

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

UNIVERSITE MOLOUD MAMMARI TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



Mémoire de master
Filière : **Chimie**

Spécialité : Chimie Physique

Présenté par

Mme LEULMI Wahiba

Intitulé :

**Etude Théorique du Mécanisme de la Réaction
d'Aldolisation**

Soutenu le 25/11/2020 devant le jury composé de :

Mr. BOURAHLA Boualem	professeur	UMMTO	Président
Mme HOCINE Ouerda	MCA	UMMTO	Examinatrice
Mr. SAAL Amar	MCA	UMMTO	Promoteur

Promotion 2019/2020

Je dédie ce travail

*A mes chers parents
A mon cher époux
A toutes mes sœurs*

Remerciements

Ce travail a été dirigé par Monsieur **Amar SAAL**, Maître de Conférences à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO) et chercheur au laboratoire de chimie théorique computationnelle et photonique (LCTCP) de la faculté de chimie de l'USTHB.

Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir encadré et guidé, pour son aide scientifique et technique et pour son soutien moral. Je le remercie aussi pour ses encouragements et surtout pour sa disponibilité dont il a fait preuve à mon égard.

Ma gratitude s'adresse à Monsieur **Boualem BOURAJLA**, Professeur à l'UMMTO, d'avoir bien voulu présider le jury de cette soutenance et d'examiner ce travail.

Ma gratitude s'adresse à Madame **Ouerda BENLOUNES Epse HOCINE**, Maître de Conférences à l'UMMTO, d'avoir bien voulu participer à ce jury et d'examiner ce travail.

Je remercie tous **les enseignants du département de chimie**, qui ont contribué à ma formation tout au long de mes cinq années d'étude (Licence et Master). Mes remerciements particuliers vont à Monsieur **Smail SAIT** pour ses encouragements et son soutien lors de la préparation de ce mémoire.

J'associe dans la même pensée, tous mes **ami (e) s**, qui par leur soutien moral et leurs actes ont contribué à la réalisation de ce travail. Plus particulièrement, ma chère copine **Fariza BENOUMELGHAR**, que je ne remercierai jamais assez pour tout ce qu'elle a fait pour moi et pour son amitié sans faille.

Mes gratitudes s'adressent à mon mari **AHMED** pour son soutien psychologique et ces encouragements incessants.

Enfin, mes remerciements à **mes parents** et à tous les membres de ma famille pour leur soutien, leurs encouragements et leur affection qui m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui.

Lists des abbreviations

AO	Atomic Orbital
DFT	Density Functionnal Theory
HF	Hartree-Fock
HFR	Hartree-Fock-Rootaan
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (en français HO = Haute Occupée)
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LUMO	Lowest Unoccupied MO (en français BV = Basse Vacante)
MM	Molecular Mechanics
MO	Molecular Orbital
NBO	Natural Bond Orbitals
NPA	Natural Population Analysis
QM	Quantum Mechanics
SCF	Self Consistant Field
SEP	Surface d'Energie Potentielle
ZPE	Zero Point Energy

Liste des figures

Figure 3.1.	<i>Quelques longueurs de liaison et les charges NPA de la cyclohexanone obtenues au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p).</i>	20
Figure 3.2.	<i>Structure optimisée de l'anion énolate de la cyclohexanone obtenue au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p). Sur la figure de droite, nous donnons les charges NPA obtenues.</i>	21
Figure 3.3.	<i>Les charge NPA des deux carbonyles de la solution : éthanal et cyclohexanone. Les calculs ont été faits au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p).</i>	21
Figure 3.4.	<i>Diagrammes énergétiques des orbitales frontières éthénolate et céténolate. Les calculs ont été faits au niveau de M062X/6-31++G(d,p).</i>	23
Figure 3.5.	<i>Les structures optimisées des anions A^- : selon le sens de l'attaque axiale ou équatoriale.</i>	24
Figure 3.6.	<i>Les structures optimisées des produits A et C.</i>	25
Figure 3.7.	<i>Quelques longueurs de liaison et les charges NPA de l'éthanal et de l'énolate correspondant.</i>	26
Figure 3.8.	<i>Les structures optimisées des anions B^- et D^-.</i>	28
Figure 3.9.	<i>Les structures optimisées des produits B et D.</i>	28
Figure 3.10.	<i>Diagrammes énergétiques le long des quatre chemins 1.1, 1.2, 2.1 et 2.2.</i>	30

Liste des figures

Schéma 1.1.	<i>Schéma générale d'une réaction d'aldolisation.</i>	3
Schéma 1.2.	<i>Réactions d'aldolisation symétriques</i>	3
Schéma 1.3.	<i>Réactions d'aldolisation : l'éthanal +propanone.</i>	4
Schéma 1.4.	<i>Mécanisme énolate de la réaction d'aldolisation.</i>	5
Schéma 1.5.	<i>Mécanisme Enol de la réaction d'aldolisation.</i>	5
Schéma 3.1.	<i>Produits de la réaction d'aldolisation éthanal + cyclohexanone.</i>	18
Schéma 3.2.	<i>Directions d'attaque énolate (nucléophile) – carbonyle (électrophile) selon les charges NPA.</i>	22
Schéma 3.3.	<i>Directions d'attaque énolate (nucléophile) – H^+ (électrophile) selon les les deux directions d'attaque par le carbone et par l'oxygène. Les calculs ont été fait au niveau M062X/6-31++G(d,p).</i>	22
Schéma 3.4.	<i>Chemins réactionnels 1.1 et 1.2.</i>	26
Schéma 3.5.	<i>Directions d'attaque énolate (nucléophile) – carbonyle (électrophile) selon les charges NPA dans le cas des chemins 2.1 et 2.2.</i>	27
Schéma 3.6.	<i>Chemins réactionnels 2.1 et 2.2.</i>	29

Table des matières

<i>Introduction Générale</i>	1
------------------------------------	---

Chapitre 1. Aperçu sur la Réaction d'Aldolisation

1.1. Introduction	2
1.2. Définition	3
1.3. Types de réaction d'aldolisation	3
1.3.1. Aldolisation Symétrique	3
1.3.2. Aldolisation Croisée	4
1.4. Types de Mécanismes d'aldolisation	4
1.4.1. Mécanisme Enolate	4
1.4.2. Mécanisme Enol.....	5

Chapitre 2 Méthodes de la Modélisation Moléculaire

2.1. Introduction	6
2.2. Méthodes de la mécanique quantique (QM)	7
2.2.1. Méthode de Hartree – Fock (HF).....	7
2.2.2. Les bases de calcul quantique	10
2.2.3. Les méthodes post-HF	11
2.2.4. Méthodes de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	12
2.3. Les méthodes de la mécanique moléculaire	14
2.4. Méthodes hybrides (QM/MM).....	15
2.5. Références	16

Chapitre 3 Résultats et Discussion

3.1. Introduction	17
3.2. Méthodologie de calcul	18
3.3. Résultats et discussion.....	19
3.3.1. Etude du chemin réactionnel I : chemin 1.1 et chemin 1.2.....	19
3.3.2. Etude du chemin réactionnel II : chemin 2.1 et chemin 2.2	26
3.3.3. Etude des diagrammes énergétiques de la réaction d'aldolisation	29

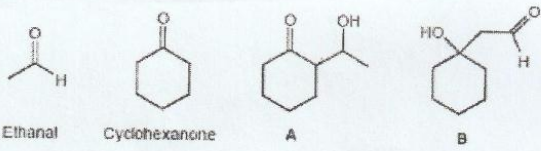
<i>Conclusion générale</i>	32
----------------------------------	----

Introduction Générale

La réaction d'aldolisation¹ est parmi plusieurs réactions chimiques qui permettent l'obtention de liaison carbone-carbone. On peut citer : la réaction de Suzuki-Miyaura,² les réaction de Wittig et ses variantes,³ le couplage croisé des composés diazo,⁴ les méthathésis des oléfines,⁵ les réactions de Heck⁶.

Dans ce projet de fin d'étude de master en chimie physique, nous nous proposons d'étudier le mécanisme réactionnel de la réaction d'aldolisation entre une cétone (cyclohexanone) et un aldéhyde (un éthanal). Le sujet est un exercice de l'examen de chimie organique et des hétéro-éléments (assuré par Mme Benlounes) donné aux étudiants de M1 chimie physique cette année dont l'énoncé est ci-dessous.

B- On fait réagir mole à mole, en milieu basique, l'éthanal sur la cyclohexanone. La condensation mixte pourrait conduire aux deux isomères **A** et **B**.



The image shows four chemical structures. From left to right: Ethanal (CH₃CHO), Cyclohexanone (a six-membered ring with a ketone group), structure **A** (a cyclohexane ring with a ketone group and a 1-hydroxyethyl group on the same carbon), and structure **B** (a cyclohexane ring with a ketone group and a 2-hydroxyethyl group on the same carbon).

*Des deux dérivés carbonyles, l'éthanal et la cyclohexanone, lequel est le plus réactif vis-à-vis des réactions d'addition nucléophiles ? En déduire l'isomère majoritairement formé.
 **Détailier le mécanisme de la condensation.
 ***Indiquer pour **A** et **B** le nombre de stéréoisomères possibles.

Nous allons à travers cette étude essayer de trouver une explication plausible, sur la base de grandeurs microscopiques : charges électroniques, les structures géométriques, les orbitales moléculaires et les énergies totales, au mécanisme de la réaction d'aldolisation qu'on retrouve dans la plupart des livres de chimie organique.

Après cette brève introduction, nous donnons dans le premier chapitre un aperçu sur la réaction d'aldolisation. Puis, au niveau du chapitre 2, nous exposons les méthodes de la modélisation moléculaire. Les résultats et leur discussion seront abordés au troisième chapitre. Enfin, nous terminons ce mémoire par une conclusion générale.

¹ Y J. Nuerbiye Aobulikasimu, Zengguang Zhang, Chengbin Liu, Bixuan Cao, Bin Lin, Peipei Guan, Yu Mu, Yi Jiang, Li Han, and Xueshi Huang *Journal of Natural Products*, Articles ASAP (Article) Publication Date (Web):November 20, **2020** DOI: 10.1021/acs.jnatprod.0c00547 ; Lingli Zhu, Dekui Shen, Chunfei Wu, Sai Gu Industrial & Engineering Chemistry Research, Articles ASAP (Review) Publication Date (Web):November 19, **2020** DOI: 10.1021/acs.iecr.0c04760

² Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457 ; Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.

³ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

⁴ Baratta, W.; DelZotto, A.; Rigo, P. *Chem. Commun.* **1997**, 2163 ; Hansen, J. H.; Parr, B. T.; Pelphrey, P.; Jin, Q. H.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2544.

⁵ Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746 ; Kress, S.; Blechert, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4389.

⁶ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009 ; Mc Cartney, D.; Guiry, P. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5122.

