorie de la densité électronique moléculaire) des réactions de cycloaddition [3+2] en utilisant les composés à trois atomes TACs représentatifs ce qui a permis de caractériser au moins quatre types de mécanisme réactionnels [21]. Cette étude a permis une compréhension moderne et solide de ces réactions organiques pertinentes basées sur l'analyse de la densité électronique.

Une très bonne corrélation entre la structure électronique des TACs et leur réactivité est établie (voir figure II.10) [21]. Ainsi, en fonction de la structure électronique des TACs ; pseudo-diradicaux, pseudoradicaux, zwitterioniques et carbénoïdes, les réactions 32CA ont été classées en quatre types de mécanismes de la réaction 32CA non polaire à savoir :

- Mécanisme de type pseudodiradical **pdr**
- Mécanisme de type pseudomonoradical **pmr**
- Mécanisme de type zwitterionique **zw**
- Mécanisme de type carbénoïde **cb**

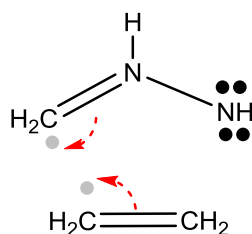
Mode 1. Formation de liaison partagée

Type pseudodiradical



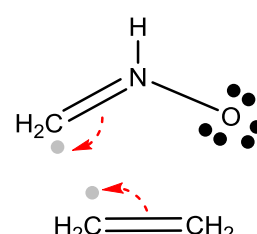
Type **prd**

Type pseudoradical



Type **pmr**

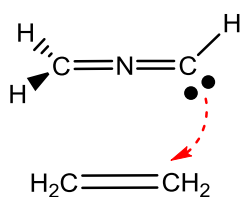
Type zwitterionique



Type **zw**

Mode 2. Formation de liaison par donation

Type carbénoïde



Type **cb**

Figure II.10. Formation des nouvelles liaisons simples le long des quatre types de mécanismes pour les réactions 32CA non polaires.

La figure II.11 illustre quatre structures des TACs (ylure d'azomethine, imine d'azomethine, nitron et ylure de nitrile) et leurs réactivités dans les réactions 32CA. Les énergies d'activation en phase gazeuse au niveau de calcul MPWB1K/6-311G(d) des réactions 32CA non polaires entre les quatre TAC les plus simples et l'éthylène sont données en kcal/mol[21].

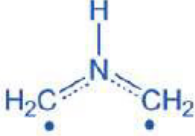
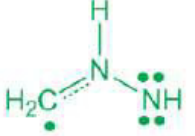
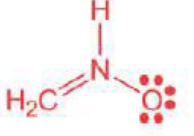
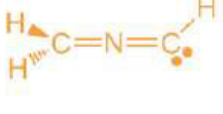
			
Azomethine ylide	Azomethine imine	Nitron	Nitrile ylide
Structure			
<i>pseudodiradical</i>	<i>pseudoradical</i>	<i>zwitterionic</i>	<i>carbenoid</i>
Reactivity			
<i>pdr-type</i>	<i>pmr-type</i>	<i>zw-type</i>	<i>cb-type</i>
1.0 kcal/mol	7.7 kcal/mol	13.4 kcal/mol	7.8 kcal/mol

Figure II.11.

Dimingo et al. [21] ont remarqué que la réactivité des TACs diminue dans l'ordre : pseudodiradical > pseudoradical \approx carbénoïde > zwitterionique, de telle manière que si les réactions 32CA de type pdr se produisent facilement à travers les premiers états de transition TS, les réactions 32CA de type zw exigent des activations nucléophiles/électrophiles adéquates qui doivent avoir lieu. On note bien que même la substitution par des groupements électro-donneurs/électro-accepteurs puisse modifier la structure électronique des TACs la réactivité est généralement maintenue.

4. Étude DFT et MEDT des réactions 32CA de quelques articles publiés :

On se propose dans cette partie de présenter quatre articles publiés au cours de ces dernières années sur l'étude DFT et MEDT des réactions de cycloaddition [3+2].

4.1 Article 1 :

En 2015, dans un article intitulé « *A DFT study of the role of the Lewis acid catalysts in the [3+2] cycloaddition reaction of the electrophilic nitrono isomer of methyl glyoxylate oxime with nucleophilic cyclopentene* » Khoreifet al.[22] ont étudié théoriquement la réaction 32CA entre la nitrono C-méthoxycarbone (2) et le cyclopentène au niveau de calcul DFT/MPWB1K/6-31G(d) en présence des catalyseurs BF₃ et cation de Lithium.

An absence du catalyseur :

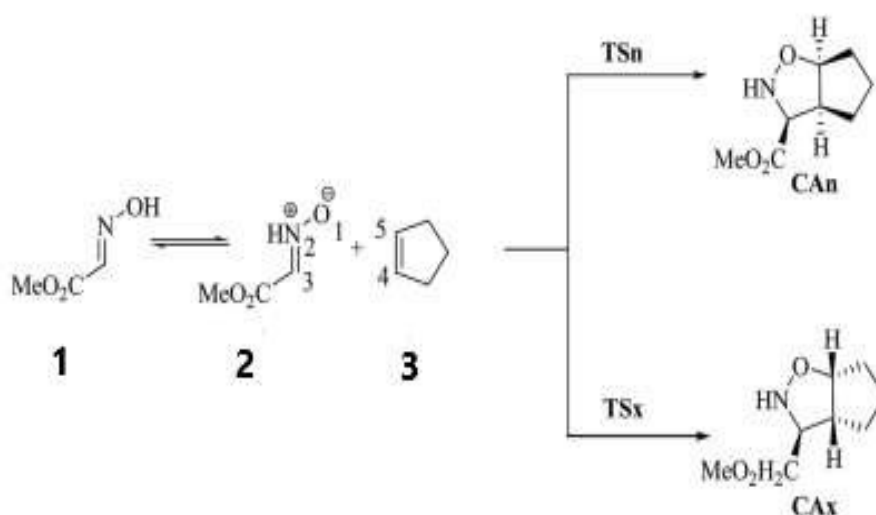


Figure II.12. : Deux modes de cyclisation de la réaction 32CA entre le TAC 2 et cyclopentène

3.

Tableau II.2. Énergies d'activation en Kcal/mol de la réaction 32CA entre le TAC 2 et cyclopentène 3 en phase gaz et dans DCM.

	ΔE gas phase	ΔE DCM
TSn	15.3	16.7
TSx	11.2	12.7
CAn	-38.0	-36.5
CAX	-39.7	-38.3

En présence du catalyseur BF₃:

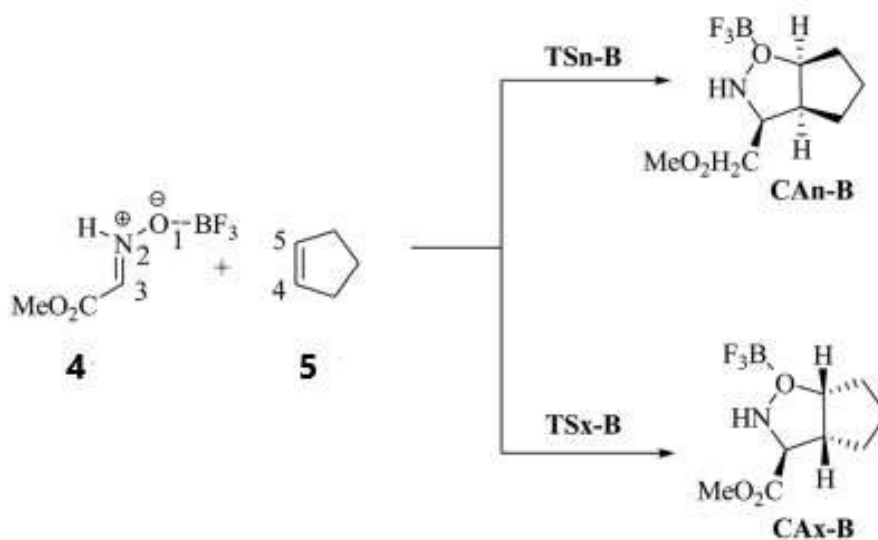


Figure II.13. Deux modes de cyclisation de la réaction 32CA entre le TAC 4 catalysé par BF₃ et cyclopentène 3.

Tableau II.3. Énergies d'activation en Kcal/mol de la réaction 32CA entre le TAC-BH₃ 4 et cyclopentène 3 en phase gaz et dans DCM.

	ΔE gas phase	ΔE DCM
TSn-B	10.5	11.5
TSx-B	2.9	5.7
CAn-B	-37.0	-31.3
CAX-B	-34.7	-30.3

En présence de cation Li-Cl :

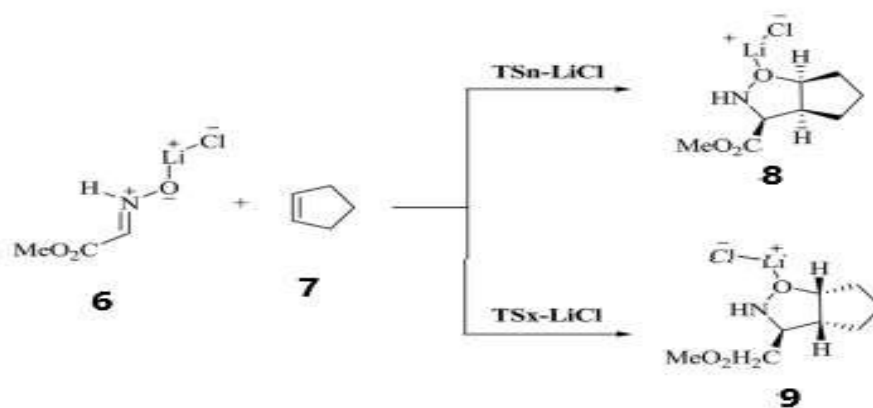


Figure II.14. Deux modes de cyclisation de la réaction 32CA entre le TAC 4 catalysé par Li-Cl et cyclopentène.

En présence de cation $\text{Li}(\text{OMe}_2)_3$:

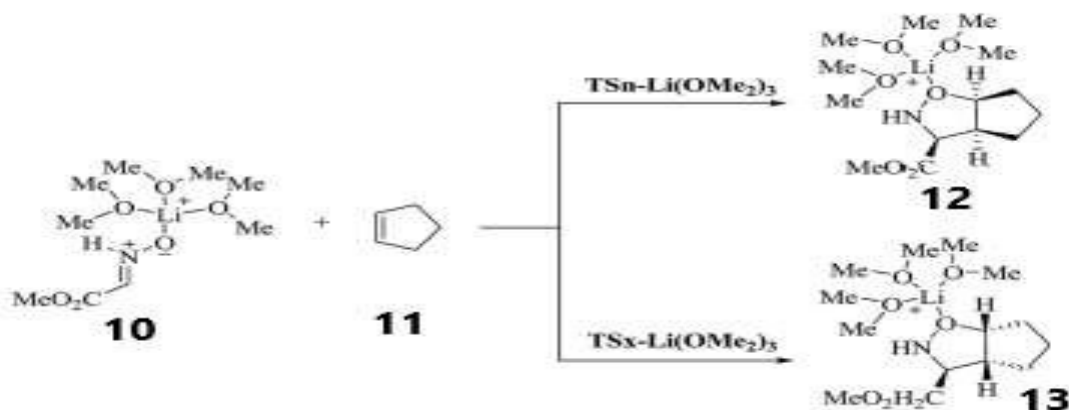


Figure II.15. Deux modes de cyclisation de la réaction 32CA entre le TAC- $\text{Li}(\text{OMe}_2)_3$ et cyclopentène.

Tableau II.4. Énergies d'activation en Kcal/mol de la réaction 32CA entre le TAC- $\text{Li}(\text{OMe}_2)_3$ et cyclopentène 3 en phase gaz et dans DCM.

	ΔE gas phase	ΔE DCM
TSx-LiCl	10.0	13.3
9	-42.9	-39.7
TSx-Li(OMe ₂) ₃	10.8	14.3
13	-40.8	-37.4

L'analyse des tableaux II.1,2 et 3 montre que la coordination du catalyseur BF_3 à l'atome d'oxygène de la nitroène TAC accélère la réaction 32CA avec l'augmentation du caractère polaire. La coordination du cation lithium à l'atome d'oxygène de la nitroène n'apporte aucun changement appréciable, cette analyse suggère que le cation lithium n'est pas un métal efficace pour catalyser les réactions 32CA.

4.2 Article 2 :

En 2016, dans un article intitulé « *A DFT study of the mechanism and selectivities of the [3+2] cycloaddition reaction between 3-(benzylideneamino)oxindole and trans-β-nitrostyrene* », Sobhi et al[23] ont mené une étude mécanistique et prédiction de la régio-, et stéréosélectivité d'une réaction 32 CA entre le TAC ylure d'azométhine 3-(benzylideneamino)oxindole (1) et l'alcène trans-β-nitrostyrene (2) en utilisant deux niveau de calcul B3LYP et ωB97XD avec la base standard 6-31G(d), en phase gaz et dans chloroforme. Les chercheurs ont appliqué les concepts DFT des indices de réactivités CDFT pour assurer la régiosélectivité expérimental et l'analyse NCI pour prédire les interactions qui stabilise le système.

Figure II.16. Quatre modes de cyclisation de la réaction 32CA entre le TAC 1 et l'alcène 2.

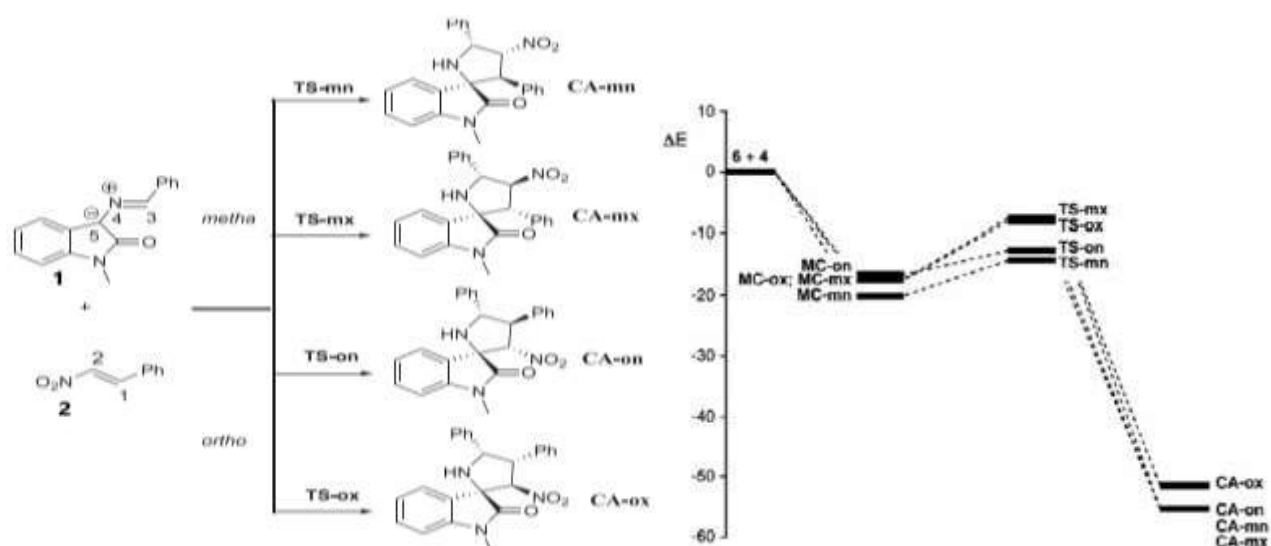


Tableau II.5. Le potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N , en eV, des réactifs (1) et (2).

