

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI TIZI OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



Mémoire de master
Filière : **Chimie**

Option : **Chimie de l'Environnement**

Présenté par

Melle ZALOUK Fatima et **Melle HOUHECHE Hadjila**

Intitulé :

**Effet de l'acide de Lewis sur la Stéréosélectivité de la
Réaction de Diels-Alder : Etude ASM/EDA**

Soutenu le 16/11/2017 devant le jury composé de :

Mr KADOUCHE Slimane	Maître de Conférences	UMMTO	Président
Mme AMAR Anissa	Maître de Conférences	UMMTO	Examinatrice
Mme GUECHTOULI Nabila	Maître de Conférences	UMMTO	Examinatrice
Mme OUKACHA Djamilia	Maître de Conférences	UMMTO	Examinatrice
Mr SAAL Amar	Maître de Conférences	UMMTO	Promoteur

Promotion 2016/2017

*A nos parents,
A nos chères familles et
A nos amis*

Remerciement

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Physique et Chimie de Matériaux de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou(UMMTO).

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma sincère gratitude à notre promoteur Monsieur SAAL Amar, enseignant au département de chimie, Maître de conférences à l'UMMTO qui a dirigé ce travail tout au long de notre stage. Nous le remercions pour son savoir, ses critiques judicieuses, ses conseils éclairés et son attention inlassable ainsi que pour son soutien moral.

Nous tenons à remercier Monsieur KADOUCHE Slimane, Maître de Conférences à l'université de Tizi-Ouzou, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de notre soutenance. Nous le prions de croire en notre respectueuse reconnaissance.

Notre gratitude s'adresse à l'ensemble des membres du jury, Madame AMAR Anissa, Madame GUECHTOULI Nabila et Madame OUKACHA Djamila, maîtres de conférences à l'UMMTO, qui nous ont fait l'honneur de participer au jury en acceptant d'examiner ce travail malgré leurs occupations.

Nous tenons à remercier Mademoiselle Lynda MERZOUD, Doctorante à l'UMMTO, pour son aide précieuse durant notre stage au sein du laboratoire. Nous la remercions vivement pour toutes les discussions fructueuses que nous avons eues avec elle.

Nous remercions tous les enseignants du département de chimie de l'UMMTO qui ont contribué à notre formation tout le long de notre formation.

Nous associons dans la même pensée, tous nos ami(e)s, qui par leur soutien moral et leurs actes ont contribué à la réalisation de ce travail.

Nos derniers remerciements mais non les moindres iront à nos familles qui ont toujours été à nos côtés dans les moments les plus difficiles : MERCI.

Lists des abbreviations

AL	Acide de Lewis
Antara	antarafaciale
AO	Atomic Orbital
ASM	Activation strain model
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functionnal Theory
EDA	Energy Decomposition Analysis
HF	Hartree-Fock
HFR	Hartree-Fock-Roothaan
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (en français HO = Haute Occupée)
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn-Sham
LUMO	Lowest Unoccupied MO (en français BV = Basse Vacante)
MM	Molecular Mechanics
MO	Molecular Orbital
OMF	Orbitales Moléculaires Frontières
PM6	Parametric Method 6
QM	Quantum Mechanics
QST3	Quadratic Synchronous Transit 3
SCF	Self-Consistent Field
SEP	Surface d'Energie Potentielle
Supra	suprafaciale
TS	Transition State
VDW	Van der Waals
WH	Woodward-Hoffmann
ZPE	Zero Point Energy

Liste des figures

Figure 3.1. Les Trajectoires IRC des réactions H11-SC et H11-AC. Sont aussi tracées les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels.	25
Figure 3.2. Les Trajectoires IRC des réactions H12-SC et H12-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.	26
Figure 3.3. Les Trajectoires IRC des réactions F11-SC et F11-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.	27
Figure 3.4. Les Trajectoires IRC des réactions F12-SC et F12-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.	28
Figure 3.5. Les Trajectoires IRC des réactions H12-AC et F12-AC obtenues au niveau PM6.	30
Figure 3.6. Les Diagrammes énergétiques correspondant aux réactions H11 (endo) et H12 (exo) (SC et AC). Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP /6-31G(d) en tenant compte des corrections ZPE.	31
Figure 3.7. Les Diagrammes énergétiques correspondant aux réactions F11 (endo) et F12 (exo) (SC et AC). Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP /6-31G(d) en tenant compte des corrections ZPE.	32
Figure 3.8. Les Diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires frontières entre le diène et le diénophile dans le cas où R=H. HO : haute occupée ; BV : basse vacante.	33
Figure 3.9. Les Diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires frontières entre le diène et le diénophile dans le cas où R=F. HO : haute occupée ; BV : basse vacante.	33
Figure 3.10. Modèle ASM appliqué aux réactions H11 (lignes discontinues) et H12 (lignes continues) avec et sans catalyseur.	37
Figure 3.11. Modèle ASM appliqué aux réactions F11 (lignes discontinues) et F12 (lignes continues) avec et sans catalyseur	38
Figure 3.12. Modèle EDA appliqué aux réactions H11 (lignes discontinues) et H12 (lignes Continues) avec et sans catalyseur.	40
Figure 3.13. Modèle EDA appliqué aux réactions F11 (lignes discontinues) et F12 (lignes continues) avec et sans catalyseur.	41