Chapitre 1

Aperçu sur la Réaction d'Aldolisation

1.1. Introduction

Observée séparément pour la première fois par les chimistes russe Alexander Boridin (en 1869) et français Charles-Adolphe Wurtz (en 1872), la réaction d'aldolisation (RA) est une réaction de couplage entre deux composés carbonyles (aldéhyde ou cétone) pour former un aldol. L'aldol ainsi formé comporte deux nouveaux carbones asymétriques en position α et β ; ce qui rend la réaction plus complexe. Depuis plus d'une cinquantaine d'année, plusieurs travaux ont été réalisés pour comprendre la stéréochimie de cette réaction et contrôler les configurations absolues de ces carbones.^{7,8}

La réaction d'aldolisation est largement utilisé dans la synthèse de composés organiques d'intérêt biologique ou pharmacologique.⁹

Dans ce chapitre, nous donnons un aperçu sur les réactions d'aldolisation.

⁷ Heathcock C.H. *Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, 2, **1991**, 133.

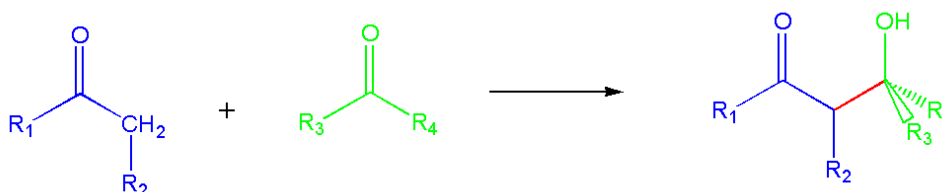
⁸ Mestres R. *Green Chemistry* 12, **2004**, 83.

⁹ Mestres R. *Green Chemistry* 12, **2004**, 583; M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Letters*, 25, **1984**, 031; Jie Jack Li, Douglas S. Johnson, Drago R. Sliskovic, Bruce D.Roth, *Contemporary Drug Synthesis*. Wiley-Interscience, **2004**, 118.

1.2. Définition

La réaction d'aldolisation est une réaction au cours de laquelle on assiste à la formation d'une liaison carbone-carbone. C'est une réaction qui a lieu entre deux composés carbonyles pour former un β -hydroxy carbonyle. Au cours de la réaction, l'un des carbonyles jouera le rôle d'un nucléophile et l'autre sera électrophile. Les réactions d'aldolisation sont des réversibles et le sens inverse de la réaction est dit rétro-aldolisation.

Schéma 1.1. Schéma générale d'une réaction d'aldolisation.



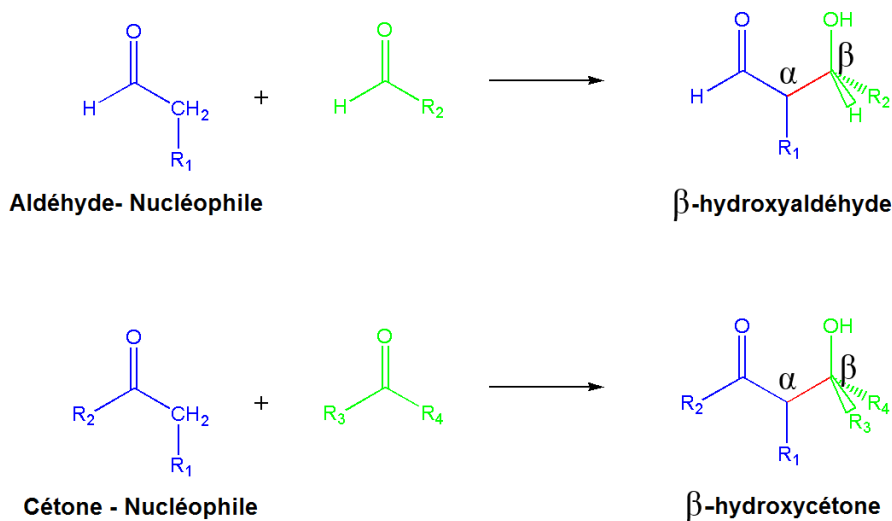
1.3. Types de réaction d'aldolisation

On distingue deux types de réactions d'aldolisation : symétrique et croisée.

1.3.1. Aldolisation Symétrique

Une réaction aldolique est dite *symétrique* si les deux composés en interaction sont des aldéhydes ou des cétones. Ces réactions conduisent à des composés β -hydroxycarbonylés. Aboutissant, respectivement, à un aldol (β -hydroxyaldéhyde) si les deux molécules sont des aldéhydes et à un cétoal (β -hydroxycétone) si les deux molécules sont des cétones. Expérimentalement, les réactions avec les aldéhydes présentent de meilleurs rendements que celles avec les cétones.

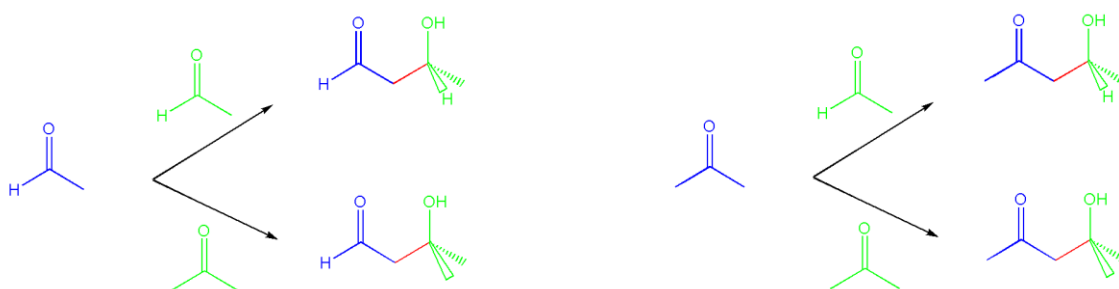
Schéma 1.2. Réactions d'aldolisation symétriques



1.3.2. Aldolisation Croisée

Une réaction d'aldolisation est dite *croisée* si un des deux composés est un aldéhyde et l'autre une cétone. En effet, la réaction entre une cétone et un aldéhyde conduit à la formation de quatre produits : deux symétriques et deux croisés. Bien sûr, si l'on tient compte de la configuration absolue des atomes de carbone en bêta, pour chaque produit, il faut considérer deux configurations R et S. Dans le schéma ci-dessous, schéma I.3, sont donnés les quatre produits de la réaction d'aldolisation entre l'éthanal et la propanone.

Schéma I.3. Réactions d'aldolisation : l'éthanal +propanone.

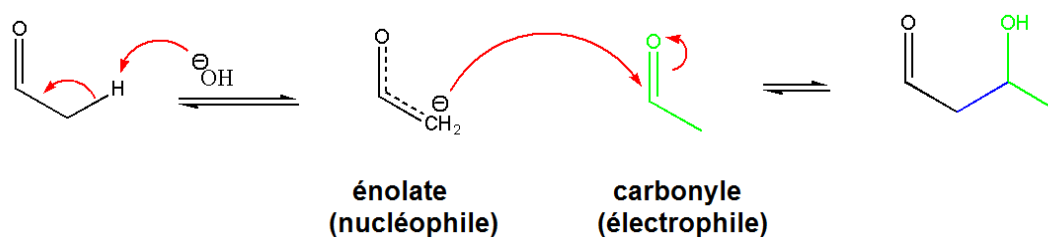


1.4. Types de Mécanismes d'aldolisation

Le mécanisme de la réaction d'aldolisation se trouve dans presque tous les livres de chimie organique approfondie. Etant donné que le carbonyle et l'énol ne sont pas tellement réactifs, la réaction d'aldolisation nécessite un catalyseur acide ou basique. Lorsqu'un catalyseur acide est utilisé, la voie est dite *énol* si c'est le catalyseur basique qui est utilisé on parle alors de mécanisme *énolate*.

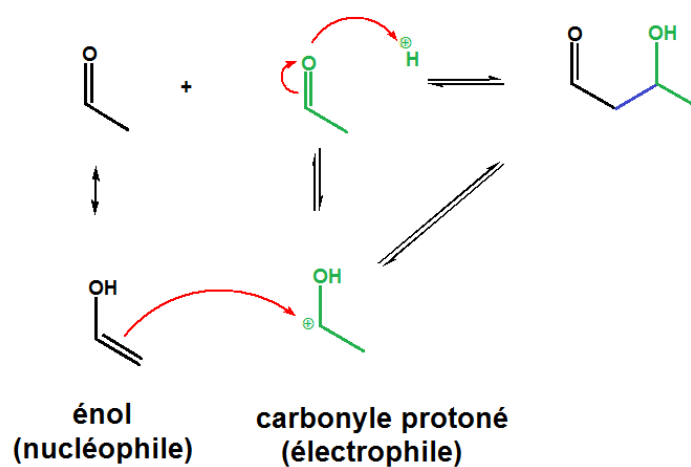
1.4.1. Mécanisme Enolate

En présence d'une base, le carbonyle réagit en un acide ; il perd son proton qui se trouve en C β . L'énolate ainsi formé est un très bon nucléophile. L'addition aura donc lieu entre le nucléophile (énolate) et l'électrophile (carbonyle), *c.f.* schéma 1.4.

Schéma 1.4. Mécanisme énolate de la réaction d'aldolisation.

1.4.2. Mécanisme énol

La réaction est réalisée en présence d'un catalyseur acide. La réaction d'addition électrophile – nucléophile a lieu entre un carbonyle protoné et un énol, *c.f.* schéma 1.5.

Schéma 1.5. Mécanisme Enol de la réaction d'aldolisation.

Chapitre 2

Méthodes de la Modélisation Moléculaire

2.1. Introduction

La modélisation moléculaire est une science qui étudie la construction atomique et moléculaire de la matière et de ses interactions. Cette discipline permet de prévoir les structures, les propriétés physiques et chimiques ainsi que la réactivité des systèmes moléculaires, en utilisant les méthodes de calcul théorique. Le progrès réalisé en informatique (algorithmique et équipements) a permis le développement de cette chimie assisté par ordinateur et qui fait partie de ce qu'on appelle chimie numérique ou chimie computationnelle. Les concepts quantiques sont imprégnés dans toute la chimie et ils deviennent des outils de bases pour la compréhension des phénomènes chimiques

Les *principales* méthodes de la modélisation moléculaire sont fondées sur les lois de la mécanique quantique et de la mécanique moléculaire.

2.2. Méthodes de la mécanique quantique (QM)

En 1887, Albert Michelson et Edouard Morlet font une expérience destinée à mesurer la vitesse de la lumière par rapport à des référentiels différents. Mais, surprise, à la lecture des résultats, la vitesse de la lumière est la même. Les deux physiciens sont médusés, la lumière se joue de la physique et elle ne respecte pas la loi de composition des vitesses. En fin du 19^{ème} siècle, la lumière joue un tour de plus aux physiciens. Cette fois, le problème se situe à la frontière de deux mondes, celui de la matière et celui du rayonnement qui s'en dégage quand un corps est chauffé, un véritable casse-tête que les physiciens appellent : l'énigme du corps noir. L'inefficacité de la mécanique newtonienne devant ces nouveaux problèmes a permis l'avènement de la mécanique quantique. Cette dernière est la théorie qui permet de décrire la matière au niveau microscopique c'est-à-dire les atomes, les noyaux des atomes et puis toute la physique des particules. La mécanique quantique constitue donc une nouvelle branche de la physique qui apporte la solution à tous les problèmes soulevés que l'on n'en a pas pu résoudre sur la base des lois de la mécanique classique. Cette dernière n'est en fait qu'une partie de la mécanique quantique. Une nouvelle science qui consiste à résoudre l'équation de Schrödinger pour décrire un système moléculaire et à déterminer des solutions physiquement acceptables. Cependant, sa résolution est très compliquée voir même impossible, pour cela, plusieurs approximations ont été faites.