	μ	η	ω	N
1	-3.29	2.56	2.11	4.55
2	-4.79	4.31	2.66	2.17

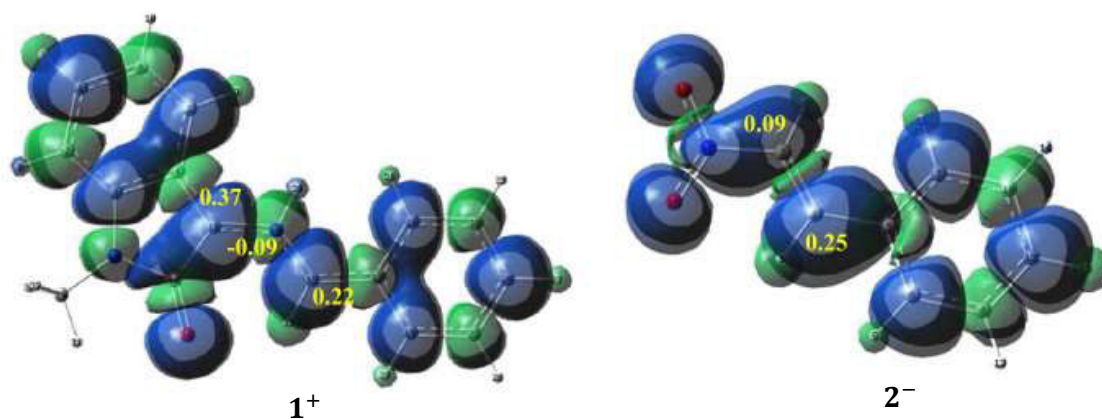


Figure II.17. Représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique Mulliken de l'anion radicalaire 2^- et du cation radicalaire 1^+ .

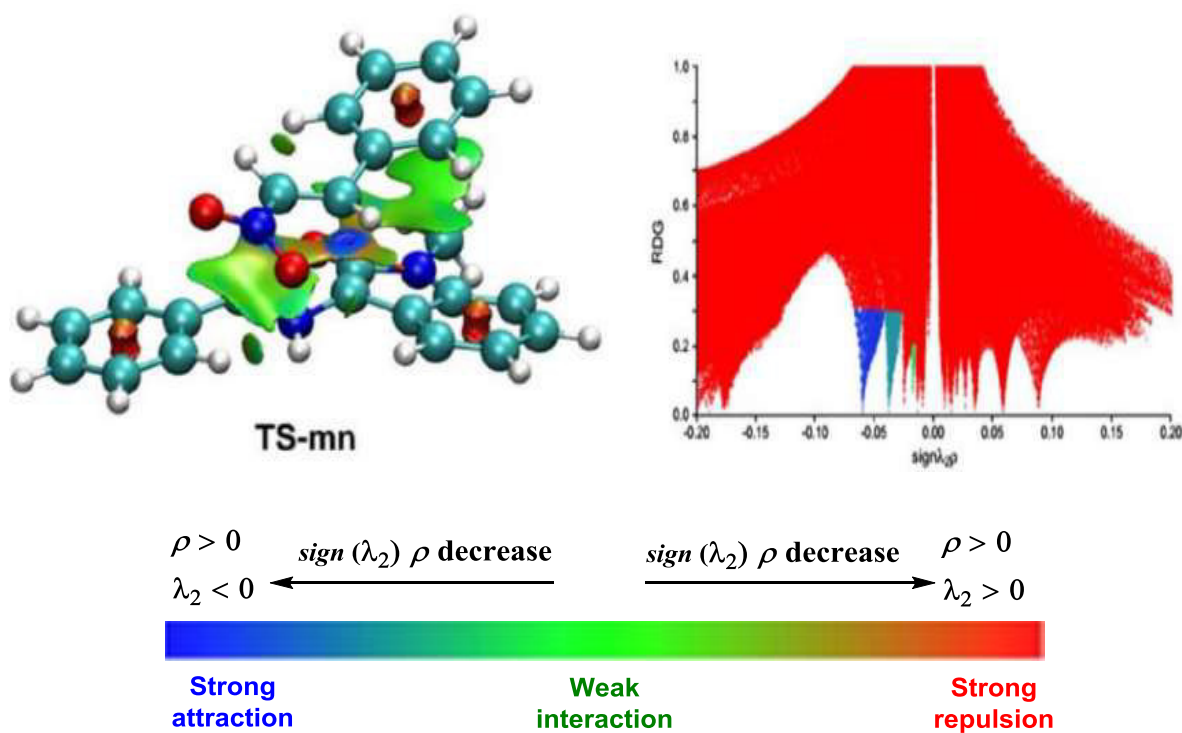


Figure II.18. Représentation 3D des isosurfaces du NCI du TS-mm favorisé de la réaction 32DA de 1 avec 2 et le graphique du RDG en fonction de la densité électronique multipliées par le signe de la deuxième valeur propre hessienne pour TS-mn.

Les principales conclusions de ce travail :

- ✓ La réaction du 32CA entre le TAC 1 et le nitrostyrène 2 se déroule selon un mécanisme de type zw en une seule étape via un état de transition asynchrone.
- ✓ L'analyse comparative des énergies relatives indique que la fonctionnelle B3LYP n'est pas capable de reproduire la régiosélectivité *mé*ta. La méthode wB97XD/6-31G(d) interprète les résultats expérimentaux.
- ✓ L'indice d'électrophilie ω élevé du nitrostyrène 2 et l'indice de nucléophilie N élevé de TAC 1 explique le caractère polaire élevé de cette réaction 32CA de type zw.
- ✓ L'analyse des fonctions de Parr prédit la régiosélectivité observée expérimentalement *mé*ta de la réaction 32CA.
- ✓ L'analyse NCI au TS méta/endo le plus favorable indique que la formation d'une liaison hydrogène entre les deux réactifs 1 et 2 explique la sélectivité *endo* observée de cette réaction 32CA de type zw. De plus, la liaison hydrogène présente l'état de transition *mé*taest plus fort que celle dans l'état de transition *ortho*, justifiant le mode de cyclisation *endo/mé*ta favorisé expérimentalement.

4.3 Article 3

En 2018, un article intitulé « *A Molecular Electron Density Theory Study of the Reactivity and Selectivities in [3+2] Cycloaddition Reactions of C,N-Dialkyl Nitrones With Ethylene Derivatives.* », Luis R.Domingo et al.[24]ont étudiés la réaction 32CA entre le TAC C,N-dialkylnitrone 21 avec l'éthylène substitué (5,16e-16d) afin d'étudier l'effet des substituant porté sur l'alcène sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. L'étude a été réalisé au niveau MPWB1K/6-311G(d,p).

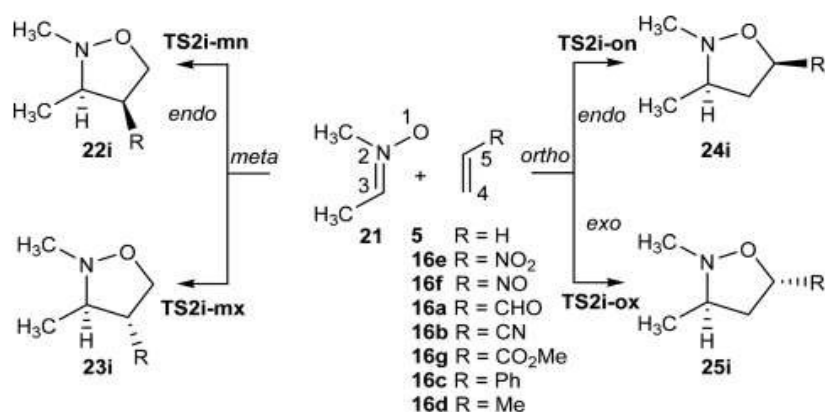


Tableau II.6. Énergies d'activation en Kcal/mol de la réaction 32CA entre le TAC 21 et huit éthylène substitués (5, 16e-16d)

ethylene	16e	16f	16a	16b	16g	16c	16d	5
R =	NO ₂	NO	CHO	CN	CO ₂ Me	Ph	Me	H
TS2i-mn	-4.1	-3.9	2.4	1.8	2.8	11.0	13.7	10.0
TS2i-mx	-0.5	-0.9	3.0	4.3	3.5	9.0	12.9	
TS2i-on	2.6	3.3	7.1	6.4	6.6	10.4	11.5	
TS2i-ox	2.6	6.3	7.6	7.2	6.0	9.5	9.6	
GEDT	0.24	0.25	0.16	0.16	0.12	0.06	0.00	0.02

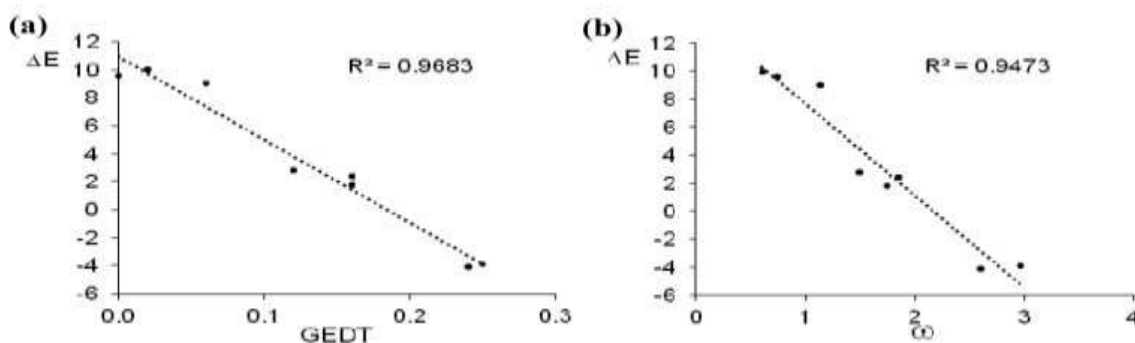
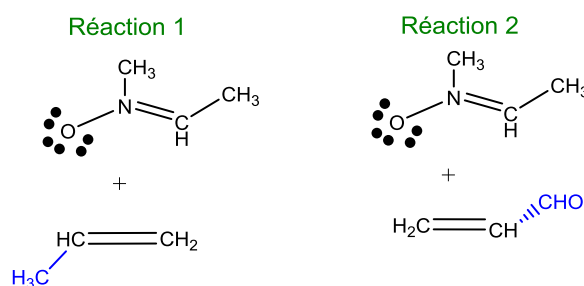


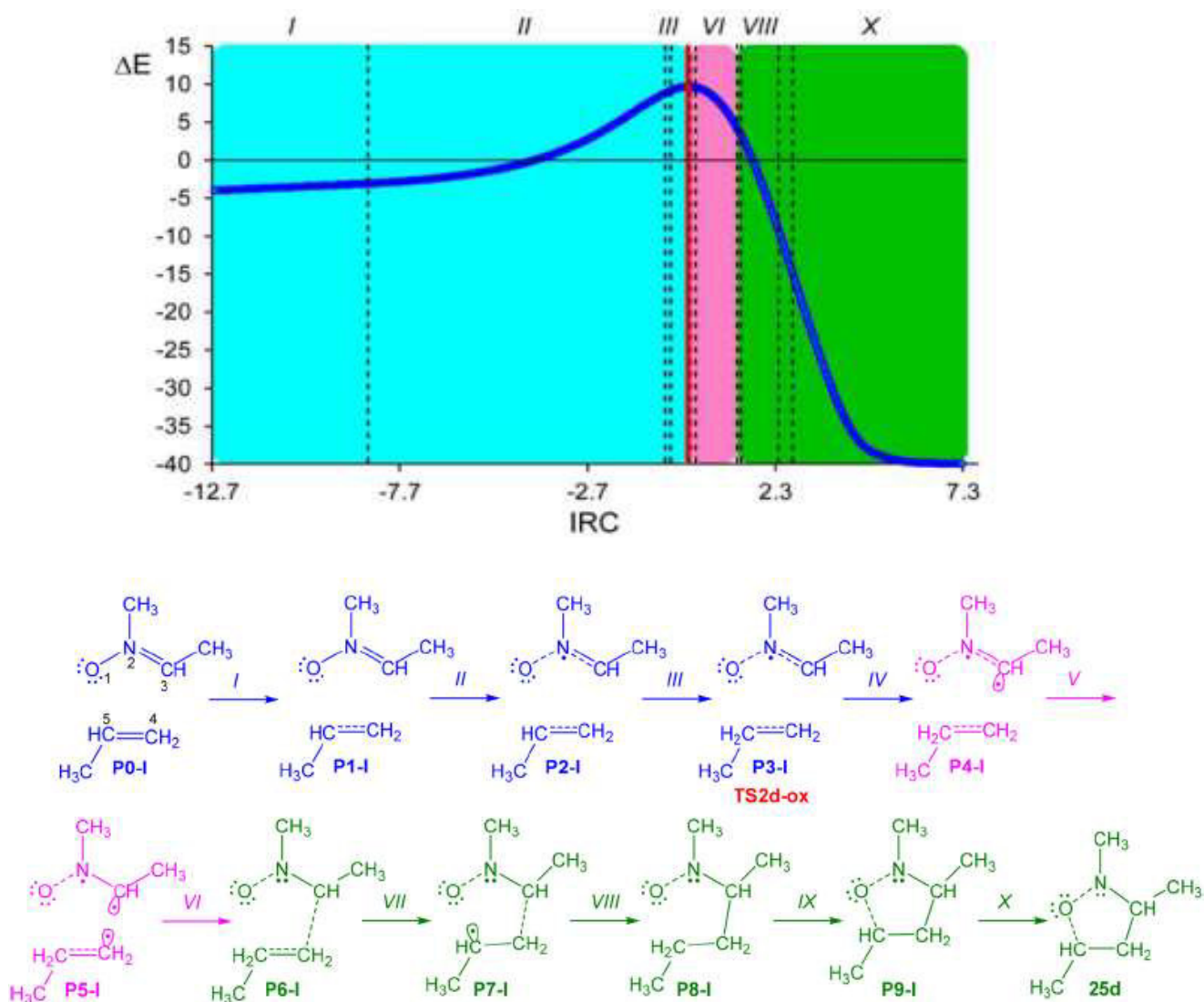
Figure II.19. Corrélation entre les barrières d'activation et le transfert de charge GEDT et l'indice d'électrophilie ω de la réaction 32 CA du TAC 21 avec les éthylènes 16

L'analyse de la figure II.19. montre que les barrières d'activation calculées au niveau MPWB1K/6-311G(d,p) associées aux TS les plus favorables impliquées dans les réactions 32CA du TAC 21 avec les éthylènes 16 sont en bonne corrélation avec la polarité des réactions mesurée par le transfert de charge GEDT ($R^2 = 0,97$) et avec l'électrophilie ω ($R^2 = 0,95$). Par conséquent, nous pouvons conclure que les réactions 32CA deviennent plus faciles d'avoir lieu quand elles sont caractérisées par une haute valeur de GEDT et ω . En d'autres termes, une barrière d'activation faible correspond à une haute polarité du processus et vice versa.