Liste des tableaux

Tableau 3.1.	<i>Les différences des distances $\Delta d = d_{C1C2} - d_{C3C4}$ au niveau de l'état de transition pour toutes les réactions étudiées.</i>	29
---------------------	--	----

Liste des schémas

<i>Schéma I.1.</i>	<i>Exemple de transposition sigmatropique.</i>	5
<i>Schéma I.2.</i>	<i>Exemples de transpositions sigmatropiques.</i>	6
<i>Schéma I.3.</i>	<i>Exemple de réaction de cycloaddition.</i>	6
<i>Schéma I.4.</i>	<i>Modes de cycloaddition.</i>	7
<i>Schéma I.5.</i>	<i>Réaction de Diels-Alder.</i>	8
<i>Schéma I.6.</i>	<i>Régiosélectivité des réactions de DA.</i>	9
<i>Schéma I.7.</i>	<i>La stéréospécificité dans les réactions de DA.</i>	10
<i>Schéma I.8.</i>	<i>L'effet de la nature du substituant sur la réactivité.</i>	10
<i>Schéma 3.1.</i>	<i>Représentation des réactions étudiées.</i>	23
<i>Schéma 3.2.</i>	<i>Modèle ASM appliqué à la réaction de Diels-Alder</i>	35

Table des matières

Dédicace	a
Remerciement	b
Liste des abréviations utilisées.....	c
Liste des figures.....	d
Liste des tableaux.....	e
Liste des Schémas.....	e
Table des Matières	f
INTRODUCTION	1

Chapitre 1. APERCU SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITIONS

1.1. Notion de surface d'énergie potentielle	2
1.2. Aspect cinétique et thermodynamique de la réactivité	3
1.3. Postulat de Hammond.....	4
1.4. Les réactions de cycloadditions	4
1.4.1. Introduction	4
1.4.2. Définitions :.....	5
1.4.3. Les différents types de réactions péricycliques.....	5
1.4.4. Modes de réaction dans les cycloadditions et règles de sélection.....	6
1.4.5. Approche orbitale des réactions de cycloaddition	7
1.4.6. La réaction de Diels –Alder	8
1.4.7. La régiosélectivité et la stéréospécificité de la réaction de DA	9
1.4.8. Effet du catalyseur de Lewis sur la réaction de DA.....	11

Chapitre 2. METHODES DE MODELISATION MOOLECULAIRE

2.1. Introduction.....	12
2.2. Méthodes de la mécanique quantique (QM).....	13
2.2.1. L'équation de Schrödinger	13
2.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer (B-O)	13
2.2.3. La méthode Hartree-Fock	14
2.2.4. Les bases de calcul quantique	15
2.2.5. Les méthodes semi-empiriques	16
2.2.6. Les méthodes post-HF.....	17
2.2.7. Méthodes de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	18
2.3. Les méthodes de la mécanique moléculaire	20
2.4. Méthodes hybrides (QM/MM).....	21
2.5. Références.....	21

Chapitre 3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Introduction.....	22
3.2. Méthodologie de calcul.....	23
3.3. Résultats et discussion	24

CONCLUSION	42
-------------------------	----

Introduction

La réaction de Diels-Alder¹ (DA) est l'une des plus importantes réactions péricycliques fréquemment utilisée pour la synthèse de systèmes cycliques à six chaînons. Elle intervient dans plusieurs mécanismes de synthèse de composés naturels et de molécules physiologiquement actives.

Depuis maintenant plus d'une trentaine d'années, les chercheurs manifestent un grand intérêt aux composés fluorés. Bien que plusieurs réactions de DA faisant intervenir des oléfines fluorées conduisant à la formation de cyclohexènes fluorés ont été étudiées, l'effet de l'atome du fluor sur les propriétés électroniques, la réactivité et la stabilité de ces composés ne sont pas bien exploitées.² Ces fluorocyclohexène présentent une importante activité biologique.