2.2.1. Méthode de Hartree – Fock (HF)

La méthode de Hartree-Fock (HF) est l'application du principe variationnel pour la résolution de l'équation de Schrödinger d'un système microscopique donné.

2.2.1.1. L'équation de Schrödinger

Le principe directeur de la mécanique quantique repose sur le fait que la fonction d'onde contient toutes les informations sur l'état dynamique du système microscopique. Comme les molécules obéissent aux lois quantiques, le calcul de leurs fonctions d'onde devrait consister, en toute rigueur, à résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps.

$$H\psi = E\psi$$

E est l'énergie du système et H est son opérateur hamiltonien. Les valeurs propres de H sont les valeurs de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les vecteurs propres associées. Pour un système à N noyaux et $2n$ électrons, on a :

$$H = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{1}{2m_e} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Dans cette expression, les opérateurs sont, respectivement, des : les énergies cinétiques des électrons, des énergies d'interaction électrons-noyaux, des énergies d'interaction électron-électron, des énergies cinétiques des noyaux et des *énergies* d'interaction noyau-noyau.

La résolution rigoureuse de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour des systèmes très simples tels que H, H₂⁺,... Pour des systèmes polyélectroniques, on doit se contenter d'une solution approchée. Pour se faire, des approximations ont été alors introduites.

2.2.1.2. L'approximation de Born-Oppenheimer (B-O)

La première approximation est tellement justifiée dans le cas qui nous intéresse que ce n'en ai pratiquement pas une : c'est l'approximation de Born-Oppenheimer. Elle consiste à remarquer que le mouvement des électrons est tellement plus rapide que celui des noyaux et que ces derniers apparaissent comme pratiquement immobiles vis-à-vis des électrons. La position et la dynamique des électrons dépendent bien sûr de la position des noyaux mais pas de leurs vitesses. Le mouvement des électrons étant ainsi découplé de celui des noyaux. On pourra donc, pour chaque géométrie d'une molécule, calculer une fonction d'onde purement électronique décrivant le mouvement des électrons dans un champ de potentiel des noyaux considérés comme fixes. L'énergie totale d'un système donné sera calculée comme l'énergie électronique augmentée de l'énergie d'interaction entre les noyaux.

Cette première simplification n'est cependant pas suffisante puisque nous avons encore à résoudre un problème à n corps. Il faut donc aller au-delà de l'approximation de Born-Oppenheimer.

2.2.1.3. Les équations de Hartree-Fock-Roothaan

Dans le cadre de l'approximation de B-O, l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$H_{el}(r_1, r_2, \dots, r_N) \Psi_{el}(R_1, R_2, \dots, R_N) = E_{el} \Psi_{el}(R_1, R_2, \dots, R_N)$$

Où R_i sont les coordonnées de l'électron i , $R_i \equiv (r_i, \sigma_i)$, $r_i = x_i, y_i$ et z_i avec $i = \overline{1, N}$.

Une des premières approximations fut développée par Douglas Hartree en 1928. La simplification est alors considérable. La fonction d'onde électronique prend la forme d'un produit de fonctions monoélectroniques appelées orbitales. Ceci suppose que les électrons soient considérés comme des particules indépendantes les unes des autres. Cependant, ce simple produit de plusieurs fonctions, ne respecte pas le principe d'antisymétrie de Pauli ; une condition pour tenir compte des observations expérimentales.

En 1930, John Slater et Vladimir Fock introduisirent le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde dans la méthode de Hartree. Ce n'est qu'avec la représentation de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater que ce problème fût résolu. L'équation monoélectronique de Hartree-Fock (HF), pour chaque niveau moléculaire k , est donnée par :

$$F(i)\psi_k(i) = e_k\psi_k(i)$$

Où F est l'opérateur monoélectronique de Fock et ψ_k est une spin-orbitale.

L'énergie électronique totale est donnée par l'expression suivante :

$$E = \sum_{i=1}^N 2h_{ii}^c + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (2J_{ij} - K_{ij})$$

Où $h_{ii} = \langle i | h_i | i \rangle$ est l'intégrale monoélectronique de cœur,
 $J_{ij} = \langle ii || jj \rangle$ est l'intégrale moléculaire biélectronique coulombienne,
 $K_{ij} = \langle ij || ij \rangle$ est l'intégrale moléculaire biélectronique d'échange.

La résolution de l'équation de Hartree-Fock se fait en réécrivant la partie spatiale des Orbitales Moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire d'Orbitales Atomiques (OM=CLOA) donnant lieu aux équations de Hartree-Fock-Roothaan (HFR):

$$F C_k = e_k S C_k$$

Où F est la matrice de Fock, C_k est un vecteur colonne et S est la matrice de recouvrement.

La résolution des équations de HFR s'effectue d'une manière itérative dite *méthode du champ auto-cohérent* (SCF : Self Consistent Field).

2.2.2. Les bases de calcul quantique

Des calculs montrent que le résultat numérique obtenu avec la méthode de HF-Roothaan dépend de la nature et de la taille de la base utilisée. On distingue, principalement, deux types de bases : base de type Slater (STO: Slater Type Orbitals) et une base de type gaussienne (GTO : Gaussian Type Orbitals).

$$STO: \quad R_{n,l}(r) = Cr^{n-1}e^{-\alpha r}$$

$$GTO: \quad R_{n,l}(r) = Cr^n e^{-\alpha r^2}$$

Lors de l'étude de système moléculaire, le calcul des intégrales biélectroniques multicentriques cause beaucoup de problème avec les fonctions de type Slater. Cela explique le fait que la majorité des calculs qui se font actuellement utilisent des bases d'orbitales atomiques de type gaussienne. L'inconvénient majeur des orbitales gaussiennes est qu'elles décrivent mal les densités électroniques à la fois près des noyaux et à longues distances. Pour pallier à ce problème, au lieu d'utiliser une seule fonction gaussienne on utilise une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes primitives (GP) qu'on désigne souvent par gaussienne contractée (GC) :

$$GC = \sum_i C_i (GP)_i$$

Lors d'un calcul quantique, les coefficients C_i ne sont pas optimisés. Dans la pratique, chaque orbitale atomique (OA) est exprimée par une combinaison linéaire de plusieurs GC. Selon le nombre de GC utilisées pour exprimer une OA : une, deux, trois, ... on parle, respectivement, de base de type simple zêta (STO-3G), double zêta (6-31G)¹⁰, triple zêta (6-311G), ... etc.

Pour le cas de systèmes dont le nuage électronique est perturbé par une quelconque interaction, on utilise ce qu'on appelle les bases enrichies par des fonctions de polarisation et/ou diffuses : les fonctions de polarisation décrivent les orbitales atomiques dont le nombre quantique l est supérieur à celui des orbitales atomiques de valence ($l_{polarisation} = l_{valence} + 1$), les fonctions diffuse ont le nombre quantique n supérieur à celui de l'état fondamental ($n_{diffuse} = n_{fondamentale} + 1$). Dans le logiciel Gaussian, pour

¹⁰ La base 6-31G signifie que pour chaque atome, les orbitales internes sont exprimées par une contraction de six gaussiennes primitives (une seule GC) et les orbitales de valence sont exprimées par deux gaussiennes contractées (GC1 et GC2). GC1 est formée de 3GP et GC2 est formée d'une seule GP. Ce type de base est alors appelé base mixte simple et double zêta.

ajouter les fonctions de polarisation dans les calculs on rajoute le signe ‘*’ ou ‘**’ à la base, par exemple la base 6-31G** signifie que les orbitales de polarisation d sont rajoutées aux atomes de la seconde période du tableau périodique et des orbitales de polarisation p sont rajoutées aux atomes d’hydrogène. Pour étendre la base avec les fonctions diffuses sur les atomes lourds on rajoute un ‘+’ tel que dans la base 6-31+G. L’écriture 6-31++G signifie que les orbitales diffuses sont rajoutées à tous les atomes y compris les atomes d’hydrogène.

Dans le cas des atomes très lourds, où les effets relativistes ne sont pas négligeables tels que les métaux du bloc d du tableau périodique, le noyau et les électrons de cœur sont souvent remplacés par des pseudo-potentiels de cœur qu’on dit des potentiels effectifs de cœur ECP (effective core potential), parmi les bases qui considèrent ces ECP on trouve Lanl qui est une base développée par le laboratoire Lanl (pour : Los-Alamos National Laboratory).

2.2.3. Les méthodes post-HF

2.2.3.1. La corrélation électronique

Il est important de noter que la théorie Hartree-Fock ne tient pas compte de tous les effets de corrélation entre les mouvements des électrons au sein d’un système moléculaire. Grâce au principe d’antisymétrie de la fonction d’onde, les électrons de même spin ont une probabilité nulle d’occuper la même position case quantique. Dans ce cas, le déterminant de Slater devient égal à zéro. Par contre rien n’interdit à deux électrons de spins différent d’occuper la même position au même moment ! Ce qui résulte en une surestimation de l’énergie avec le traitement HF. Cette surestimation est désignée par énergie de corrélation :

$$E_{corr} = E_{HF} - E_{NR} > 0$$

Plusieurs calculs montrent que la corrélation électronique est très faible devant l’énergie de HF. Quoiqu’elle ne représente que 1% de l’énergie exacte non relativiste, elle reste tout de même du même ordre de grandeur que l’énergie de la liaison chimique. Tenir compte de l’énergie de la corrélation électronique est plus qu’indispensable lors de l’étude de la réactivité en chimie d’une manière générale et des réactions radicalaires en particulier. Pour tenir compte de l’énergie de la corrélation électronique on fait appel aux méthodes Post-HF.

2.2.3.2. Les méthodes Post-HF

Interaction de Configuration (CI)

C'est une méthode mono-référence basée sur l'approche variationnelle. La fonction d'onde totale est une combinaison linéaire de plusieurs déterminants représentant chacun une configuration possible de la distribution électronique. Son principe : en premier lieu, on établit selon l'approche HF le déterminant de Slater de la fonction d'onde fondamentale. Ensuite, dans ce déterminant plusieurs orbitales réelles sont remplacées par autant d'orbitales virtuelles. Enfin, La fonction d'onde totale, qui est la combinaison linéaire de tous ces déterminants, est obtenue par la minimisation de l'énergie totale du système.

Møller-Plesset (MPx)

Ce sont des méthodes basées sur le principe de perturbation. L'hamiltonien du système est la somme de deux contributions : H_0 qui est la somme des opérateurs de Fock mono-électroniques et H' qui est une petite perturbation appliquée sur H_0 . Dans les méthodes MP_x (MP2, MP3,...), les électrons sont excités (perturbés) aux niveaux énergétiques virtuels. La fonction d'onde obtenue suite à cette excitation est calculée. La fonction d'onde totale serait la combinaison linéaire de toutes les configurations considérées.