Dans le même article Domingo et al. ont mené une étude mécanistique détaillée de deux réactions 32CA modèles afin d'illustrer l'effet de substituant (-CH₃) (réaction #1) et (-CHO) (réaction #2) porté sur l'éthylène avec le même TAC nitroène 1 en utilisant l'analyse topologique ELF.

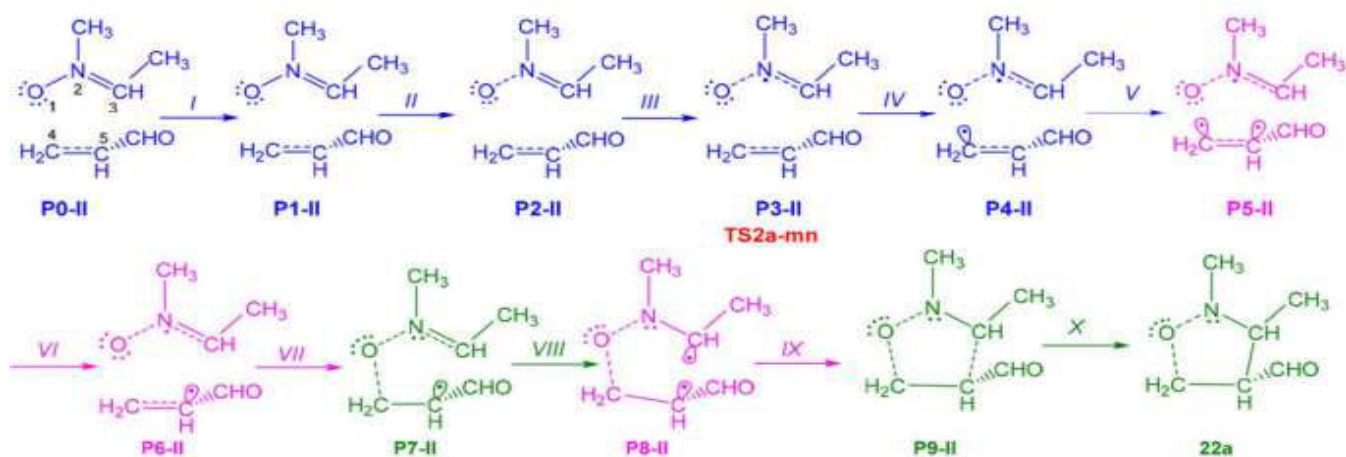
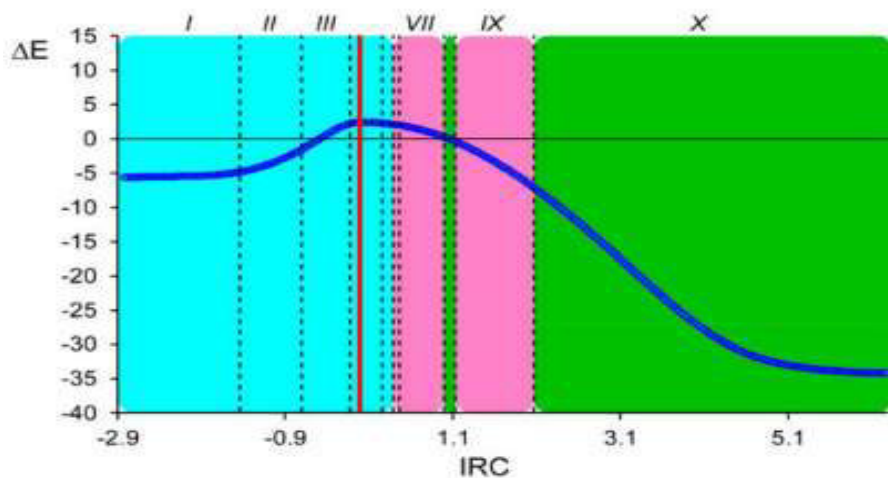


Analyse topologique ELF de la réaction #1 :



Groupe	Phase	$d_1(O1 - C5)$ $d_1(C3 - C4)$	ΔE	GEDT	Caractérisation Topologique	Procédé chimique
A	I-IV	$3,20 \geq d1 > 2.12$ $3,69 \geq d2 > 2.16$	13.6	0.00	Dépeuplement des bassins disynaptiques V(N2, C3) et V(C4, C5) et création d'un bassin monosynaptique V(N2).	Rupture des doubles liaisons N2-C3 et C4-C5 et la formation de la paire libre N2.
B	V-VI	$2.12 \geq d1 > 1.96$ $2.16 \geq d2 > 1.94$	-5.1	-0.10	Formation des bassins monosynaptiques V(C3) et V(C4).	Formation de centres pseudoradicaux en C3 et C4.
C	VII-X	$1.96 \geq d1 > 1.43$ $1.94 \geq d2 > 1.53$	-44.0	-0.28	Formation des bassins disynaptiques V(O1,C5) et V(C3,C4).	Formations des deux liaisons simples O1-C5 et C3-C4.

Analyse topologique ELF de la réaction #2 :

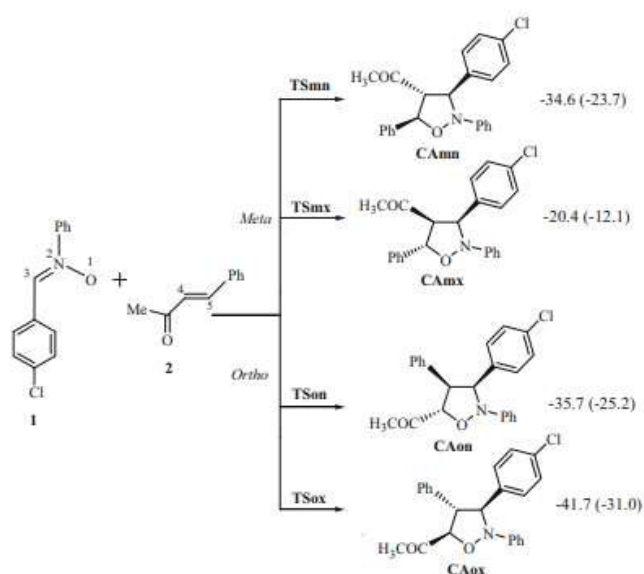


Groupe	Phase	$d_1(O1 - C5)$ $d_1(C3 - C4)$	ΔE	GEDT	Caractérisation Topologique	Procédé chimique
A	I - V	$2.69 \geq d1 > 1.79$ $3.12 \geq d2 > 2.32$	7.7	0.14	Dépeuplement des bassins disynaptiques V(N2, C3) et V(C4, C5) et création d'un bassin monosynaptique V(N2).	Rupture des doubles liaisons N2-C3 du nitronne et C4-C5 d'acroléine et la formation de la paire libre N2.
B	VI-VII	$1.79 \geq d1 > 1.70$ $2.32 \geq d2 > 2.24$	-1.9	0.11	Formation du bassin monosynaptique V(C5)	Formation du centre pseudoradical en C5
C	VIII	$1.70 \geq d1 > 1.68$ $2.24 \geq d2 > 2.22$	-0.7	0.10	Formation d'un bassin disynaptique V(O1,C4)	Formation de la première liaison simple O1-C4
D	IX	$1.68 \geq d1 > 1.57$ $2.22 \geq d2 > 2.07$	-6.7	0.01	Formation du bassin monosynaptique V(C3)	Formation du centre pseudoradical en C3
E	X	$1.57 \geq d1 > 1.42$ $2.07 \geq d2 > 1.56$	-27.0	-0.20	Formation d'un bassin disynaptique V(C3,C5)	Formation de la seconde liaison simple C3-C5

- ✓ L'étude MEDT a fourni une rationalisation approfondie de la réactivité générale des C,N-dialkylnitrones avec les dérivés d'éthylène dans les réactions 32CA de type ZW. Apportant une énorme contribution à la compréhension théorique et expérimentale du mécanisme de type zwitterionique.
- ✓ En effet, la réactivité et la sélectivité des réactions 32CA de type zwitterionique zw entre nitronne et l'éthylène sont contrôlées par la polarité et la non polarité de la réaction. Pour les réactions 32CA non polaire (réaction #1), la liaison σ (C-C) est la première liaison qui se forme. Alors que la réaction polaire (réaction #2) commence par la formation de la liaison σ (O-C).
- ✓ En conclusion, l'analyse MEDT comparative des réactions 32CA de C,N-dialkylnitrones avec les dérivés éthylènes explique que l'activation de l'éthylène diminue l'énergie de la réaction en modifiant le mécanisme réactionnel.

4.1 Article 4 :

En 2020, dans un article intitulé « *A molecular electron density theory study to understand the interplay of theory and experiment in nitronne-enone cycloaddition* », Nivedita et al.[25] ont appliqué la théorie MEDT au niveau B3LYP et la base 6-31G(d) sur la réaction 32CA de la C,N-diaryl nitronne 1 avec benzaldéhyde 2 en phase gazeuse et dans Toluène pour analyser le mécanisme, la sélectivité et la polarité de cette réaction. Les chercheurs ont appliqué aussi l'analyse topologique QTAIM sur les différents états de transition.



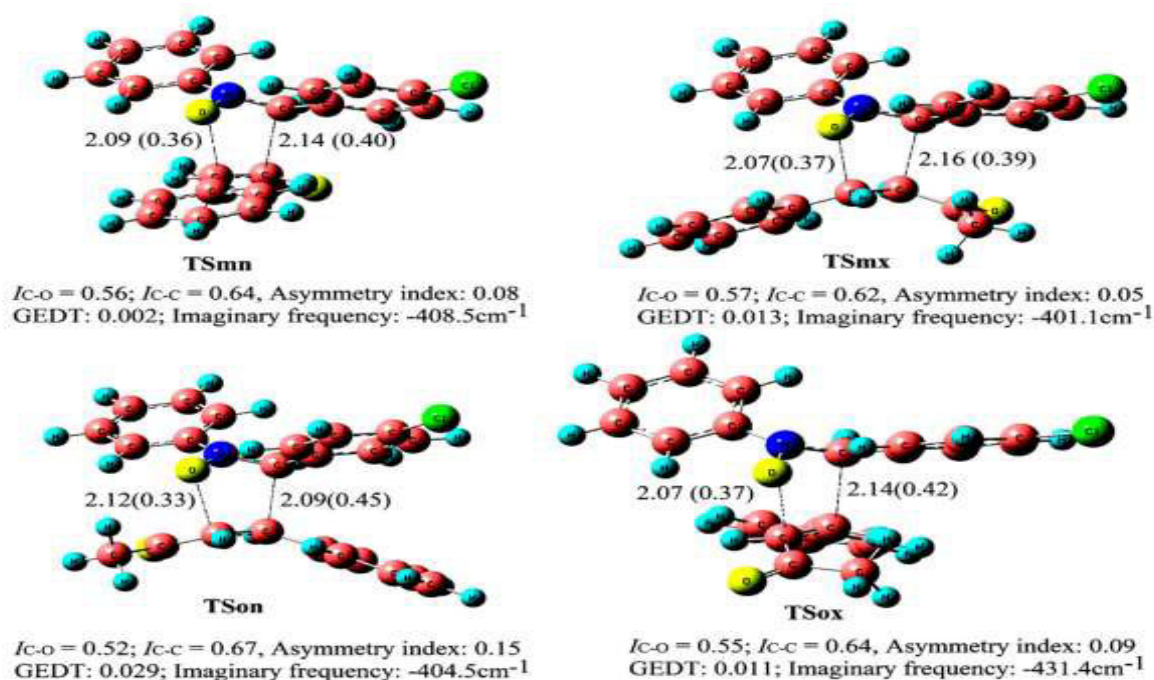


Figure II.20. Structures B3LYP/6-31G (d) des TSs impliquées dans la réaction 32CA entre le TAC 1 et l'alcène. Les distances sont données en Å.

Tableau II.7. Paramètres QTAIM (densité électronique ρ , laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$) en u.a., des CP (3,-1) correspondant aux TSs(1-4) dans les régions CP_{C-C} et CP_{C-O} associées à la formation de nouvelles liaisons C3-C4 et C5-O1, respectivement.

TS	CP1 (C3-C4)			CP2 (C5-O1)		
	ρ	$\nabla^2\rho(r_c)$	$E_{\rho(r_c)}$	ρ	$\nabla^2\rho(r_c)$	$E_{\rho(r_c)}$
TS1	0.068	0.029	-0.018	0.062	0.117	-0.007
TS2	0.066	0.032	-0.017	0.064	0.117	-0.008
TS3	0.076	0.014	-0.023	0.059	0.117	-0.006
TS4	0.069	0.025	-0.019	0.065	0.121	-0.008

- ✓ Les résultats obtenus montrent que le mécanisme de la réaction 32CA entre C,N-diaryl nitroène avec benzaldéhyde est non-polaire de type zwitterionique selon le mode de cyclisation endo/meta ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.
- ✓ Le laplacien de densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$ des états de transition TS1-4 est positive aux deux points critiques CP_{C3-C4} et CP_{C5-O1} .
- ✓ L'état de transition **TS1** majoritaire présente des densités électronique $\rho(r_c)$ faibles ainsi que des valeurs positives du laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de CP_{C-C} (C3 - C4) et CP_{C-O} (C - O1). Cela indique l'absence de liaison covalente C3—C4 et C5—O1 à l'état de transition.

Références du chapitre 2 :

- [1] G. Romeo, *Chemical Reviews*, 2010, 110:3337-3370.
- [2] J.D. Watson, F.H. Crick, *Nature*, (1953)171, 4356:737-8.
- [3] F. C. R. Alvarenga, Thèse de Doctorat, « *Synthèse de nouveaux analogues de nucléosides potentiellement antiviraux* », Université Grenoble Alpes, France, 2016.
- [4] P. Merino, John Wiley & Sons, Inc. (2013). 895.
- [5] V.M. Clark, A.R. Todd, J. Zussman, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*(1951). : 2952-2958.
- [6] M. Ikehara, *Purine 8-cyclonucleosides*. *Accounts of Chemical Research*, (1969). 2:47-53.
- [7] (a) A. Mieczkowski, L.A. Agrofoglio, (2010) 17: 1527-1549.
(b) A. V. Mieczkowski, Roy, L.A. Agrofoglio, (2010) 110: 1828-1856.
- [8] R.J. Capon, N.S. Trotter, *Journal of Natural Products*, (2005) 68: 1689-1691.
- [9] S. Pan, G. Eang, R.F. Schinazi, K. Zhao. *Tetrahedron Lett* (1998) 39:8191–8194.
- [10] E. Colacino, A. Converso, A. De Nino, A. Leggio, A. Liguori, L. Maiuolo, A. Napoli, A. Procopio, C. Siciliano, G. Sindona (1999) 18:581-583.
- [11] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, R. Romeo, G. Romeo. *Tetrahedron Lett*(2001) 42:1777–1780.
- [12] H.J. Gi, Y. Xiang, R.F. Schinazi, K. Zhao. *J Org Chem*. (1997) 62:88–92.
- [13] T.B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dahl, G. Dujardin. *Org Prep Proced Int* (2010) 42:387–431.
- [14] A. Procopio, S. Alcaro, A.D. Nino, L. Maiuolo, F. Ortuso, G. Sindona. *Biorg Med Chem Lett* (2005)15:545–550.
- [15] a) W. Carruthers, Cambridge, UK, (1978).
b) W. Carruthers, Pergamon, Oxford, UK, (1990).
c) A. Padwa, Wiley-Interscience: New York, NY, USA, (1984) 1–2.
d) A. Padwa, W. H. Pearson, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, (2002). 59.
- [16] R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *The Chemistry of Alkenes* (Ed. S.Patai), Interscience, London, UK, (1964). p. 739.
- [17] L. I. Smith, *Chem. Rev.* (1938) 23, 193–285.
- [18] R. Huisgen. *Angew Chem Int Ed Engl* (1963) 2:633–45.
- [19] R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* (1968) 33:2285-2290.
- [20] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* (1976) 41, 403–419.
- [21] M.R. Gutierrez, L.R. Domingo *J. Eur. Org. Chem.* (2019) 267–282

[22] A.K. Nacereddine, H .Layeb, F. Chafaa, W .Yahia, A .Djerourou, L.R. Domingo. RSC Adv (2015) 5:64098–105.

[23] C. Sobhi, A .Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M.Ríos- Gutiérrez, L.R. Domingo. J Phys Org Chem(2017) 30:3637.

[24] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez. J Org Chem (2018) 83:2182–97.

[25] N.Acharjee, A. Banerji. J Chem Sci (2020) 132:65.

CHAPITRE III

Résultats et Discussions

1. Introduction

L'accès aux analogues nucléosidiques se fait principalement par synthèse chimique [1,2]. Les réactions de cycloaddition [3 + 2] (32CA) des nitrones et les nucléobases N-vinyls fournissent une voie directe vers les nucléosides modifiés. Procopio et ses collaborateurs [3] ont synthétisé des analogues de N,O-nucléosides bicycliques antiviraux à partir des réactions 32CA d'une nitronne cyclique 1-pyrroline-1-oxyde **PO** avec deux N-vinyls nucléobases **2** et **3** (voir Schéma 1). Procopio et al. ont remarqué une régio- et stéréosélectivité exclusives et une stabilisation de la conformation des analogues nucléosidiques due à la présence d'un cycle à cinq chaînons fusionné avec le système isoxazolidine [3].

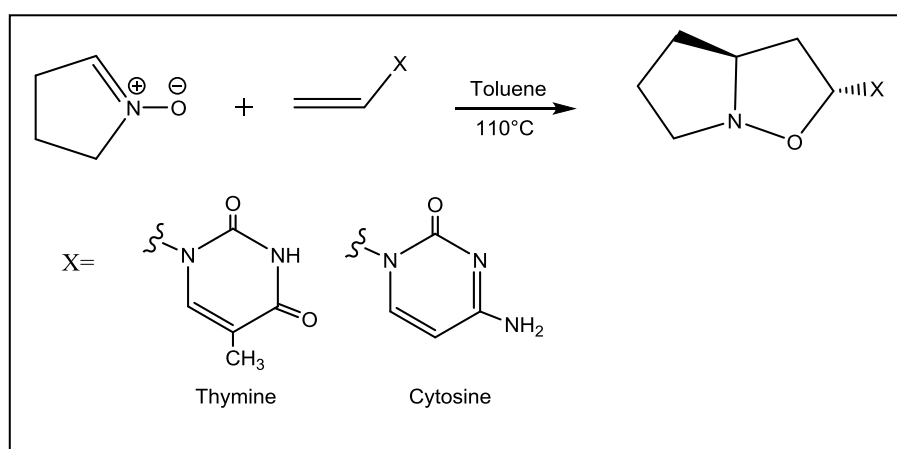
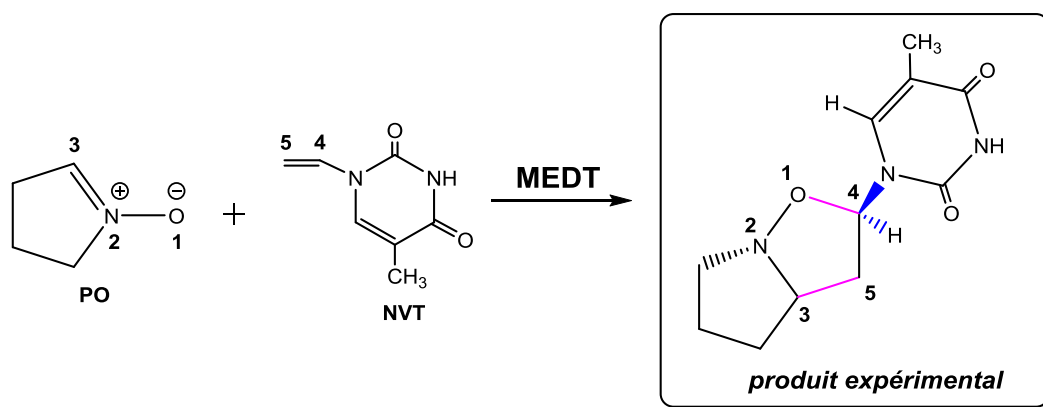


Schéma III.1.

Pour étudier théoriquement la réactivité chimique de différentes classes de réaction organique, Domingo et al. ont élaboré une nouvelle théorie MEDT «*molecular electron density theory*» [4]. La théorie MEDT consiste à analyser les changements de la densité électronique le long du chemin réactionnel et donc la réactivité moléculaire des réactions organiques. Cette théorie a été appliquée avec succès pour analyser plusieurs systèmes organiques [4a], la majorité d'entre eux étant dédiés aux réactions de Diels-Alder (DA) et (32CA). Récemment, Acharjee et al. ont mené plusieurs études MEDT pour analyser les réactions 32CA des nitrones cycliques et acycliques avec différents alcènes substitués conduisant à différentes classes d'isoxazolidines [5].

Dans ce travail, on se propose d'appliquer la théorie MEDT proposée par Domingo et al. pour étudier théoriquement la réaction 32CA d'une nitronne cyclique 1-pyrroline-1-oxyde **PO** avec le N-vinyls nucléobases **NVT** (voir Schéma III.2.).



II. Méthodologie des calculs

- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul MPWB1K/6-311G (d,p) [6] sur Gaussian 09W [7].
- Les états de transition, correspondant aux quatre modes de cyclisation ont été localisés au niveau MPWB1K/6-311G (d,p). Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.
- L'IRC [8,10] a été effectué et tracé afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minima (réactifs et produit).
- Les populations électroniques atomiques, les indices de réactivité et les ordres de liaison ont été calculés en utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) [11].
- Les structures électroniques d'un seul point stationnaire (état de transition) et des points choisis de la courbe IRC ont été analysées par deux analyses topologiques implémentées dans le programme Multiwfn [12] savoir :
 - ✓ l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF [13] .
 - ✓ l'analyse topologique de la théorie de l'atome dans la molécule QTAIM [14,15]
- L'analyse des interactions non-covalentes NCI (*Non-covalent interactions*) est réalisée afin de représenter les isosurfaces du NCI et les visualisées en utilisant le programme Multiwfn [12] et VMD 1.9.2 [12] .
- Les indices de réactivité globaux et locaux dérivant CDFT [16,21] ont été calculés en utilisant les formules donnés dans le chapitre 1.

III. Résultats et discussion :

III. 1 Analyse des indices CDFT des réactifs

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile/nucléophile des réactifs : 1-pyrroline-1-oxide **PO** (TAC) et N-vinylthimine **NVT**, nous avons calculé le potentiel chimique électronique, μ , l'indice d'électrophilie, ω , et l'indice de nucléophilie, N . Les résultats sont illustrés dans le [Tableau 1](#).

Tableau III.1. Les énergies HOMO et LUMO, potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N , en eV, des réactifs (**PO**) et (**NVT**) calculés au niveau B3LYP/6-31G(d).

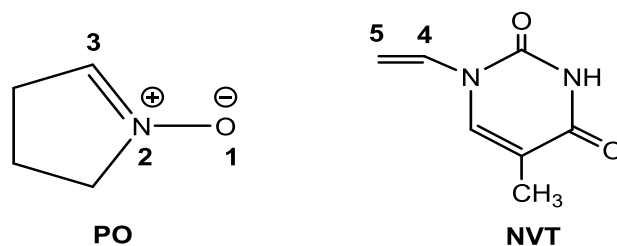
	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N
PO	-5.64	-0.17	-2.90	5.47	0.77	3.48
NVT	-6.32	-1.39	-3.86	4.93	1.51	2.80

L'analyse du [tableau III.1](#), montre que :

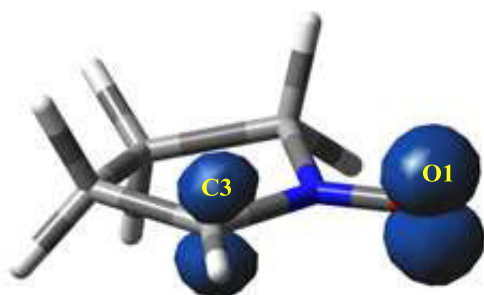
- Le potentiel électronique du **PO** (-2.90 eV) est supérieur à celui du **NVT** (-3.86 eV) ; ce qui implique que le transfert d'électrons GEDT aura lieu de **PO** vers **NVT**.
- L'indice de nucléophilie du **PO** (3.48 eV) est supérieur à celui du **NVT** (2.80 eV). Ce qui montre que dans cette réaction 32CA, le PO se comporte comme un nucléophile (donneur d'électron) alors que le **NVT** se comporte comme un électrophile (accepteur d'électron).
- L'électrophilie du **NVT** (1.51 eV) est supérieur à l'électrophilie du **PO** (0.77 eV), $\Delta\omega=0.73$ eV, cette réaction 32CA indique un faible caractère polaire de cette 32CA.

Selon Domingo, 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^f et ω_k^p pour les atomes C4 et C5 de NVT et de la nucléophilie locale N_k^f et N_k^p pour les atomes O1 et C3 de PO, calculées avec les analyses de population NPA sont reportés dans la [Tableau 2](#).

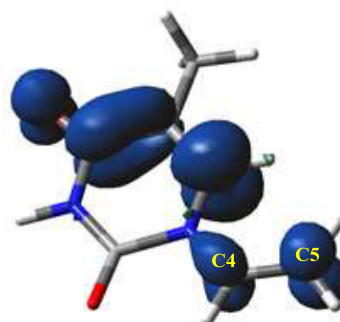
Tableau III.2. Les valeurs de la nucléophilie locale N_k^f et N_k^p pour les atomes O1 et C3 de PO et d'électrophilie locale ω_k^f et ω_k^p pour les atomes C4 et C5 de NVT.



PO	f_k^-	P_k^-	N_k^f (eV)	N_k^p (eV)
O1	0.41	0.66	<u>1.43</u>	<u>2.29</u>
C3	0.33	0.38	0.91	1.43
NVT	f_k^+	P_k^+	ω_k^f (eV)	ω_k^p (eV)
C4	0.03	0.08	0.10	0.13
C5	0.14	0.18	<u>0.20</u>	<u>0.28</u>



PO



NVT

Figure III.1 : représentation tridimensionnelle des densités de spin atomique Mulliken (isovaleur=0.004) de l'anion radicalaire NVT et du cation radicalaire PO avec les fonctions électrophiles p_k^+ par de NVT et les fonctions nucléophiles p_k^- par de PO.

On note que les valeurs d'électrophilie locaux ω_k^f et de nucléophilie N_k^f ont été calculées avec l'analyse NPA. Les résultats montrent que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre l'atome C5 de NVT (possédant la plus haute valeur de ω_k^f et ω_k^p) et l'atome O1 du PO (possédant le plus haute valeur de N_k^f et N_k^p). Par conséquent, la régiosélectivité observée expérimentalement de cette réaction 32CA n'est pas prédite par le modèle polaire de Domingo.

III. 2 Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction 32CA de PO et NVT en phase gazeuse

En raison de la dissymétrie des deux réactifs PO et NVT, cette réaction de cycloaddition peut produire quatre isomères de N,O-nucléosides. La formation des différents cycloadduits est liée à la *régio-* et *stéréosélectivité* de cette réaction 32CA.

Les résultats expérimentaux [22] montrent que cette réaction de cycloaddition est caractérisée par une régiosélectivité totale *ortho* associée à la formation unique des liaisons O1-C4 et C3-C5 (schéma 3). Les résultats expérimentaux indiquent également que l'approche *exo* est remarquablement plus favorable en comparaison avec l'approche *endo*. Afin d'expliquer la régio-, et stéréosélectivité observées expérimentalement, quatre modes de cyclisation ont été élaborés et analysés (schéma 3).