2.2.4. Méthodes de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

2.2.4.1. Les Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Le formalisme de la DFT est une conséquence directe des deux théorèmes de Hohenberg et Kohn (1964) :

Le premier théorème *L'énergie totale d'un système à l'état fondamental est une fonctionnelle unique de la densité électronique.*

$$E = E[\rho(\vec{r})] = F_{HK}[\rho(\vec{r})] + \int \hat{V}_{ext}(\vec{r}) \cdot \rho(\vec{r}) \cdot d\vec{r}$$

Où $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$ est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn et V_{ext} est le potentiel externe.

Deuxième théorème « Principe variationnel » *L'énergie totale d'un système d'électrons soumis à un potentiel externe V_{ext} évaluée pour une densité électronique donnée $\rho(\vec{r})$ ne peut être que supérieure à sa valeur déterminée avec la densité exacte de l'état fondamentale $\rho_0(\vec{r})$:*

$$\forall \rho \neq \rho_0 : E[\rho_0] > E[\rho]$$

Ainsi, la résolution de l'équation de Schrödinger pour un système à M électrons dans le formalisme de la DFT consiste, selon ces deux théorèmes, à rechercher la densité électronique ρ_0 pour laquelle l'énergie du système soit la plus basse :

$$\frac{\partial E}{\partial \rho} = 0 \text{ avec } \int \rho(r).dr = M$$

2.2.4.2. Les équations de Kohn–Sham.

La difficulté des calculs DFT vient du fait que l'énergie d'échange –corrélation est inconnue. L'obtention d'une bonne fonctionnelle approchée d'échange-corrélation fait l'objet de nombreuses recherches.

On résout le système d'équations de Kohn-Sham à l'aide de la procédure itérative du champ autocohérent ou SCF. Les orbitales issues de cette résolution permettent de calculer la densité totale :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N \left| \phi_i^{ks}(r) \right|^2$$

Notons que les orbitales dites de Kohn-Sham $\phi_i^{ks}(r)$ ne sont pas de réelles orbitales. C'est-à-dire qu'aux orbitales Kohn-Sham et leurs énergies associées ne correspondent pas des observables physiques. Aussi, la fonction d'onde Kohn-Sham est une fonction mono-déterminant et ne peut pas permettre une bonne représentation des certaines situations (telles que la dissociation de molécules diatomiques). Dans de tels cas, la fonction d'onde totale doit s'écrire sous forme de combinaison de plusieurs déterminants. Toutefois, elles sont toujours très proches des orbitales Hartree-Fock et elles sont utilisées souvent au même titre. Il nous reste alors à approximer de façon raisonnable la fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$.

2.2.4.3. Les fonctionnelles d'échange et de corrélation

Le terme d'échange-corrélation est souvent exprimé comme une somme de deux contributions d'échange et de corrélation :

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]$$

La fonctionnelle d'échange, due au principe de Pauli, décrit les interactions entre des électrons de même spin et la fonctionnelle de corrélation $E_c[\rho(\vec{r})]$ manage instantanément le mouvement des électrons. Selon comment le gaz d'électrons dans le

système fictif est considéré, plusieurs catégories de fonctionnelles d'échange-corrélation sont proposées.

L'approximation de la densité locale (LDA ou LSDA) suppose que le gaz d'électrons est uniforme à travers le système. La fonctionnelle d'échange-corrélation dépend uniquement de la densité électronique. Cette approximation donne des résultats acceptables dans le cas des métaux, mais, souvent inadaptée pour le traitement d'autres types de systèmes : tels que les molécules organiques, les complexes, ...

L'approximation "de gradient généralisé" (GGA) est venue corriger les résultats obtenus avec la LDA. La fonctionnelle d'échange-corrélation dépend dans ce cas de la densité électronique et de son gradient, donc du caractère non uniforme du gaz d'électrons. Cette catégorie de fonctionnelles a considérablement amélioré la précision des calculs de plusieurs propriétés, telles que : l'énergie totale, les barrières énergétiques, les longueurs de liaisons, ... , par rapport à ceux obtenus avec LDA.

L'approximation *méta-GGA* suppose que le gaz d'électrons est non-uniforme et tient compte, en partie, de son caractère non-local par l'introduction dans la fonctionnelle d'échange-corrélation de la densité d'énergie cinétique orbitalaire ou du laplacien de la densité de spin orbitalaire. Les fonctionnelles *méta-GGA* apportent aussi à leur tour des améliorations par rapport aux résultats obtenus avec la GGA.

Les *fonctionnelles hybrides* sont actuellement les plus utilisées par les chimistes. Dans cette catégorie, la fonctionnelle d'échange est une combinaison de la fonctionnelle d'échange de HF qui est non-local et une fonctionnelle d'échange DFT et on a :

$$E_{xc}(\text{hybride}) = c_1 E(\text{HF}) + c_2 E_x(\text{DFT}) + E_c(\text{DFT})$$

Où c_1 et c_2 sont des coefficients.

2.3. Les méthodes de la mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire (MM) permet de déterminer la structure moléculaire et son énergie potentielle, en utilisant les lois de la mécanique classique. Pour cela, les atomes sont remplacés par de sphères de différentes masses reliées par des ressorts qui sont les liaisons. Les raideurs des ressorts sont fonction de la nature des atomes et du type des liaisons. D'autres types de ressorts sont utilisés pour représenter les déformations des angles de valence et dièdres.

La MM est une méthode empirique. Elle tire les valeurs des raideurs des ressorts et des barrières de potentiel à partir de données expérimentales et des résultats de calculs de mécanique quantique. L'ensemble de tous ces paramètres empiriques est appelé

« champ de force ». L'énergie stérique, fonction de ces paramètres, est la somme de toutes les interactions qui sont présentes dans le système réel :

$$E_{SE} = \sum_{\text{liaisons}} E_{str}(l) + \sum_{\text{angles}} E_{bend}(\theta) + \sum_{\text{dièdres}} E_{tor}(\omega) + \sum E_{vdW} + \sum E_{élect} + \sum E_{term_croisés}$$

Plusieurs méthodes de la MM ont été proposées. Elles diffèrent par les champs de forces qu'elles utilisent, des formules retenues pour le calcul des différents types d'énergie ainsi que de l'ensemble des molécules utilisées pour déterminer ses paramètres. Aussi, les champs de force MM2 et MM3 sont mieux adaptés pour l'étude de petites molécules organiques, AMBER, ECEPP et CHARMM pour les protéines et OPLS/AA pour l'étude des phases condensées.

Dans cette équation : Le terme $E_{str}(l)$ est l'énergie d'élongation (*stretching*), le terme $E_{bend}(\theta)$ représente l'énergie de flexion (*bending*), l'énergie de torsion (*torsion*), E_{vdW} est l'énergie de van der Waals et $E_{élect}$ correspond à l'énergie d'interaction électrostatique de Coulomb entre atomes non liés. Dans le terme $E_{term_croisés}$ sont rassemblées toutes les énergies d'interaction entre deux types de déformations : élongation-flexion, élongation-torsion et flexion-flexion.

Étant donné que les méthodes de la mécanique moléculaire négligent complètement les électrons, elles sont inutilisables pour le traitement des systèmes chimiques où il faut prendre compte de la structure électronique tels rupture ou formation de liaison. Toutes fois, le plus grand avantage de ces méthodes est la rapidité des calculs. Selon la puissance du matériel informatique utilisé, on peut traiter des systèmes de plusieurs milliers d'atomes !

2.4. Méthodes hybrides (QM/MM)

Introduites en 1976 par Warshel et Levitt, les méthodes QM/MM ([quantum mechanics/molecular mechanics](#)) bénéficient à la fois la rapidité des méthodes de la mécanique moléculaire et de la vigueur des méthodes de la mécanique quantique. Ce sont des méthodes conçues pour étudier des systèmes chimiques complexe ou simplement grand (les solutions chimiques, les protéines, les réactions enzymatiques,...).

2.5. Références

- Schrödinger, E. *Ann. Phys.*79 (1926) 361.
- Schrödinger, E. *Ann. Phys.*79 (1926) 489.
- Born, D.; Oppenheimer, J.R. *Ann. Phys. Rev.*84 (1927) 457.
- Plumb, W.; Harris, G.M. *Inorg. Chem.*3 (1964) 542.
- Laurency, G.; Rapaport, I.; Zbinden, D.; Merbach, A.E. *Magn.Res. Chem.*1991, 29, S45.
- Moussaoui, Y. *Application des méthodes de la chimie quantique à l'étude des réactions photochimiques et thermiques*. Thèse de doctorat d'Etat: Physico-Chimie Quantique. Alger, 2007, pp. 19-20.
- Saal, A. *Modélisation des sphérophanes: des containers moléculaires pour le stockage de l'hydrogène*. Thèse de doctorat : Chimie Physique et Théorique. Alger, 2010, pp. 9-13.
- K. D. *Etude théorique des composés d'intérêt biologique : application de la spectroscopie optique et de la diffusion inélastique des neutrons*. Thèse de doctorat : chimie théorique. Alger, 2010, pp. 15-16.
- Merzoud, L. *Stockage de l'hydrogène moléculaire dans les fullerènes*. Mémoire de Master, UMMTO, Tizi-ouzou, 2013, ChapII.
- Slater, J. C. *Phys. Rev.*36 (1930)57.
- Chabbal, S. *Formalisme et implémentation des gradients analytiques pour les méthodes mixtes sr-DFT/ir-WFT et leur application à quelques cas critiques de la DFT*. Thèse de doctorat : physico-chimie théorique. Toulouse, 2010, pp. 30-32.
- Warshel, A; Levitt, M. *J. Mol. Bio.*103 (1976) 227.

Chapitre 3

Résultats et discussion

3.1. Introduction

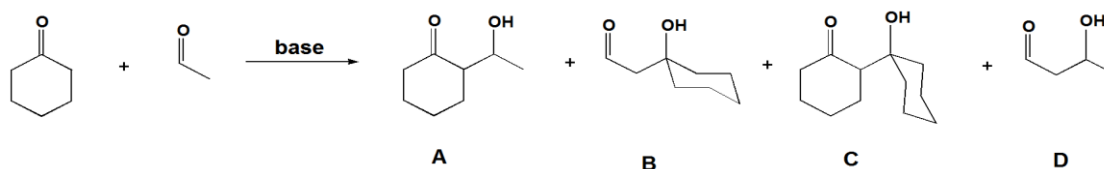
L'aldolisation (respectivement, la cétolisation) est une réaction de formation de liaisons carbone-carbone due à l'addition nucléophile de deux aldéhydes (respectivement, deux cétones) pour former un aldol (respectivement, une β -hydroxycétone). Lorsque l'addition a lieu entre un aldéhyde et une cétone, on parle de réaction d'aldolisation croisée. La fonction aldol est une unité structurale présente dans de nombreuses molécules naturelles et de médicaments. Dans certain condition, le produit de l'addition aldolique perd une molécule d'eau durant la réaction, pour former une cétone α , β -insaturée. Ceci peut avoir lieu notamment lorsque le produit final est particulièrement stable et le processus (aldolisation + élimination) est appelé crotonisation.