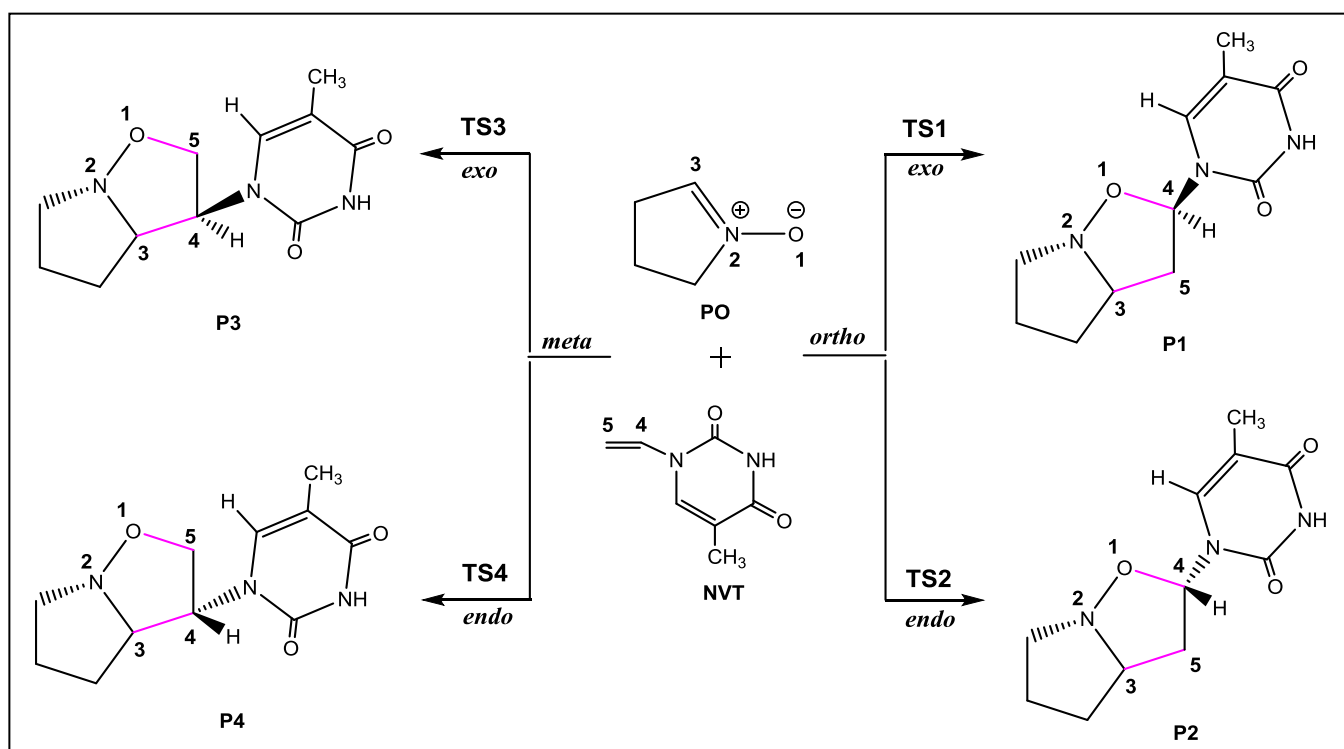


Schéma III.3.

Ces modes de cyclisation sont liés aux approches *exo* et *endo* associées aux deux attaques régioisomériques, *ortho* et *meta* du PO à la double liaison C4=C5 de NVT. Ainsi, quatre N,O-nucléosides **P1**, **P2**, **P3** et **P4** et quatre correspondants TSs, **TS1**, **TS2**, **TS3**, et **TS4** ont été localisés et caractérisés (voir schéma 3). Les résultats des calculs d'énergies au niveau MPWB1K/6-311G (d,p) sont résumés dans le tableau III.3.

Tableau III.3. Energies totales (E, u.a.) et relatives (ΔE , kcal/mol) et le transfert de charge GEDT en phase gazeuse pour la réaction 32CA du nitrone **PO** et de l'alcène **NVT**.

	E (u.a)	ΔE (kcal/mol)	GEDT
PO	-286.461443		
NTV	-531.410077		
TS1	-817.852968	<u>11.6</u>	0.022
TS2	-817.850984	12.9	0.013
TS3	-817.849779	13.6	0.032
TS4	-817.847592	15.0	0.031
P1	-817.932335	<u>-38.2</u>	
P2	-817.924796	-33.4	
P3	-817.927521	-35.1	
P4	-817.924396	-33.2	

La surface d'énergie potentielle (SEP), correspondant aux quatre modes de cyclisation *ortho/exo*, *ortho/endo*, *meta/exo* et *meta/endo* de la réaction 32CA entre le PO et le NVT est schématisé dans la [figure III.2](#).

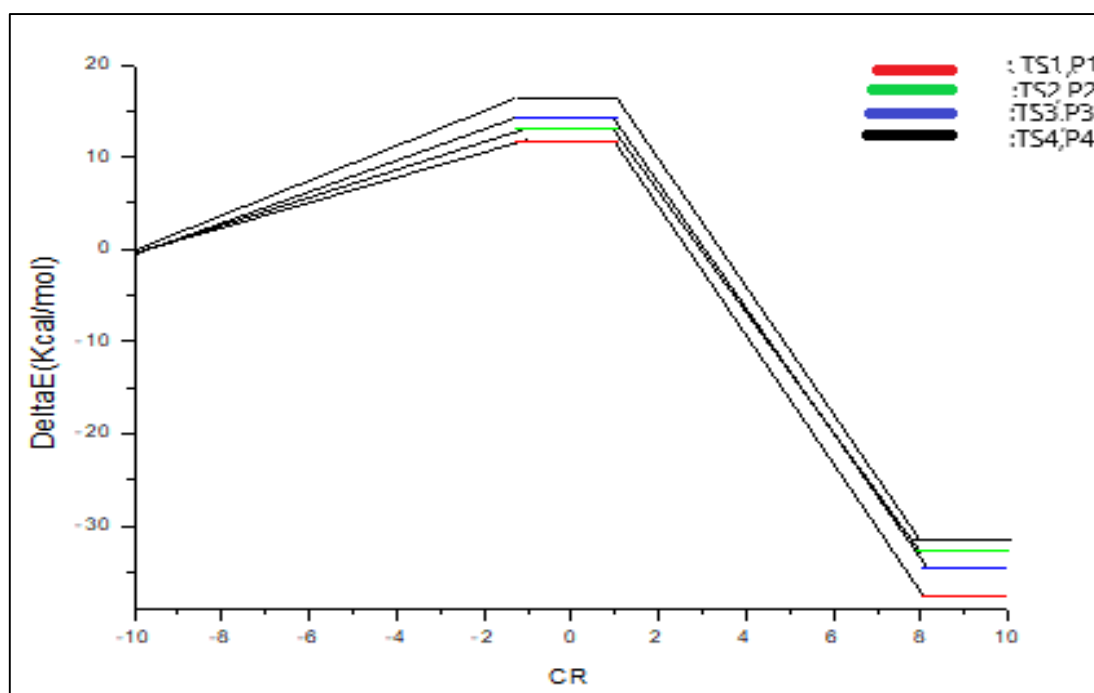


Figure III.2. Profil énergétique en kcal/mol pour la réaction 32CA entre PO et NTV.

Le tableau III.3 et la figure III.2 montrent que :

- ✓ Le chemin réactionnel *ortho* est le plus favorisé cinétiquement. Il correspond à la formation des N,O-nucléoside *exo* **P1** et *endo* **P2** via **TS1** et **TS2**, respectivement.
- ✓ Les TSs, **TS1** et **TS2**, sont localisés à 11,6 (TS1) et 12.9 kcal/mol (TS2) au-dessus des réactifs. Cette différence d'énergie $\Delta\Delta E = 1.3$ kcal/mol montre bien que l'approche *exo* est favorisée par rapport à l'approche *endo*.
- ✓ La formation du cycloadduit le plus stable **P1** est exothermique par 38.2 kcal/mol. L'écart important d'énergie entre les cycloadduits **P2**, **P3**, **P4** et le cycloadduit **P1** est de l'ordre de 3kcal/mol. Ceci montre bien que la formation du N,O-nucléoside **P1** est favorisée thermodynamiquement.
- ✓ On conclut que la réaction 32CA du PO et NVT est régio-, et stéréosélective. Le mode de cyclisation *ortho/exo* est le plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.
- ✓ Le transfert de charge GEDT du PO vers NVT est de 0.022e pour TS1 et de 0.013e pour TS2. Ce résultat montre le faible caractère polaire de la réaction.

Les géométries MPWB1K/6-311G (d,p) des TSs associées aux quatre chemins réactionnels sont montrées dans la [figure 3](#).

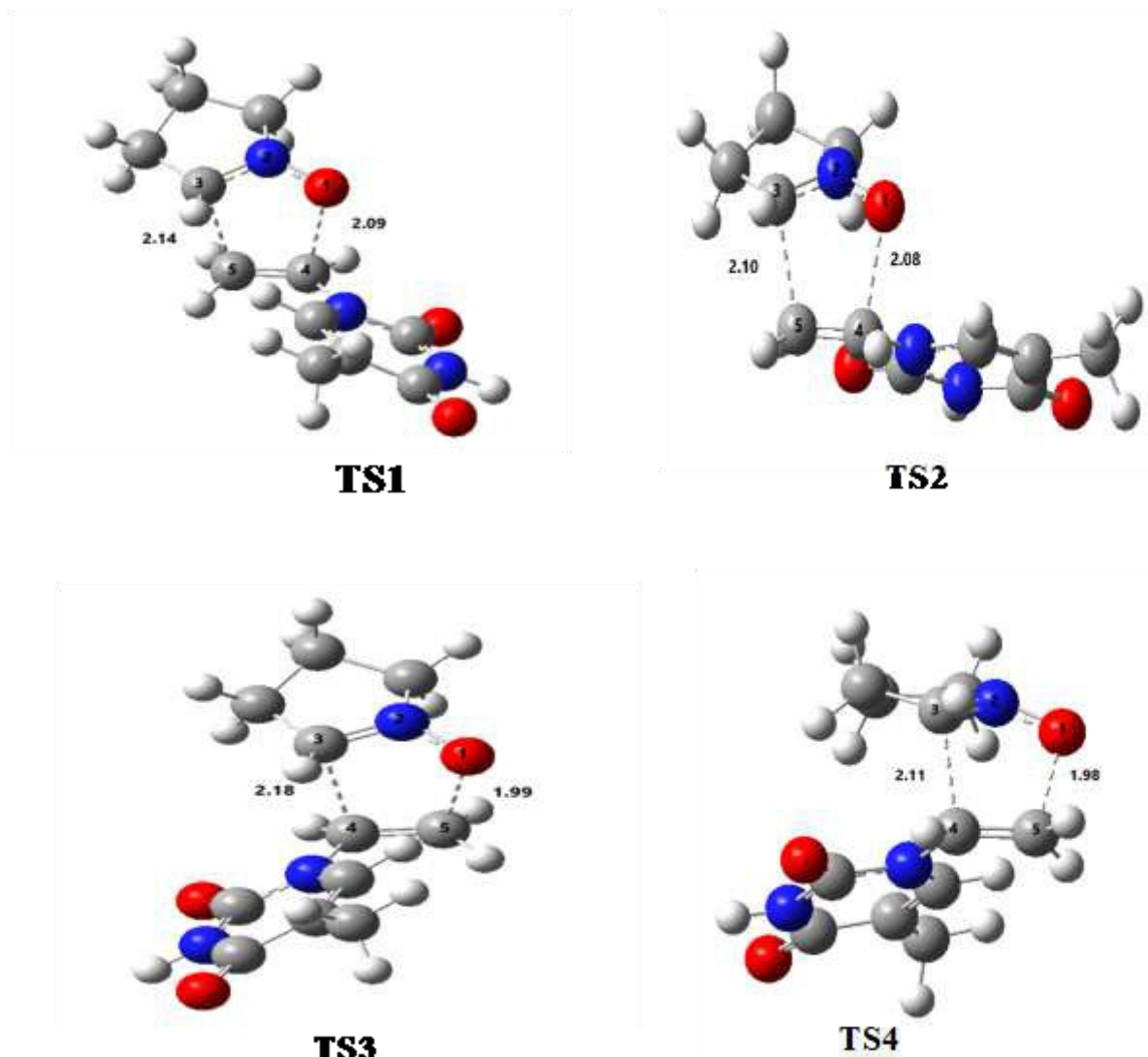


Figure III.3. Structures MPWB1K/6-311G (d, p) des TSs impliquées dans la réaction 32CA entre le PO et NVT. Les distances sont données en Å.

III. 3 Analyse de la surface d'énergie potentielle de la réaction 32CA de PO et NVT en présence de solvant toluène

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 donné que cette cycloaddition a été effectuée dans le Toluène à 383.0 K, nous avons pris la valeur $\epsilon=2.37$ comme constante diélectrique du milieu. Les énergies libres

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussions

dans le toluène pour les quatre chemins réactionnels ont été calculées. Les résultats sont résumés dans le [tableau III.4](#). La SEP correspondant aux quatre modes de cyclisation *ortho/exo*, *ortho/endo*, *meta/exo* et *meta/endo* de la réaction 32CA entre le PO et le NVT dans le toluène et à 383.0 K est schématisée dans la [figure III.4](#).

Tableau III.4. Energies relatives et données thermodynamiques (par rapport aux réactifs), dans le toluène et à 383.0 K, pour la réaction 32CA du **PO** et de **NVT** au niveau MPWB1K/6-311G (d,p).

	ΔE (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ΔS (Cal/mol.K)	ΔG (kcal/mol)
TS1	12.8	14.3	-41.0	<u>29.9</u>
TS2	15.1	17.1	-44.5	34.2
TS3	15.3	17.0	-43.2	33.6
TS4	17.1	18.9	-43.4	35.5
P1	-33.9	-29.8	-44.4	<u>-12.8</u>
P2	-31.1	-27.0	-45.8	-9.4
P3	-33.1	-29.1	-47.9	-10.7
P4	-30.9	-26.6	-48.9	-7.8

- ✓ L'analyse du [tableau III.4](#) montre qu'après l'inclusion des corrections thermiques pour les énergies électroniques et les entropies, les énergies libres d'activation des états transition **TS1-TS4** augmentent.
- ✓ Les barrières d'activations associées aux **TS1**, **TS2** et **TS3** augmentent de 12.8, 15.1 et 15.3 kcal/mol, respectivement. La régio-, et stéréosélectivité de la réaction augmente légèrement, $\Delta\Delta E^\ddagger(\text{TS1-TS3})=0.6$, $\Delta\Delta E^\ddagger(\text{TS1-TS2})=2.3$ kcal/mol, respectivement. Par conséquent, le mode de cyclisation *ortho/exo* est le plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement en présence du solvant ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

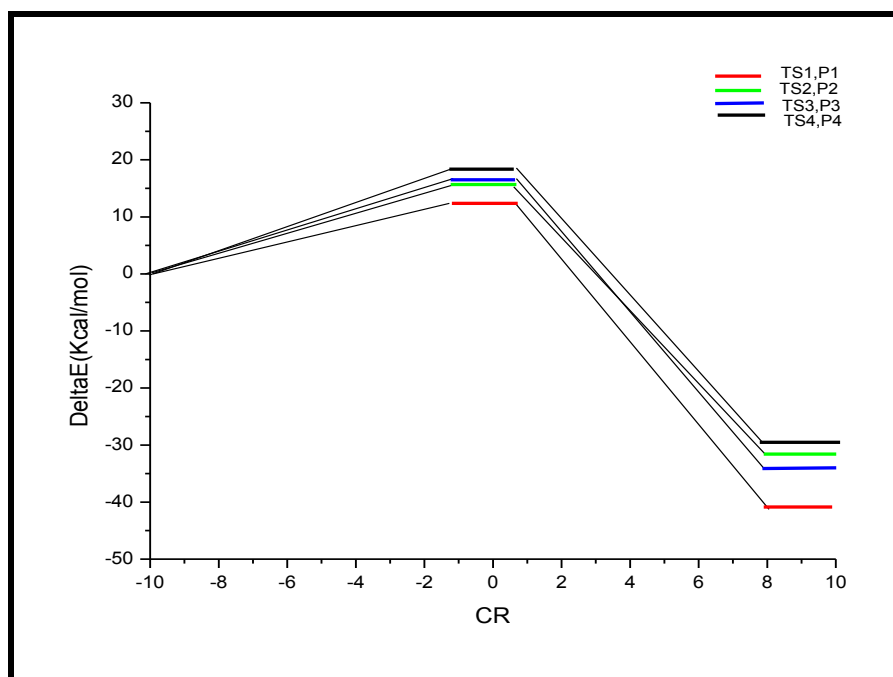


Figure III.4. Profil énergétique en kcal/mol pour la réaction 32CA entre PO et NTV dans toluène.

III. 4 Analyse structurale de l'état de l'état de transition du chemin réactionnel favorisé en absence et en présence du solvant

Les ordres de liaisons (BO) appelés également indices de Wiberg ont été calculés avec le programme NBO 3.1 interfacé à Gaussian09W. Les BO des liaisons O1-C4 (0.29) et C3-C5 (0.39) indique clairement que la formation de la liaison C3-C5 est avancé par rapport à la formation de la liaison O1-C4.

Le processus de formation de liaison peut être évalué quantitativement par le calcul de l'indice l et de l'indice d'asymétrie Δl proposé par Jasiński [22], donné par les équations (1) et (2)

$$l_{x-y} = 1 - \left(\frac{r_{x-y}^{TS} - r_{x-y}^p}{r_{x-y}^p} \right) \quad (1)$$

$$\Delta l = |l_{C-C} - l_{C-O}| \quad (2)$$

avec r_{x-y}^{TS} est la distance de liaison $x-y$ de l'état de transition et r_{x-y}^p est la même distance dans le produit correspondant. L'indice l_{x-y} et l'indice de symétrie Δl au TS1 (en présence et en absence du solvant) associés à la réaction 32CA de PO avec NVT sont répertoriés dans le [tableau 5](#).

Tableau III.5. Ordres des liaisons BO, indice l_{x-y} et l'indice d'asymétrie Δl pour TS1.

	Liaisons	BO	l_{x-y}	Δl
TS1 « gaz »	O1-C4	0.29	0.53	0.07
	C3-C5	0.39	0.60	
TS1 « toluène »	O1-C4	0.30	0.52	0.09
	C3-C5	0.40	0.61	

On remarque que l'indice l_{C3-C5} est supérieur à l_{O1-C4} ce qui indique que la formation de la liaison C3-C5 est plus avancée que la formation de la liaison C4-O1 à l'état de transition TS1. Cela est en accord avec les analyses topologiques ELF et QTAIM le long du chemin de réaction montrant plus tôt formation de la liaison C3-C5 de la réaction 32CA de PO avec NVT (voir section 3.6 et 3.7).

Une analyse comparative entre les **TS1** obtenus en phase gazeuse et en présence du toluène indique que l'inclusion du solvant dans l'optimisation des géométries ne produit pas des changements significatifs des géométries obtenues en phase gazeuse.

III. 5 Analyse de l'IRC de l'état de transition du chemin réactionnel favorisé

Le calcul IRC a été effectué pour **TS1** (chemin réactionnel favorisé, *ortho/exo*). La courbe correspondant $E=f(RC)$ est donnée dans la [figure 5](#). Le calcul IRC en direction du cycloadduit **P1** indique que cette cycloaddition suit un mécanisme en une seule étape (*one-step*) mais en deux phases (*two-stage*). La première étape correspond à la formation de la liaison C3-C5, la deuxième étape est associée à la formation de la liaison O1-C4. On note que l'analyse complète et détaillée du mécanisme réactionnel pour le chemin favorisé **TS1** sera illustrée par deux analyses topologiques ELF et QTAIM (voir section 3.6 et 3.7) et l'analyse NCI (voir section 3.8) .

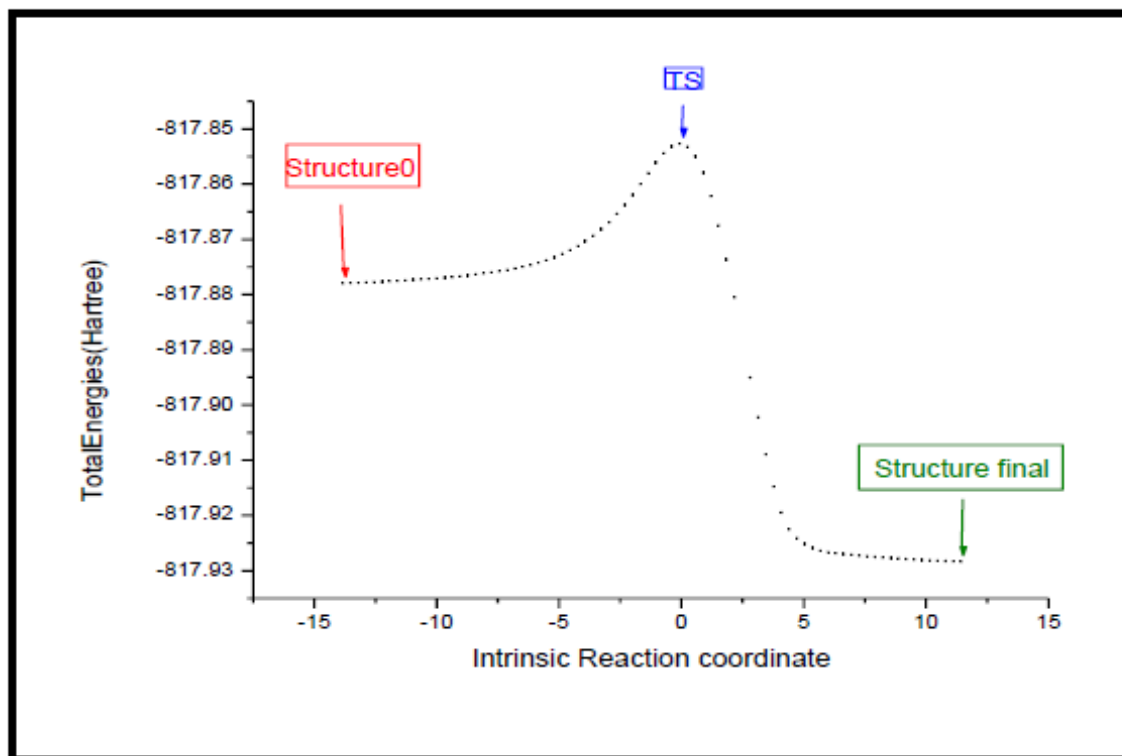


Figure III.5: IRC pour TS1 de la réaction 32CA de PO et NVT

L'optimisation de la dernière structure obtenue dans la direction du produit (structure finale) nous a donné une structure de même énergie que le produit final **P1**. L'optimisation de la dernière structure obtenue dans la direction des réactifs (structure 0) nous a donné une structure de même énergie que la somme des énergies des réactifs **PO** et **NVT** (voir [tableau 6](#)). Par conséquent, nous pouvons conclure l'inexistence d'un intermédiaire stable en direction des produits et que l'état de transition **TS1** est bien relié aux deux minima.

Tableau III.6. Énergies MPWB1K/6-311G (d,p) des réactifs (PO+NVT), produit P1 et des deux minima (structure 0 et structure finale) de la courbe IRC.

	E (u.a)	$ \Delta E $ (kcal/mol)
Réactifs (PO+NVT)	-817.87152	
Structure 0 (IRC)	-817.88639	$1.48 \cdot 10^{-2}$ *
Produit P1	-817.93233	
Structure finale (IRC)	-817.92871	$3.62 \cdot 10^{-3}$ **

* par rapport aux réactifs.

** par rapport au produit.

III. 6 Analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF)

III. 6.1 Analyse ELF pour les réactifs isolés

L'analyse topologique ELF établit une corrélation quantitative entre la structure électronique et la réactivité des composants à trois atomes (TAC) participant aux réactions 32CA. Par conséquent, l'analyse ELF du 1-pyrroline-1-oxyde **PO** a été réalisée pour prédire sa réactivité dans les réactions 32CA. ELF du nucléobase N-vinylique **NVT** a également été analysée. Les populations des différents bassins des réactifs sont données dans le [tableau 7](#). Les domaines de localisation ELF sont donnés à la Figure 6.

Tableau III.7. Populations des bassins calculés, N, correspondant aux réactifs séparés PO et NVT.

	Bassins	Population N (e)
PO	V(O1)	2.97
	V'(O1)	2.89
	V(N2)	/
	V(C3)	/
	V (O1, N2)	1.55
	V (N2, C3)	3.80
NVT	V(C4)	/
	V(C5)	/
	V (C4, C5)	1.77
	V' (C4, C5)	1.77

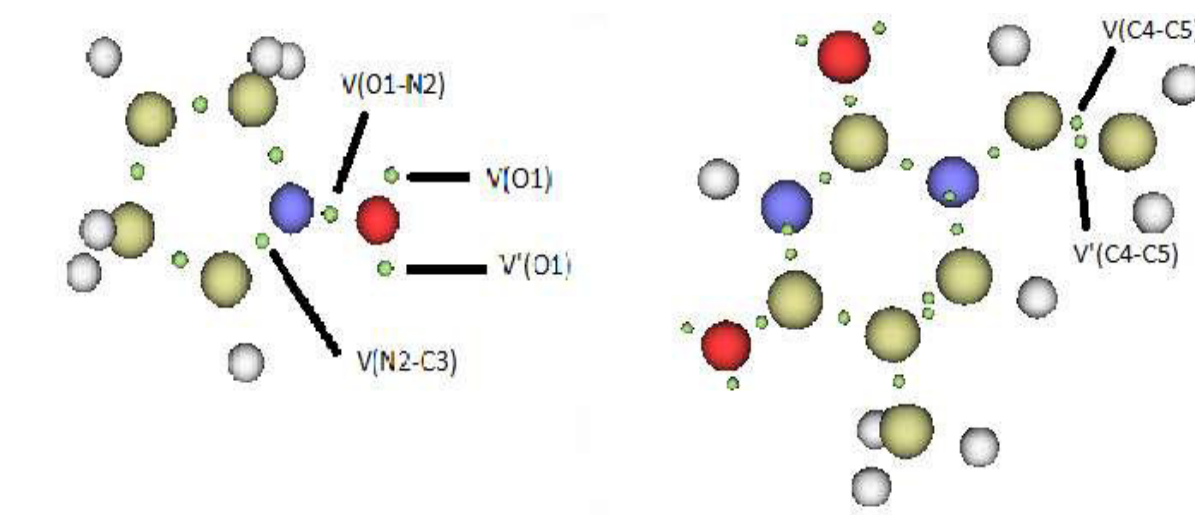


Figure III.6. Les bassins électroniques (ELF) des réactifs PO et NVT.

L'analyse topologie ELF du 1-pyrroline-1-oxyde PO montre la présence de deux bassins monosynaptiques, $V'(O1)$ et $V(O1)$, avec une population totale de 5.86e, un bassin disynaptique $V(N2,C3)$ $N=3.80e$ et un bassin disynaptique $V(N2,O1)$ intégrant 1.55e. Les bassins monosynaptiques $V(O1)$ et $V'(O1)$ peuvent être associés à la densité électronique non liante de l'oxygène O1. Les bassins disynaptiques $V(N2,C3)$ et $V(N2,O1)$ peuvent être associés à la double liaison N–C et à la liaison simple N–O, respectivement. Ainsi, le 1-pyrroline-1-oxyde PO peut être classé comme TAC zwitterionique en raison de l'absence de centres pseudoradicaux ou carbénoïdes. L'analyse topologie ELF du N-vinyl nucleobase NVT montre la présence de deux bassins disynaptiques, $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$, avec un total de 3.53 et 3.52 e, respectivement, associés à la double liaison C4-C5.

III. 6.2 Analyse ELF de certains points choisis de la courbe IRC

L'évolution de la densité électronique le long de la réaction 32CA entre PO et NVT est analysée topologiquement. Les populations de certains points choisis de la courbe de l'IRC (**S1-S8**) sont données dans le [tableau 8](#). L'analyse ELF pour les réactifs isolés (PO et NVT) et P1 (N,O-nucléoside) sont inclus. L'IRC calculé est illustré dans [la figure 7](#) afin de répertorier les différentes structures choisie pour l'analyse ELF.

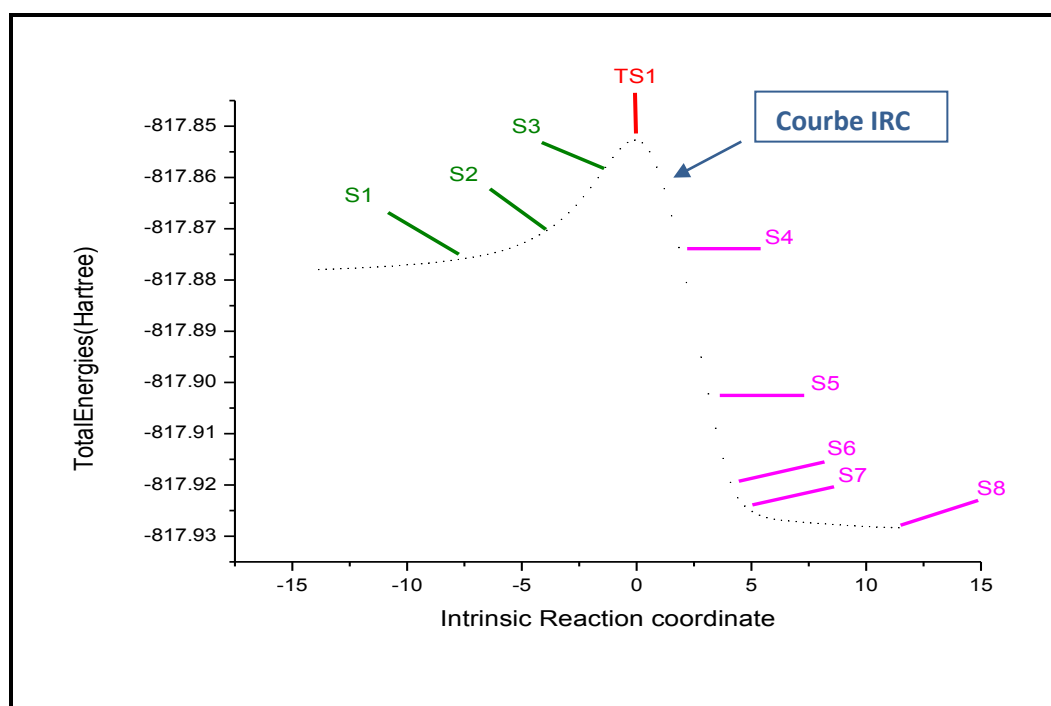


Figure III.7. Chemin IRC de la réaction 32CA de **PO** avec **NVT** indiquant certains points (**S1-S8**).