Comme elle intervient dans de nombreux mécanismes de synthèse de produits utiles dans la pharmacologie, la biochimie, l'agroalimentaire..., plusieurs processus de fabrication ont également été proposés. Ainsi, on parle de *méthodes modernes* de synthèse : des méthodes qui permettent le contrôle de la configuration absolue des centres chiraux sur le produit final, et de *méthodes vertes* d'aldolisation : ce sont les travaux de recherche récents pour proposer des mécanismes de conversion propre, efficace et respectueuse de l'environnement.¹¹

Dans ce projet de fin d'étude de master, nous nous sommes proposés d'étudier le mécanisme d'aldolisation en milieu basique. Plus précisément, la réaction d'addition entre l'éthanal et la cyclohexanone en présence d'une base. Pour simplifier les calculs, nous utiliserons l'ion OH^- comme base. Ce mécanisme conduit à la formation de quatre produits **A**, **B**, **C** et **D**, *c.f.* schéma 3.1. **A** et **B** résultent de réactions d'aldolisation croisées. Quant aux produits **C** et **D**, ils résultent de réactions d'aldolisation symétriques, voir le chapitre 1 pour plus de détails.

Ce chapitre est présenté de la façon suivante : après cette courte introduction, nous présentons succinctement la méthodologie suivie et les modèles de calcul utilisés pour réaliser ce travail. Au niveau du troisième point, nous exposons les résultats obtenus et leur interprétation. Les différentes conclusions auxquelles nous aboutirons seront rassemblées à la fin de ce mémoire sous forme d'une conclusion générale.

Schéma 3.1. Produits de la réaction d'aldolisation éthanal + cyclohexanone.



3.2. Méthodologie de calcul

Gaussian 09 et Gauss view 5 sont les logiciels qu'on a utilisés pour étudier les chemins réactionnels qu'on a proposés.

Comme on sait pour chaque un travail théorique, le choix du modèle est très important. Pour cela on a choisi la méthode de DFT. En effet, plusieurs travaux montrent que cette théorie est un bon compromis entre la fiabilité des résultats et la rapidité des

¹¹ Mestres, R. [Green Chem.](#), 2004, 6, 583.

calculs. Plus précisément, nous avons opté pour le modèle B3LYP/6-31++G(d,p) été utilisé pour réaliser tous les calculs. Il est très connu que la fonctionnelle B3LYP donne de très bons résultats lors de l'étude de molécules organiques. La base 6-31++G(d,p) est une base gaussienne double zêta augmentée de fonctions de polarisation et diffuses sur tous les atomes.

Toutes les structures des molécules intervenant dans les chemins réactionnels considérés ont été optimisées au niveau de ce modèle. Après chaque optimisation un calcul de fréquences est inéluctablement réalisé pour vérifier si la structure qu'on a obtenue est stable. En effet, les fréquences de vibration d'une structure d'un minimum sur la surface d'énergie potentielle sont toutes réelles. Si par contre, le calcul donne une fréquence imaginaire cela signifie que la structure est celle d'un état de transition. Sur ces structures optimisées, on fait un calcul NBO.

3.3. Résultats et discussion

3.3.1. Etude du chemin réactionnel I : chemin 1.1 et chemin 1.2

Ces chemins réactionnels correspondent à la réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et l'éthanal en présence d'une base. Cette réaction conduit à la formation des produits **A** et **C**, schéma 3.1.

Ce mécanisme, est présenté au chapitre 1 et qu'on le retrouve dans les livres de chimie organique, est de type énolate et est composé de trois étapes :

- 1- La première, qui est la même pour les deux chemins **1.1** et **1.2**, consiste en un échange de proton entre le carbonyle et la base. La base (ion hydroxyle) attaque la cyclohexanone (acide) et arrache l'hydrogène sur le carbone en α par rapport à la fonction carbonyle. A la fin de cette étape, on obtient l'anion énolate.
- 2- La 2^{ème} étape, c'est la réaction d'addition énolate + carbonyle. Au cours de cette étape l'énolate agit en nucléophile et attaque le carbonyle, qui agit comme électrophile.
 - Le long du chemin **1.1**, l'addition aura lieu entre l'énolate et l'éthanal et conduit à la formation de l'anion **A⁻**.
 - Le chemin **1.2** correspond à la réaction d'addition énolate + cyclohexanone et conduit à la formation de l'anion **C⁻**.
- 3- Au cours de la troisième étape, les produits de l'étape précédente réagissent avec l'acide conjugué de la base (molécule d'eau) et récupèrent le proton H^+ qui se lie à l'oxygène. Les produits finaux de cette étape sont les composés **A** et **C**.

Dans ce travail, nous allons procéder étape par étape et tenterons de donner une explication, sur la base de considérations géométriques, électroniques et orbitales, au fur et à mesure que le mécanisme évolue.

3.3.2.1. Etape I.1

La structure de la cyclohexanone a été totalement optimisée avec le modèle B3LYP/6-31++G(d,p). Le calcul de fréquences a montré que la structure est stable. Les charges naturelles (NPA : Natural Population Analysis) obtenues sont dans la figure 3.1.

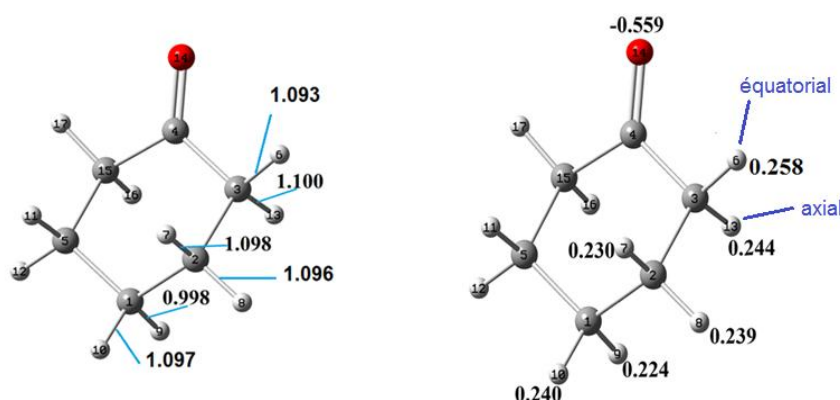


Figure 3.1. Quelques longueurs de liaison et les charges NPA de la cyclohexanone obtenues au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p).

D'après les valeurs des charges électroniques reportées dans cette figure, la base OH^- avec sa charge négative arrachera préférentiellement les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone en α ($\text{C}\alpha$) par rapport à la fonction carbonyle. En effet, ces quatre hydrogènes portent les charges atomiques les plus positives.

Même constatation du point de vue géométrique : En effet, les longueurs des liaisons C—H dans la cyclohexanone, données dans la figure 3.1, montrent que les liaisons $\text{C}\alpha$ —H sont plus longues que les liaisons $\text{C}\beta$ —H et $\text{C}\gamma$ —H. Aussi, les liaisons $\text{C}\alpha$ —H sont les plus faciles à rompre. Ces hydrogènes présentent plus de caractère acide.

Dans ce cas de la cyclohexanone, on distingue deux types d'atomes d'hydrogène sur le $\text{C}\alpha$: l'hydrogène en position équatoriale (cis par rapport à la fonction carbonyle) et l'hydrogène axial (en trans par rapport à $\text{C}=\text{O}$). On arrache un atome d'hydrogène à la cyclohexanone puis on lance une optimisation complète de l'anion obtenu. Ces deux structures ont été optimisées qui en fait conduisent à la même structure finale donnée dans la figure 3.2.

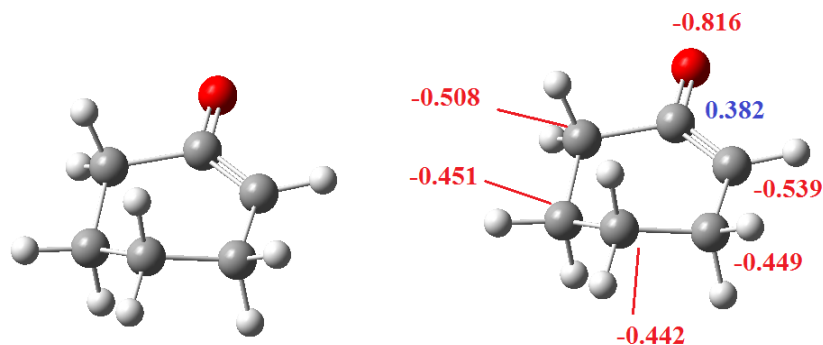


Figure 3.2. Structure optimisée de l'anion énolate de la cyclohexanone obtenue au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p). Sur la figure de droite, nous donnons les charges NPA obtenues.

3.3.2.2. Etape I.2

Au niveau de cette étape, on étudiera la réaction d'addition énolate + carbonyle.

Là encore, on optimise les deux structures des deux carbonyles : cyclohexanone et éthanal. L'analyse des charges NPA de l'énolate, figure 3.2, et de celles des carbonyles, figure 3.3, montrent que :

- Du côté de l'énolate, figure 3.2, qui réagira comme nucléophile, il y a les deux atomes O et C α qui portent les charges les plus négatives dans ce système,
- Du côté des carbonyles, les réactifs électrophiles, ce sont les carbones des carbonyles qui portent la charge positive la plus élevée. Les déficits électroniques sont au niveau de ces sites.

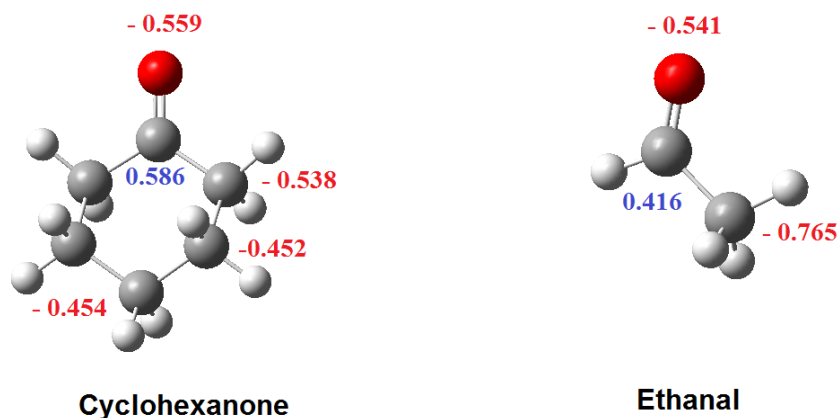
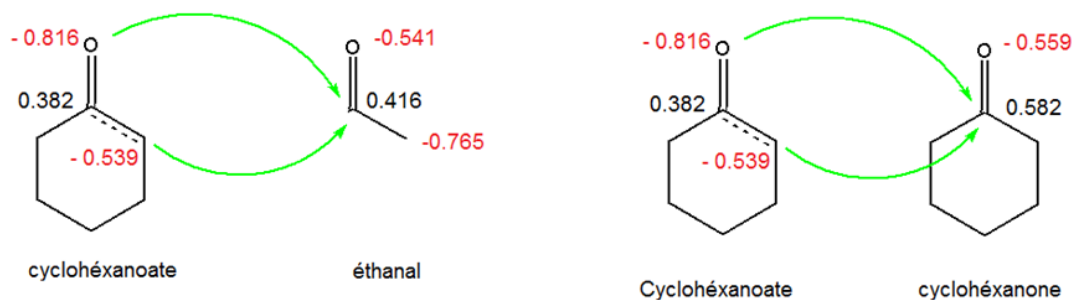


Figure 3.3. Les charge NPA des deux carbonyles de la solution : éthanal et cyclohexanone. Les calculs ont été faits au niveau de B3LYP/6-31++G(d,p).

Cette analyse suggère deux directions d'attaque, dans chaque cas, du fait du caractère ambident des énolates : l'oxygène de l'énolate sur le carbone du carbonyle (attaque par l'oxygène) ou C α de l'énolate sur le carbone du carbonyle (attaque par le carbone), schéma 3.2.

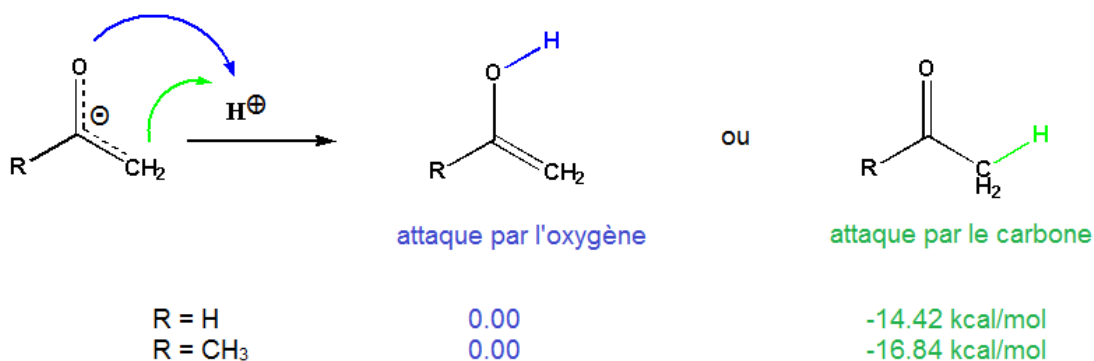
Schéma 3.2. Directions d'attaque énolate (nucléophile) – carbonyle (électrophile) selon les charges NPA.



Bien que, les valeurs quantitatives des charges NPA montrent que l'oxygène porte la plus grande charge négative soit -0.816 contre -0.539 sur C α , l'attaque par le carbone est la plus répondeuse !¹²

Pour répondre à cette question, nous avons optimisé les structures des deux composés résultant de l'interaction : éthénolate + H⁺, selon l'attaque par l'oxygène et selon l'attaque par le carbone. C'est une interaction entre un énolate (nucléophile) et un électrophile (H⁺), schéma 3.3.

Schéma 3.3. Directions d'attaque énolate (nucléophile) – H⁺ (électrophile) selon les deux directions d'attaque par le carbone et par l'oxygène. Les calculs ont été fait au niveau M062X/6-31++G(d,p).



¹² Atmani, A. *Chimie Organique III-S5 Licence Chimie*, Université de Tlemcen, 2016.

Les résultats montrent que le produit attaqué par le carbone est thermodynamiquement plus stable que le composé produit par l'attaque par l'oxygène et cela dans les deux cas considérés $R=H$ et $R=CH_3$. L'analyse des orbitales moléculaires frontières montre que les trois orbitales les plus hautes occupées sont très proches en énergie, figure 3.4.

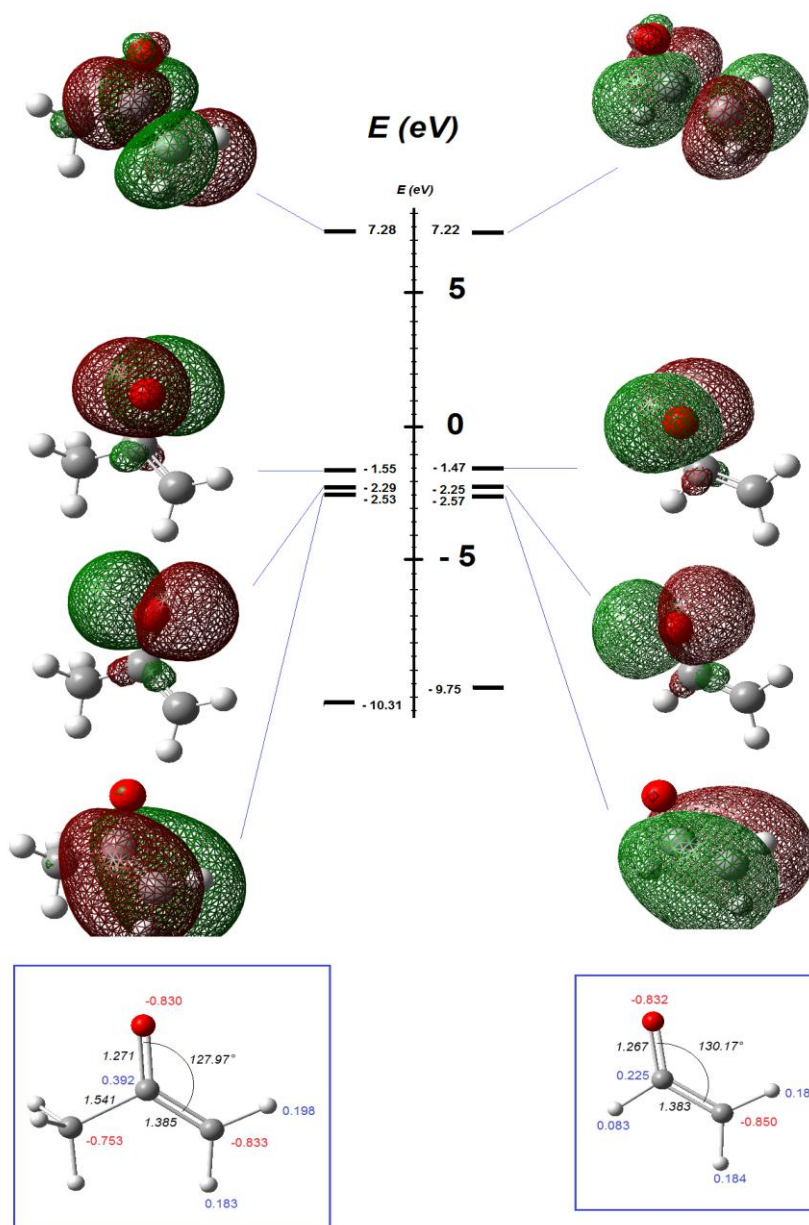


Figure 3.4. Diagrammes énergétiques des orbitales frontières éthénolate et céténolate. Les calculs ont été faits au niveau de $M062X/6-31++G(d,p)$.

Ces trois orbitales sont les deux doublets non liants de l'oxygène $n_{oxygène}$ (HOMO), $n_{oxygène}$ (HOMO-1) et l'orbitale $\pi_{C=C}$ (HOMO-2). L'analyse des orbitales moléculaires de l'énolate ne montre pas de doublet libre sur le carbone. Donc ce n'est pas le carbone qui attaque l'électrophile ! Ainsi, au cours de cette réaction, c'est la double liaison $\pi_{C=C}$ (HOMO-2) qui réagira avec l'électrophile H^+ . Si l'énolate utilise son orbitale moléculaire π au lieu des doublets non liants de l'oxygène cela pourrait être due au fait que la liaison π est plus volumineuse.

Tel que nous l'avons désigné au niveau du schéma 3.1 :

- L'addition cyclohexénolate + éthanal conduit à la formation du produit (A^-). C'est le chemin **1.1**
- Le produit issu de l'addition cyclohexénolate + cyclohexanone est (C^-). C'est le chemin **1.2**.

Ces deux anions ont été optimisés.

Il faut noter que, pour le produit (A^-) par exemple, on distingue deux sens d'attaques : axiale et équatoriale par rapport au cyclohexanone, figure 3.5.

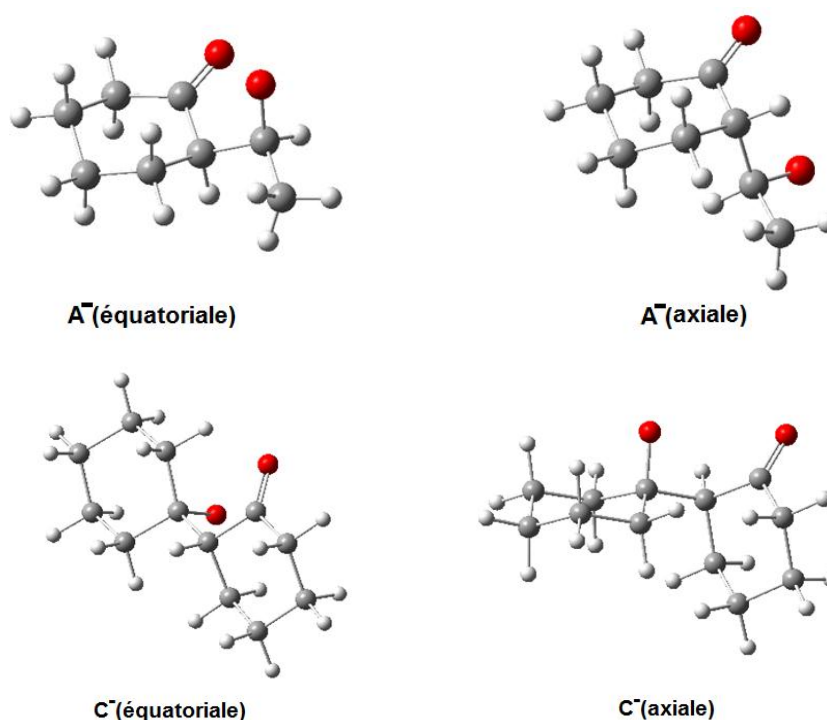


Figure 3.5. Les structures optimisées des anions A^- : selon le sens de l'attaque axiale ou équatoriale.

3.3.2.3. Etape 1.3

La troisième et dernière étape de ce mécanisme est l'étape de régénération du catalyseur, ici OH^- .

Au cours de cette étape, l'anion A^- , dans le cas du chemin **1.1**, et l'anion C^- , dans le cas du chemin 12, réagissent avec une molécule d'eau en lui arrachant un proton. Cette étape conduit à la formation des produits **A** et **C**. Evidemment, du fait de la présence des carbones asymétriques $\text{C}\beta$, on a deux composés pour chacun des deux produits. Les quatre composés ont été complètement optimisés, figure 3.6.