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussions

Tableau III.8. Les distances des deux liaisons sigma formés C4-O1 et C3-C5 et les populations des bassins calculés, N, correspondant aux quelques point de l'IRC de la réaction 32CA de PO avec NVT.

Structures	PO, NVT	S1	S2	S3	TS1	S4	S5	S6	S7	S8	P1
d (C4-O1)	/	2.91	2.50	2.21	2.09	1.90	1.76	1.61	1.51	1.42	
d (C3-C5)	/	3.13	2.70	2.30	2.14	1.88	1.74	1.63	1.58	1.53	
PO											
V (N2, C3)	3.80	3.77	3.77	3.91	2.54	2.08	1.95	1.88	1.85	1.80	1.80
V (N2, O1)	1.55	1.53	1.51	1.42	1.34	1.21	1.15	1.08	1.04	1.03	1.03
V(N2)	/	/	/	/	1.27	1.88	2.10	2.22	2.28	2.34	2.34
V(O1)	2.97	3.03	3.02	3.01	2.96	2.85	2.77	2.66	2.58	2.53	2.52
V'(O1)	2.89	2.85	2.83	2.81	2.82	2.89	2.98	2.53	2.48	2.42	2.42
V(C3)	/	/	/	/	<u>0.34</u>	/	/	/	/	/	/
V (C4, O1)		/	/	/	/	/	<u>0.32</u>	1.00	1.18	1.32	1.32
V (C3, C5)		/	/	/	/	<u>1.42</u>	1.64	1.79	1.85	1.89	1.90
NVT											
V(C4)	/	/	/	/	/	<u>0.22</u>	/	/	/	/	/
V(C5)	/	/	/	/	<u>0.36</u>	/	/	/	/	/	/
V (C4, C5)	1.77	1.74	1.74	1.77	2.99	2.39	2.18	2.06	2.02	1.98	1.98
V' (C4, C5)	1.77	1.73	1.72	1.60	/	/	/	/	/	/	/

L'analyse du [tableau III.8](#) montre que :

- Pour les premières structures choisies **S1**, **S2** et **S3** l'analyse ELF est similaire à celle des réactifs séparés. En effet, pas de formation de nouveaux bassins électroniques.
- Un changement de l'ELF pour le **TS1** est due à la disparition du bassin disynaptique $V'(C4,C5)$ et une augmentation de la population du bassin disynaptique $V(C4,C5)$ $N=2.99e$ du fragment NVT. On note aussi l'apparition de deux bassins monosynaptiques $V(C5)$ et $V(C3)$ avec les populations $0.36e$ à $0.34e$, respectivement, associé à la formation d'un centre *pseudoradical* au niveau des atomes C3 et C5. La formation du centre *pseudoradical* en C3 provient de la dépopulation de la liaison N2-C3 $N=2.54e$ en **TS1**.
- Un changement de la ELF pour le **TS1** est due à l'apparition de deux bassins monosynaptiques $V(C5)$ et $V(C3)$ avec les populations $0.36e$ à $0.34e$, respectivement, associé à la formation d'un centre *pseudoradical* au niveau des atomes C3 et C5. La formation du centre *pseudoradical* en C3 provient de la dépopulation de la liaison N2-C3 $N=2.54e$ en **TS1**. L'augmentation de la population du bassin disynaptique $V(C4,C5)$ $N=2.99e$ et la disparition du bassin disynaptique $V'(C4,C5)$ et du fragment NVT est responsable à la formation du centre *pseudoradical* en C5. On note que les deux bassins monosynaptiques $V(C5)$ et $V(C3)$ sont responsables à la formation d'une future liaison sigma C3-C5.
- Le changement le plus intéressant dans la population d'électrons le long de l'IRC est observé pour la structure **S4**, dans laquelle la formation d'un nouveau bassin disynaptique $V(C3,C5)$, $N=1.42e$, est observée. Ce bassin est associé à la formation de la 1^{ère} liaison sigma C3-C5. On conclut que la participation des bassins monosynaptique $V(C3)$ et $V(C5)$ dans la formation de cette liaison sigma est une claire indication de la nature diradicalaire du mécanisme de cette réaction 32CA. On note que la formation de la seconde liaison sigma C4-O1 est retardée par rapport à C3-C5. La formation du bassin monosynaptique $V(C4)$, $N = 0.22e$, est observée dans la structure **S4**, associé à la formation d'un centre *pseudoradical* au niveau des atomes C4. La formation du bassin disynaptique $V(C4,O1)$, $N = 0.32e$, est observée dans la structure **S5**.

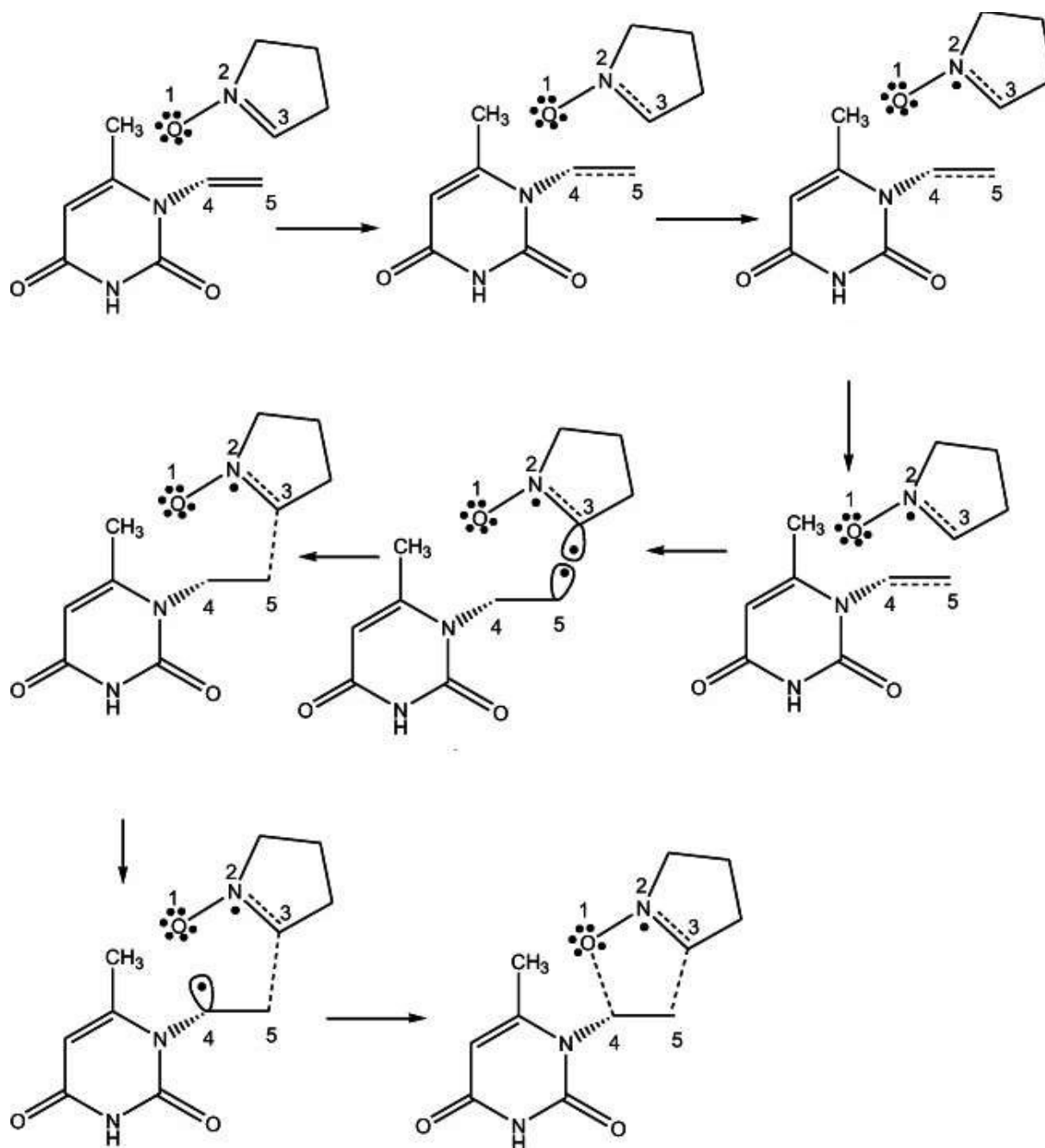


Figure III.8. Représentation schématique du mécanisme réactionnel introduisant les changements séquentiels de liaison de la réaction 32CA de 1-pyrroline-1-oxide PO avec N-vinylthimine NVT au cours du chemin réactionnel *ortho/endo* favorable.

III. 7 Analyse topologique QTAIM "*Quantum Theory of Atoms in Molecules*"

L'analyse topologique QTAIM "*Quantum Theory of Atoms in Molecules*" proposé par Bader et ses collaborateurs a été réalisé pour analyser les interactions électrostatiques locales entre bassins topologiques au cours du chemin réactionnel. L'analyse QTAIM de la densité électronique ρ aux points critique (BCP) correspondant à la région moléculaire associée à la formation de nouvelles liaisons simples C3-C5 et O1-C4 a été réalisé pour l'état de transition **TS1** et quatre structures (S1, S4, S5, S6 et P1) choisie de la courbe IRC. Les paramètres QTAIM calculés sont donnés dans le [tableau 9](#) On note que $CP_{c-o}(C4 - O1)$ représente le point critique CP (3,-1) de la liaison C4-O1 et $CP_{c-c}(C3 - C5)$ le CP (3,-1) de la liaison C3-C5.

Tableau III.9. Paramètres QTAIM (densité électronique ρ , laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$) en u.a., des CP (3,-1) correspondant au TS et quelques point de l'IRC dans les régions CP_{c-c} et CP_{c-o} associées à la formation de nouvelles liaisons C3-C5 et C4-O1, respectivement.

	$CP_{c-c}(C3 - C5)$		$CP_{c-o}(C4 - O1)$	
	ρ	$\nabla^2\rho(r_c)$	ρ	$\nabla^2\rho(r_c)$
S1	0.009	0.027	0.011	0.036
TS1	0.067	0.035	0.061	0.129
S4	0.122	-0.088	0.097	0.096
S5	0.162	-0.215	0.131	0.017
S6	0.202	-0.368	0.182	-0.191
P1	0.247	-0.574	0.265	-0.556

Le laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ est un outil puissant dans la caractérisation des zones de liaisons. L'analyse AIM s'intéresse classiquement aux valeurs du laplacien de la densité aux points critiques de liaison (3,-1) - minima locaux de la densité situés entre les noyaux.

Bien que cette analyse semble très efficace pour de nombreux systèmes moléculaires, cette interprétation chimique n'est pas physiquement justifiable dans la mesure où le laplacien n'est pas réellement un indicateur de l'appariement électronique.

L'analyse de [tableau III.9](#). montre que :

- Le laplacien de densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$ de la structure **S1** et l'état de transition **TS1** est positive aux deux points critiques CP_{c-c} et CP_{c-o} .
- L'état de transition **TS1** présente des densités électronique $\rho(r_c)$ faibles ainsi que des valeurs positif du laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de $CP_{c-c}(C3 - C5)$ et $CP_{c-o}(C4 - O1)$. Cela indique l'absence de liaison covalente C3—C5 et C4—O1 à l'état de transition. La formation de ces deux nouvelles liaisons n'a pas encore démarré au niveau de TS, ce qui en parfait accord avec l'analyse topologique ELF (voir section 3.6.2).
- Le changement le plus intéressant dans l'analyse QTAIM est observé pour la structure **S4**, dans laquelle le laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de $CP_{c-c}(C3 - C5)$ est négatif et aussi une augmentation de la densité électronique en ce point critique $\rho = 0.122$, cela explique la formation de la 1^{ère} liaison sigma C3—C5. Cependant, le laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de $CP_{c-o}(C4 - O1)$ est positif ce qui explique que la formation de la seconde liaison sigma C4—O1 est retardée par rapport à C3—C5. Ce résultat est en parfait accord avec l'analyse topologique ELF et confirme la nature de ce mécanisme (*one step-two stage*).
- La formation de la seconde liaison sigma C4—O1 est observée dans la structure **S6**. En effet, le laplacien $\nabla^2\rho(r_c)$ au niveau de $CP_{c-o}(C4 - O1)$ est négatif et la densité passe à 0.182 u.a.

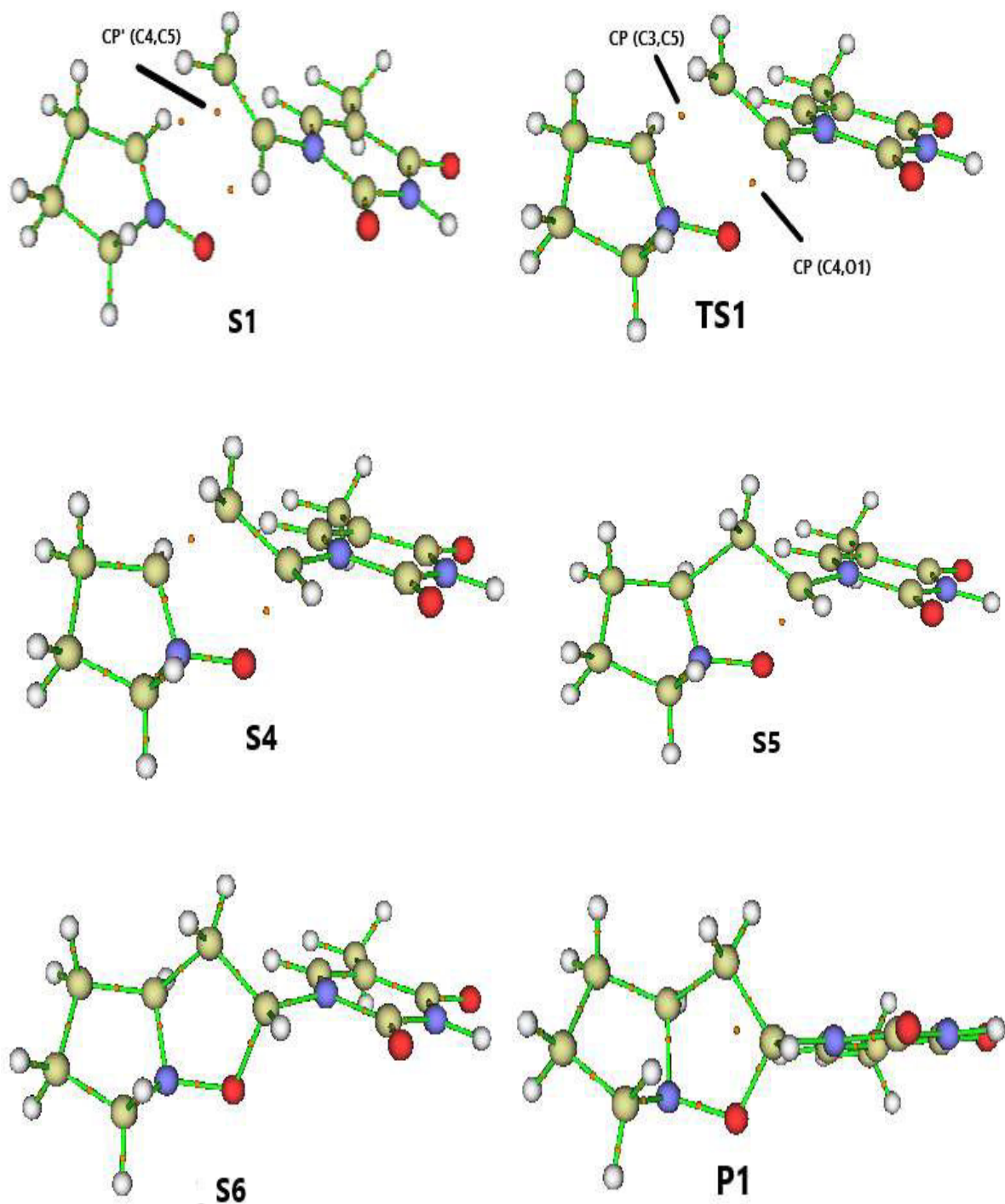


Figure III.9. Les cinq structures choisissent de l'IRC montrant la formation des deux liaisons $C_3 - C_5$ et $O_1 - C_4$.