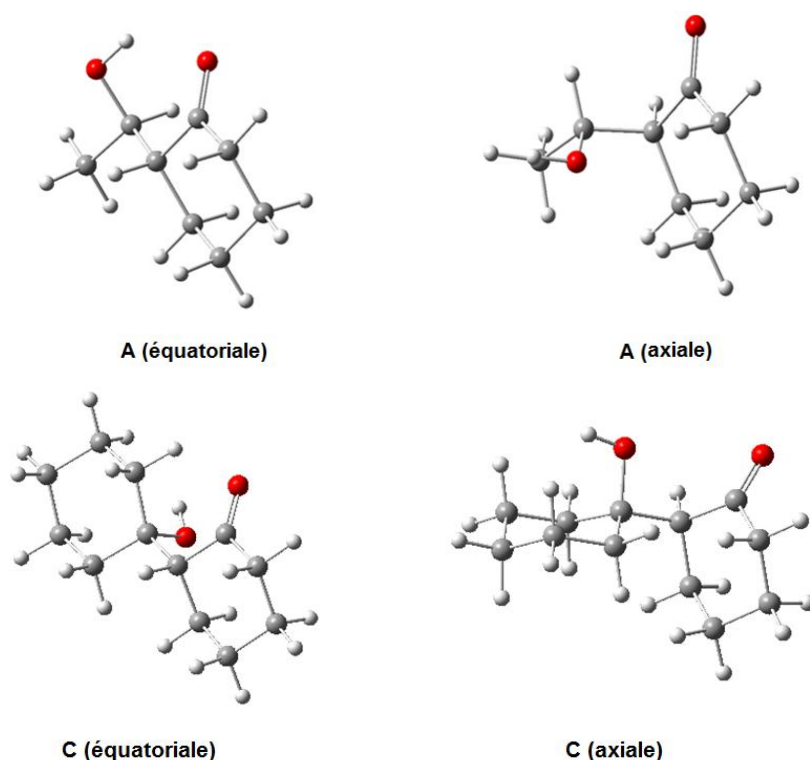
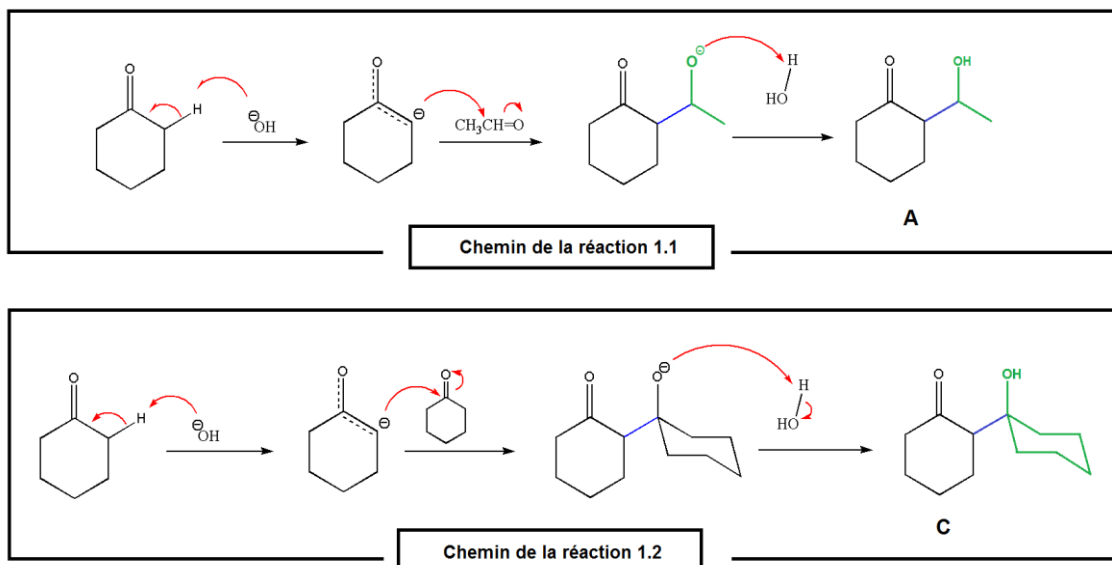


Figure 3.6. Les structures optimisées des produits **A** et **C**.

Les calculs montrent que : la structure **A** (*équatoriale*) est plus stable que la structure **A** (*axiale*) de 4.39 kcal/mol et la structure **C** (*équatoriale*) est de 4.0 kcal/mol plus stable que **C** (*axiale*).

En fin, tous les résultats obtenus peuvent être synthétisés dans le schéma 3.4 ci-dessous pour les deux chemins **1.1** et **1.2**.

Schéma 3.4. Chemins réactionnels 1.1 et 1.2.



3.3.2. Etude du chemin réactionnel II : chemin 2.1 et chemin 2.2

Les deux chemins **2.1** et **2.2** sont constitués, eux-aussi, de trois étapes. La seule différence par rapport aux chemins **1.1** et **1.2** est que c'est l'aldéhyde éthanal dans ce cas qui va réagir avec la base OH^- pour former le nucléophile énolate.

3.3.2.1. Etape II.1

La structure de l'aldéhyde éthanal a été totalement optimisée avec le modèle B3LYP/6-31++G(d,p). Le calcul de fréquences a montré que la structure est stable. Les charges naturelles (NPA : Natural Population Analysis) obtenues sont dans la figure 3.7.

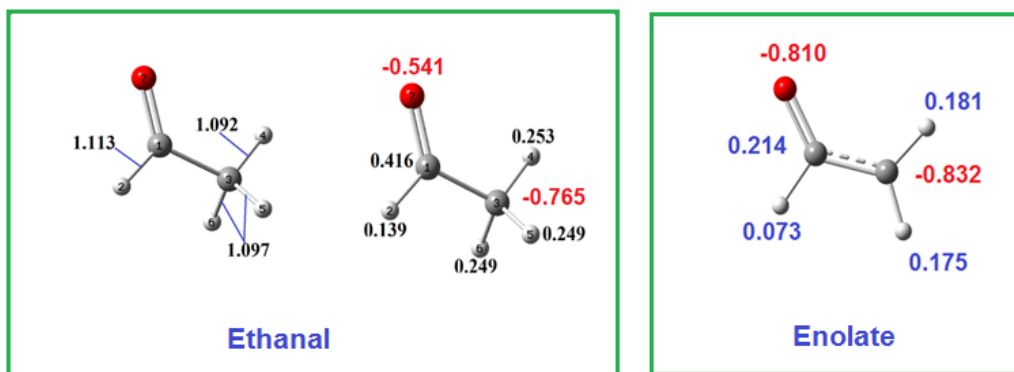


Figure 3.7. Quelques longueurs de liaison et les charges NPA de l'éthanal et de l'énolate correspondant.

Les longueurs de liaison C—H données dans la figure 3.7 sont presque égales, il y a une différence de près de 0.02Å. Par contre, les charges les charges NPA montrent que la base OH⁻ avec sa charge négative arrachera préférentiellement les atomes d'hydrogène liés C3. Ces hydrogènes présentent plus de caractère acide.

On arrache un atome d'hydrogène à l'éthanal puis on lance une optimisation complète de l'anion obtenu. Nous avons arraché H4 puis H5. Ces deux structures ont été optimisées et ont conduit à la même structure finale donnée dans la figure 3.7.

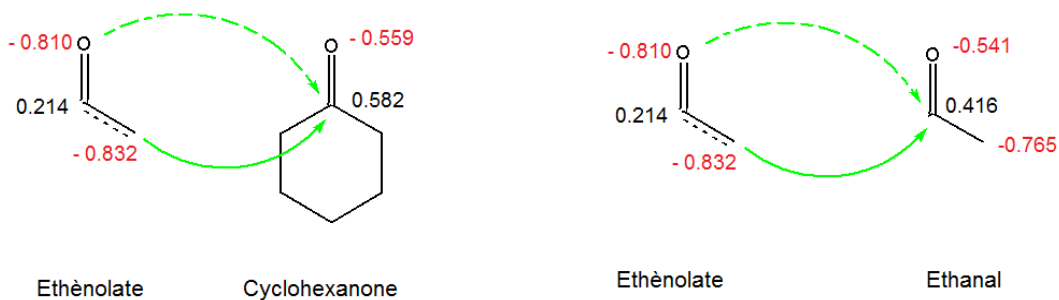
3.3.2.2. Etape II.2

Au niveau de cette étape, on étudiera la réaction d'addition énolate + carbonyle. L'analyse des charges NPA de l'énolate, figure 3.7, et de celles des carbonyles, figure 3.3, montrent que :

- Du côté de l'énolate, figure 3.7, qui réagira comme nucléophile, il y a les deux atomes O et C α qui portent les charges négatives dans ce système,
- Du côté des carbonyles, les réactifs électrophiles, ce sont les carbones des carbonyles qui portent la charge positive la plus élevée, figure 3.7. Les déficits électroniques sont au niveau de ces sites.

Cette analyse suggère deux directions d'attaque, dans chaque cas, du fait du caractère ambident des énolates : l'oxygène de l'énolate sur le carbone du carbonyle (attaque par l'oxygène) ou C α de l'énolate sur le carbone du carbonyle (attaque par le carbone), schéma 3.5.

Schéma 3.5. Directions d'attaque énolate (nucléophile) – carbonyle (électrophile) selon les charges NPA dans le cas des chemins 2.1 et 2.2.



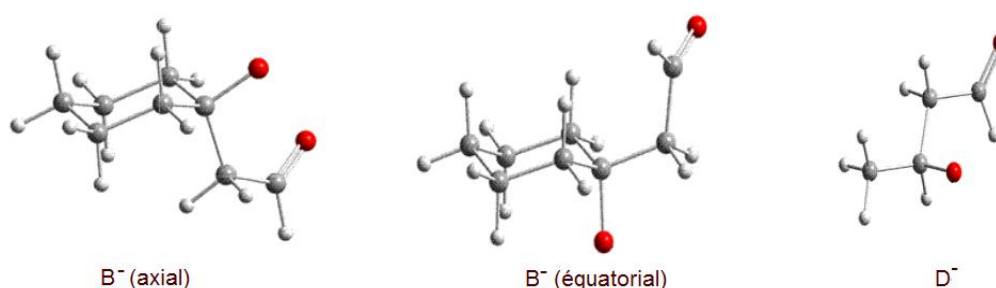
Les valeurs quantitatives des charges NPA montrent que l'attaque par le carbone est la plus favorable.

Tel que nous l'avons désigné au niveau du schéma 3.1 :

- L'addition éthénolate + cyclohexanone conduit à la formation du produit (**B⁻**). C'est le chemin **2.1**
- Le produit issu de l'addition éthénolate + éthanal est (**D⁻**). C'est le chemin **2.2**.

Ces deux anions ont été optimisés.

Il faut noter que, dans le cas du chemin **2.1**, on obtient deux produits (**B⁻**) selon le sens de l'attaque par rapport à l'orientation du groupement carbonyle, figure 3.8.



*Figure 3.8. Les structures optimisées des anions **B⁻** et **D⁻**.*

3.3.2.3. Etape II.3

La troisième et dernière étape de ce mécanisme est l'étape de régénération du catalyseur, ici **OH⁻**.

Au cours de cette étape, l'anion **B⁻**, dans le cas du chemin **2.1**, et l'anion **D⁻**, dans le cas du chemin **2.2**, réagissent avec une molécule d'eau en lui arrachant un proton. Cette étape conduit à la formation des produits **B(axial)**, **B(équatorial)** et **D**, figure 3.9.

Les calculs montrent que : la structure **B(équatorial)** est plus stable que la structure **B(axial)** de 1.70 kcal/mol.

Les résultats obtenus pour le long du chemin réactionnel **II (2.1 et 2.2)** peuvent être synthétisés dans le schéma 3.6 ci-dessous.

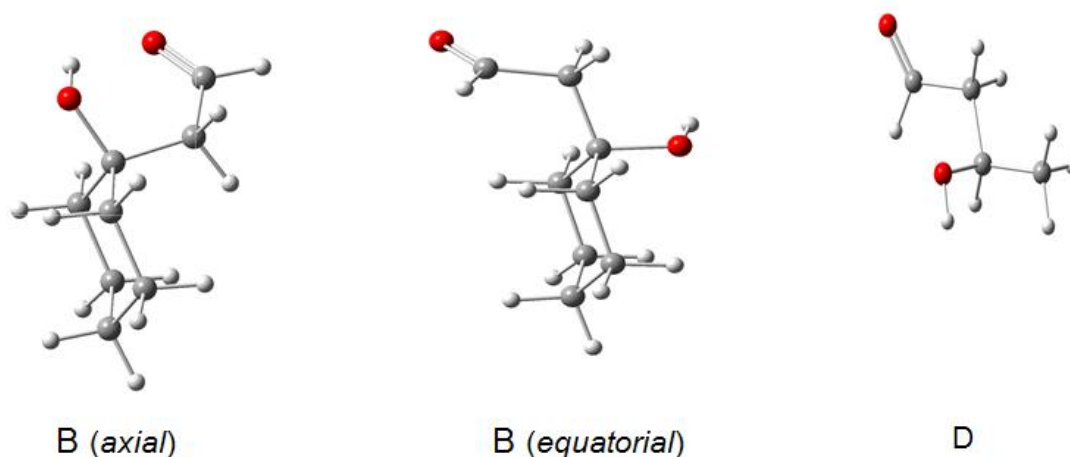
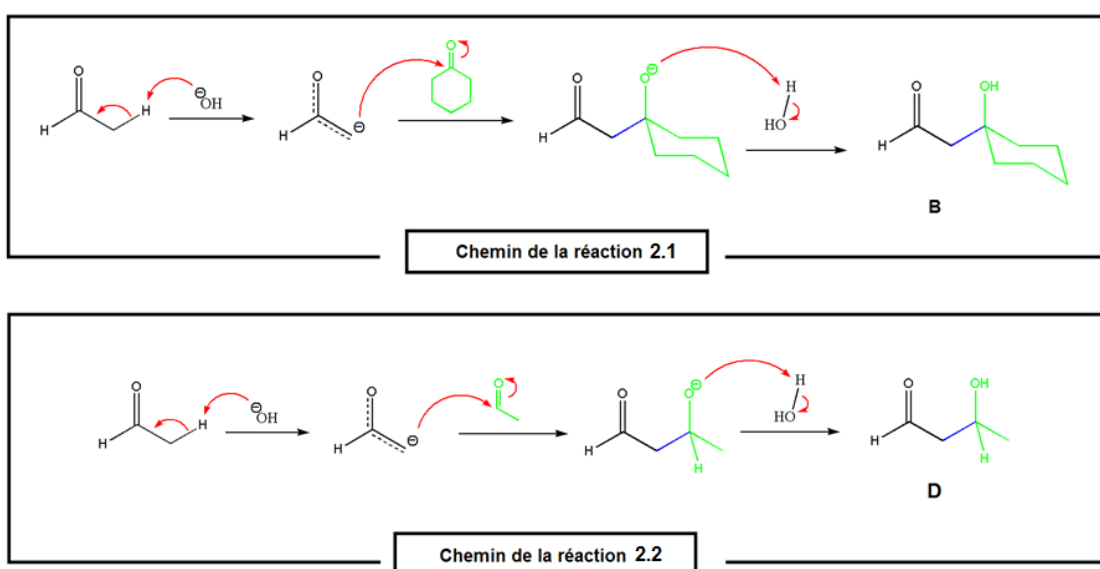


Figure 3.9. Les structures optimisées des produits B et D.

Schéma 3.6. Chemins réactionnels 2.1 et 2.2.



3.3.3. Etude des diagrammes énergétiques de la réaction d'aldolisation

Du point de vue thermodynamique, nous avons comparé les profils énergétiques des chemins réactionnels étudiés. Nous avons tracé la variation de l'énergie électronique totale ($E + \text{ZPE}$) le long de ces chemins, Figure 3.10. (ZPE : l'énergie au point zéro).

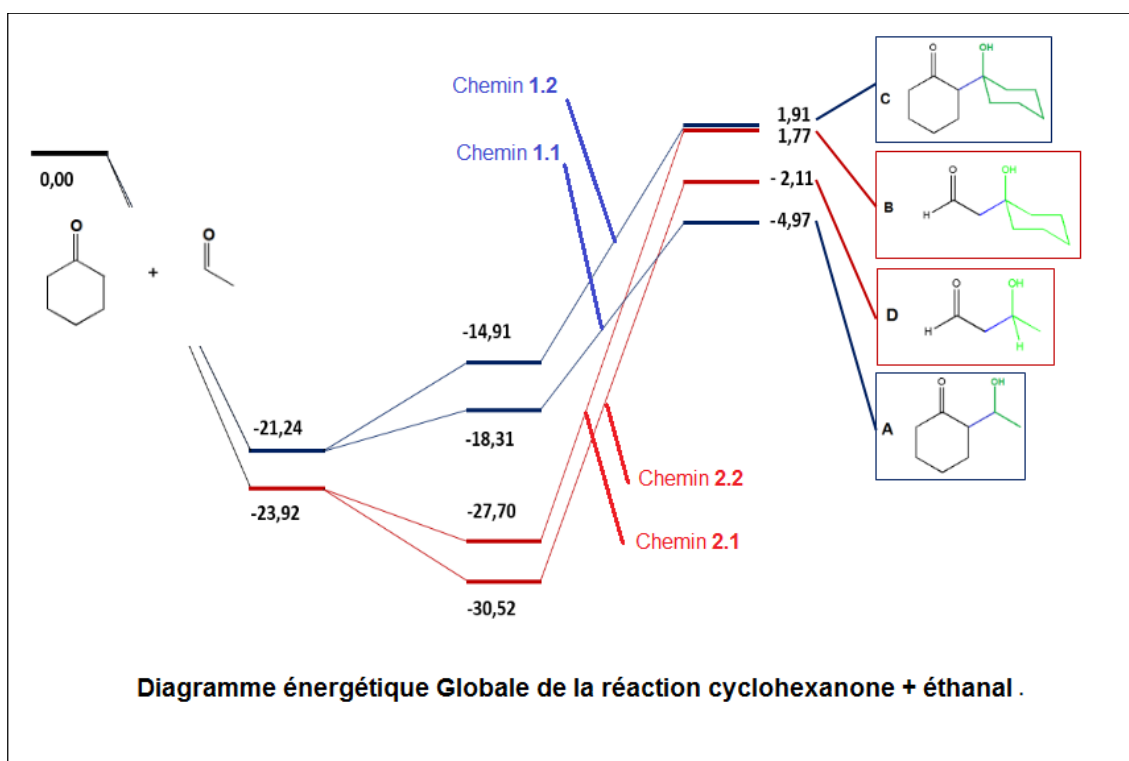


Figure 3.10. Diagrammes énergétiques le long des quatre chemins 1.1, 1.2, 2.1 et 2.2.

Les résultats portés dans la figure 3.10 montrent que :

–Les chemins **1.1** et **1.2** développent des profils identiques. La première étape est une étape thermodynamiquement favorable ; la base attaque la cyclohexanone et lui arrache un proton pour former un énolate qui possède une énergie très basse. Au cours de la deuxième étape le système réactionnel gagne une énergie de près de 3 kcal/mol pour le chemin **1.1** et de 6,33 kcal/mol dans le cas du chemin **1.2**. La troisième étape est thermodynamiquement défavorable. Étant donné que l'énergie totale (E+ZPE) augmente davantage de près de 13 kcal/mol pour les deux chemins **1.1** et **1.2**. Une énergie suffisante pour rendre la réaction fortement réversible.

–Dans le cas des chemins **2.1** et **2.2**, les deux premières étapes sont toutes les deux thermodynamiquement favorables. Durant la première étape, correspondant à la formation de l'éthénolate, l'énergie totale diminue de plus de 23 kcal/mol. En même temps cet énolate est très réactif comme nucléophile puisque même la deuxième étape est thermodynamiquement favorable. L'énergie diminue encore le long de la deuxième étape surtout le long du chemin **2.2** conduisant à la formation de l'anion **D⁻**. Cependant, la troisième étape est très défavorable avec un ΔE de la réaction de 28,44 kcal/mol (respectivement de 27,93 kcal/mol) pour le chemin **2.1** (resp., le chemin **2.1**).

–Le bilan énergétique global montre que **A** est plus favorable que **C** le long du chemin réactionnel **I** et **D** est plus favorable que **B** le long du chemin réactionnel **II**.

–Les profils énergétiques globaux dévoilent que les chemins réactionnels **1.1** et **1.2**, correspondant à la formation de l'ion cyclohexénolate, sont plus favorables que les chemins **2.1** et **2.2**, où on a formation de l'éthénolate.

Conclusion Générale

Dans ce projet de fin d'étude, nous avons étudié au moyens des méthodes de la chimie computationnelle le mécanisme réactionnel de la réaction d'aldolisation.

Nous avons étudié la réaction d'aldolisation entre deux carbonyles : l'éthanal et la cyclohexanone. Cette réaction conduit à la formation de quatre produits : deux β -hydroxyaldéhydes et deux β -hydroxycétones avec leurs isomères de configuration sur le carbone en β .

Nous avons pris une aldolisation entre un aldéhyde et une cétone pour nous permettre d'envisager aussi bien les réactions symétriques que croisées.

C'est une réaction dont le mécanisme est disponible dans presque tous les livres de chimie organique approfondie. Le but de cette étude est de donner une explication au sens de l'évolution du mécanisme réactionnel sur la bases de propriétés moléculaires : structure électronique, structure géométrique et propriétés énergétiques.

Sur la base des charges NPA et des longueurs de liaison, nous avons pu expliquer la direction d'attaque à chaque étape de la réaction. Sur la base des énergies nous avons comparé la stabilité des produits obtenus.

Sur la base des considérations des charges NPA, des orbitales moléculaires frontières et de la stabilité des produits formés nous avons discuté la préférence entre l'attaque par le carbone et l'attaque par l'oxygène des énolates. Le carbone ne possède pas de doublet libre qui fera une attaque nucléophile. L'attaque par le carbone est en fait une attaque par la liaison π .

Les chemins d'aldolisation (via la formation de l'éthénolate) montrent que la première étape est thermodynamiquement favorable alors que les deux autres étapes qui suivent sont défavorables.

Les chemins de cétoisation (via la formation de la cyclohexénolate) indiquent que les deux premières étapes sont thermodynamiquement favorables et la dernière étape correspondant à la récupération du catalyseur est défavorable.

Cette étude montre que dans ce mélange d'éthanal et de la cyclohexanone les réactions de cétoisation sont plus favorables que celles d'aldolisation. En effet, la variation énergétique au cours des réactions de cétoisation sont moins fortes que celle observée dans le cas des aldolisations.

Vue le temps qui nous ait imparti, nous n'avons traité que le point de vue thermodynamique de cette réaction. L'étude cinétique donnera certainement davantage d'éclaircissements sur ce mécanisme.