III. 8 Analyse NCI (*No Covalent Interaction*)

Dans ce travail, une analyse NCI a été élaboré et une représentation 3D des isosurfaces du NCI des composés a été réalisée avec le programme MultiWfn et visualiser avec le programme VMD 1.9.2 pour l'état de transition **TS1** (figure 10) et de deux structures après l'état de transition S4 et S6 (figure III.11).

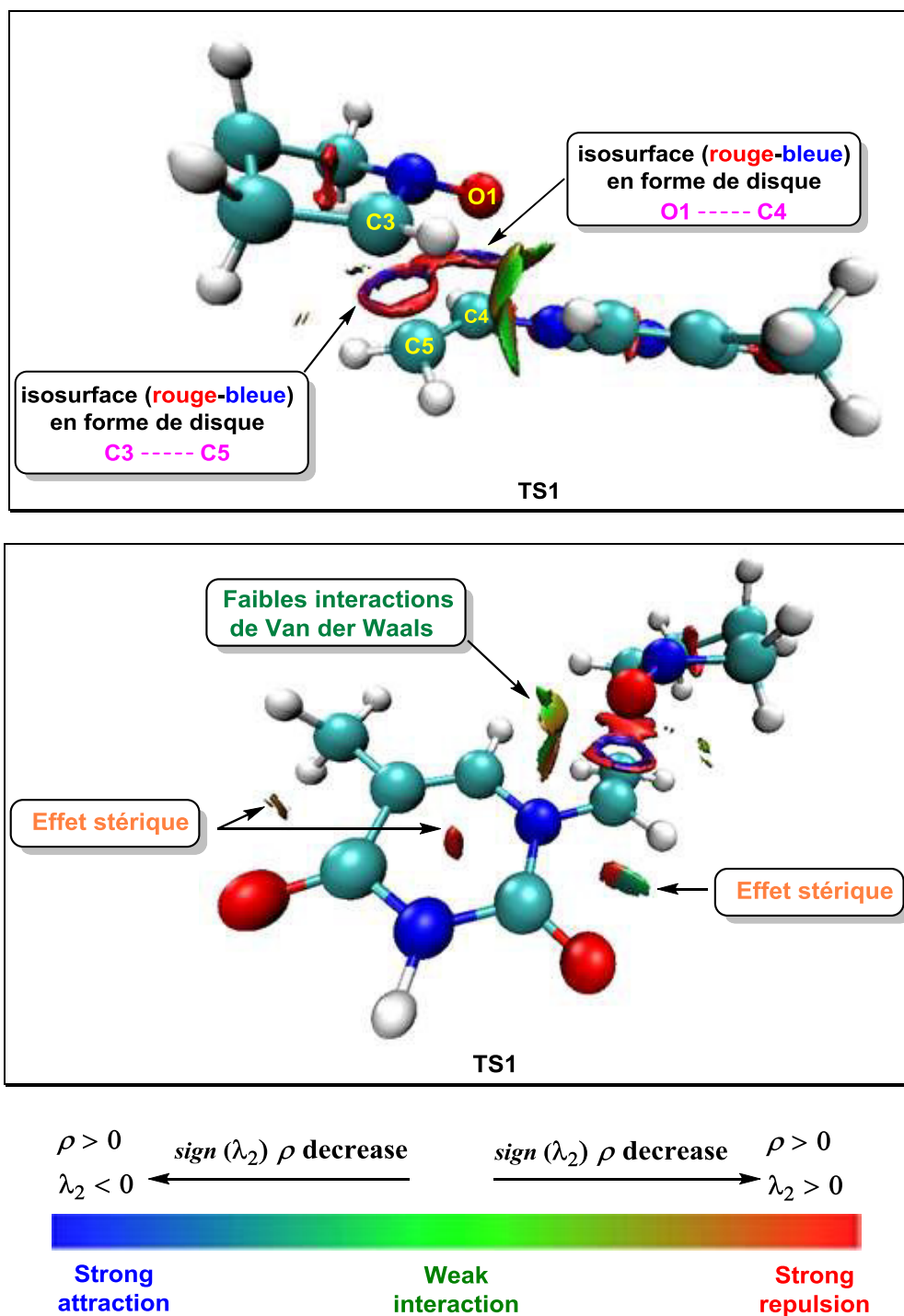


Figure III.10. Représentation 3D des isosurfaces du NCI du **TS1** favorisé de la réaction 32DA de PO avec NVT

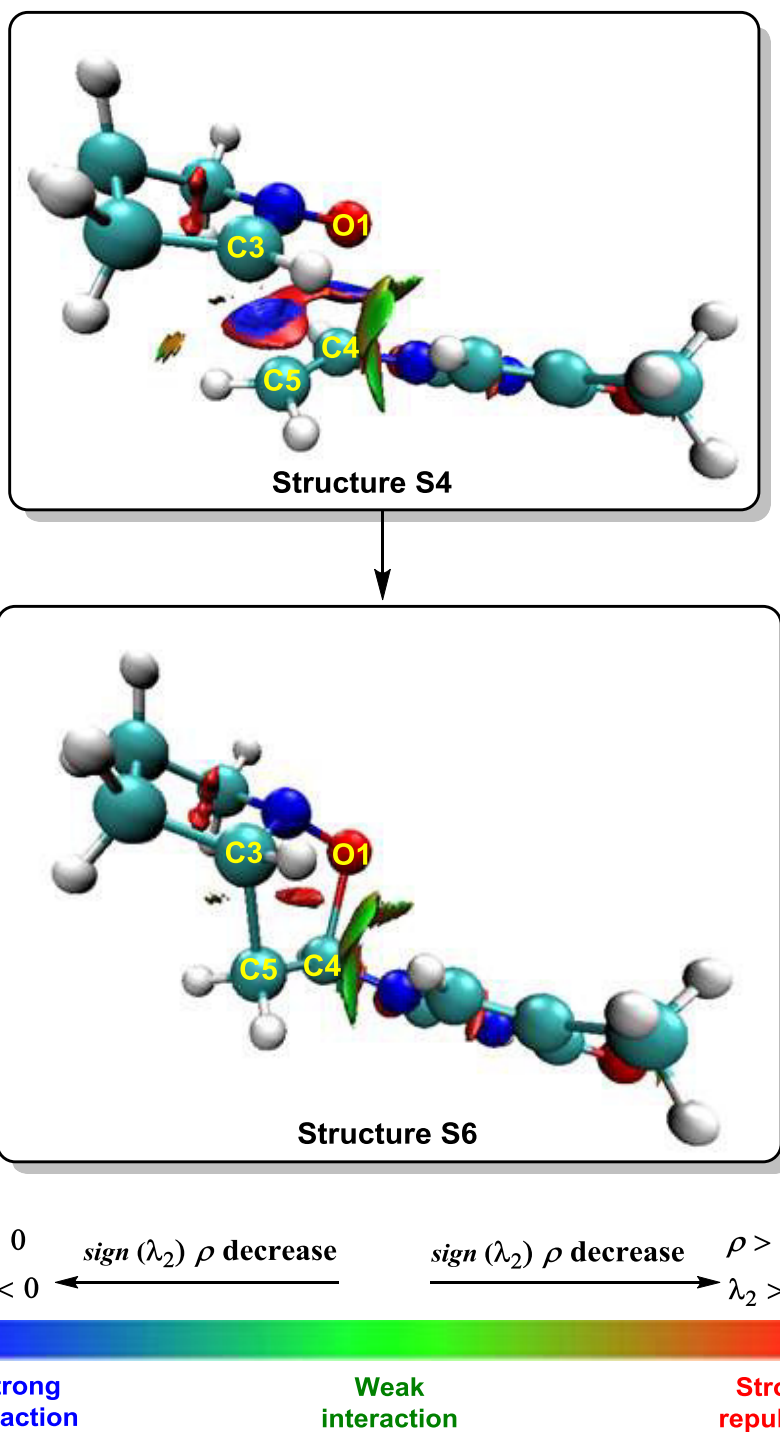


Figure III.11. Représentation 3D des isosurfaces du NCI de deux structures S4 et S6 de la réaction 32DA de PO avec NVT

L'analyse des deux figures 10 et 11 montrent que :

- L'isosurface en forme de disque vert est associée à des faibles interactions de Van der Waals entre les deux réactifs PO et NVT (voir figure III.10).
- Des interactions déstabilisatrices dues à l'encombrement stérique (révélé par la couleur rouge) au centre des hétérocycles sont observées au niveau des structures TS1, S4 et S6.
- La représentation 3D des isosurfaces du NCI de l'état de transition révèle deux isosurfaces bicolores (rouge-bleu) en forme d'anneaux situés entre les atomes O1...C4 et C3...C5 de part et d'autre des réactifs PO et NVT dans l'état de transition **TS1**.
- On note que l'isosurface bicolore en forme d'anneau est associée aux effets simultanés des interactions stabilisatrices et déstabilisatrices. Au cours de la réaction 32CA, cette isosurface évolue vers une isosurface continue bicolore associée aux interactions attractives. Ce qui explique la formation de deux nouvelles liaisons covalentes O1—C4 et C3—C5 (voir structure S6, figure III.11).

Références du Chapitre 3:

- [1] P. Merino. *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*. John Wiley & Sons, Inc. (2013) p. 895
- [2] G. Keating, *Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review of Its Use in Chronic Hepatitis C*. *Drugs*, (2015) 75: 675-685.
- [3] (a) T.B. Nguyen, A. Martel, C. Gaulon, R. Dahl, G. Dujardin *Org Prep Proc Int* (2010) 42:387–431.
(b) A. Procopio, S. Alcaro, A.D. Nino, L. Maiuolo, F. Ortuso, G. Sindona *New. Biorg Med Chem Lett* (2005) 15:545–550.
- [4] (a) L.R. Domingo *Molecular chemistry. Molecules* (2016). 21:1319.
(b) M. Ríos-Gutiérrez, L.R. Domingo *Eur Jour Org Chem* (2019). 267–282.
- [5] (a) L.R. Domingo, N. Acharjee *ChemistrySelect* (2018). 3:8373–8380.
(b) N. Acharjee, A. Banerji *J Chem Sci* (2020). 132:65.
(c) L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, N. Acharjee *Molecules* (2019). 24:832.
(d) N. Acharjee *J Mol Model*(2020). 26:117.
(e) L.R. Domingo, N. Acharjee *J Phys Org Chem*: (2020). e4062.
(f) N. Acharjee, *Structural Chemistry* (2020). 31:2147–2160
- [6] Y. Zhao, D.G. Truhlar. *J Phys Chem A* (2004). 3108:6908–18.
- [7] G.A. Petersson, D.K. Malick, W.G. Wilson, J.W. Ochterski, J.A. Montgomery, M.J. Frisch. *The Journal of Chemical Physics* (1998) 109:10570–9.
- [8] K. Fukui. *WORLD SCIENTIFIC* (1997). 7:371–3.
- [9] Gonzalez Carlos, Schlegel HBernhard. *J Phys Chem* (1990). 94:5523–7.
- [10] C. Gonzalez, H.B. Schlegel. *The Journal of Chemical Physics* (1991). 95:5853–60.
- [11] A.E. Reed, F. Weinhold. *The Journal of Chemical Physics* (1983). 78:4066–73.
- [12] T. lu, F. Chen.. *J Comput Chem* (2012). 33:580–92.
- [13] A.D. Becke, K.E. Edgecombe. *The Journal of Chemical Physics* (1990). 92:5397–403.
- [14] R.F.W. Bader. Clarendon Press, USA. (1994).
- [15] R.F.W. Bader, Essén H. *J Chem Phys* (1984).80:1943–1960.
- [16] L. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez. *Molecules* (2016). 21:748.
- [17] P. Geerlings, F.D. Proft, W. Langenaeker. *Conceptual Density Functional Theory. Chem rev.*(2003), 103:1793-1874.
- [18] R.G. Parr, R.G. Pearson. *J Am Chem Soc* (1983).105:7512–6.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussions

- [19] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras. *Tetrahedron* (2002). 58:4417–23.
- [20] L.R. Domingo, P. Perez. *The nucleophilicity N index in organic chemistry* (2011). 8.
- [21] R.G. Parr, W. Yang. *Density-functionnel theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, Oxford, (1989). 4:70–86.
- [22] A.Procopio, S.Alcaro, AD.Nino, L.Maiuolo, F.Ortuso, G.Sindona. *BiorgMedChem*, (2005), 15:545-550.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué la théorie MEDT pour étudier la réaction de cycloaddition [3+2] 32CA d'une nitroène cyclique 1-pyrroline-1-oxyde avec le N-vinyls nucléobases au niveau MPWB1K/6-311G (d,p). On conclut que :

- ✓ La régiosélectivité observée expérimentalement de cette réaction 32CA n'est pas prédite par les indices CDFT à cause du faible caractère polaire de la réaction.
- ✓ L'analyse de la surface d'énergie potentielle en phase gazeuse et en présence du solvant montre que cette réaction est régio-, et stéréosélective. Le mode de cyclisation *ortho/exo* est le plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.
- ✓ L'étude mécanistique de la réaction était réalisée par l'évolution de la densité électronique le long du chemin réactionnel IRC par deux analyses topologiques ELF et QTAIM. Les résultats théoriques obtenus montrent que cette réaction suit un mécanisme *ortho/exo* en une seule étape (*one-step*) mais en deux phases (*two-stage*). La première étape correspond à la formation de la liaison C3-C5, la deuxième étape est associée à la formation de la liaison O1-C4.
- ✓ L'analyse NCI montre une isosurface bicolore en forme d'anneau associée aux effets simultanés des interactions stabilisatrices et déstabilisatrices entre les réactifs. Ce résultat explique la formation de deux nouvelles liaisons covalentes O1-C4 et C3-C.