En 1960, Yates et Eaton ont découvert que les réactions de DA sont fortement accélérées par les acides de Lewis (AL).³ Depuis, la faible réactivité de certain diénophiles n'est plus considérée comme un problème de synthèse.⁴ Par la suite, plusieurs réactions de DA catalysées avec des AL ont été étudiées. Mieux encore, c'est parmi les domaines les plus explorés dans la synthèse organique. Ces études se sont focalisées sur les multiples facettes intéressantes de la réaction de DA, telles que : la régiosélectivité, la chimiosélectivité et l'énantiosélectivité.⁵

Dans une étude récente, l'équipe de Monsieur Saal a réalisé une étude comparative de la réactivité du 3-fluorobutènone et du butènone avec le cyclopentadiène. Durant notre stage de fin d'étude au sein de cette équipe, nous nous sommes intéressées à poursuivre ce travail pour éclairer davantage l'effet de la présence de l'atome du fluor sur ces réactions de DA. Nous avons étudié ces mêmes réactions en absence et en présence de AlCl₃ comme acide de Lewis. Pour approfondir notre étude nous avons fait recours aux deux approches récentes de décomposition de l'énergie d'interaction : EDA (Energy Decomposition Analysis)⁶ et ASM (Activation Strain Analysis)⁷.

¹ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98; *Ann.* **1929**, 470, 62 ; *Chemische Berichte* **1929**, 62, 2081.

² Essers, M.; Muck-Lichtenfeld, M.; Haufe, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4715.

³ Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.

⁴ Fringuelli, F.; Minuti, L.; Pizzo, F.; Taticchi, A. *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 255 ; (b) Fringuelli, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, 22, 131.

⁵ Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A., "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis"; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**; (b) Arno, M.; Picher, M. T.; Domingo, L. R.; Andre's, J. *Chem.—Eur. J.* **2004**, 10, 4742; (c) Alves, C. N.; Camilo, F. F.; Gruber, J.; da Silva, A. B. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6877; (d) Roberson, M.; Jepsen, A. S. J.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 907.

⁶ Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 114; Fernandez, I.; Bickelhaupt, F. M.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8574.

⁷ Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10646; **2008**, 130, 10187;

Chapitre 1

Aperçu sur les Réactions de cycloaddition

1.1. Notion de surface d'énergie potentielle

La *Surface d'énergie potentielle* (SEP) d'un système décrit la variation de son énergie potentielle en fonction des coordonnées de ses atomes. Il existe certains points d'une importance particulière sur une SEP.

Les extremums sur SEP sont les points où le gradient de l'énergie est nul. Ils peuvent être des minimums ou des maximums. Un extrémum est un *minimum* si les dérivées secondes de l'énergie par rapport aux coordonnées des différents atomes sont toutes négatives. Si une de ces dérivées est positive, alors l'extrémum est un *maximum*. Un minimum ou un maximum peut être soit *global* ou *local*. Un minimum (maximum) est global si son énergie est la plus basse (respectivement, la plus élevée) le long de toute la SEP. Un minimum (un maximum), s'il n'est pas global il est alors local.

Sur une SEP : un *minimum* représente une configuration stable du système étudié. Cela signifie que la structure correspondante présente une certaine stabilité, une certaine durée de vie et possède des propriétés physiques et chimiques qui lui sont propres et qui permettent de le distinguer des autres conformations. En termes de réactivité, il peut être un produit, un réactif ou un intermédiaire. Un *maximum*, quant à

lui, évoque le cas où la structure correspondante est métastable. Il a une durée de vie très courte de l'ordre du *pico*-seconde qui ne permet pas de le détecter avec les méthodes expérimentales usuelles. C'est un état de transition. Ce dernier est souvent désigné par l'expression point de selle qui peut être d'ordre un, deux, ...etc. Il est d'ordre un si son énergie est la plus basse dans toutes les directions sauf une.

La connaissance d'une SEP d'un système chimique est d'une grande importance. Etant donné qu'elle nous fournit des informations très utiles sur le système telles que : les structures les plus stables, les énergies relatives, les différents extrémums existants, les chemins réactionnels possibles, le type de transformation concertée ou par étapes, ...etc.

1.2. Aspect cinétique et thermodynamique de la réactivité

Une réaction chimique est la transformation que subit un système chimique lorsqu'il est mis dans certaines conditions thermodynamiques : la température, la pression,

Ces réactions peuvent être suivies sous deux aspects différents : l'aspect cinétique et l'aspect thermodynamique.

L'aspect cinétique renseigne sur la vitesse de la transformation. Il est directement lié à la position dans l'échelle des énergies et des enthalpies de l'état de transition par rapport à celle des réactifs. Ces grandeurs relatives sont dites d'activation : énergie d'activation, enthalpie d'activation, ... Ainsi, si on considère ΔG_a l'enthalpie libre d'activation, alors la constante de vitesse d'une réaction chimique est donnée par la relation :

$$k = \frac{k_B}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G_a}{RT}\right)$$

L'aspect thermodynamique nous permet de déterminer la constante d'équilibre de la transformation étudiée. Dans ce cas, on ne s'intéressera ni au chemin suivi (radicalaire, concerté, ...), ni à la vitesse de formation des produits et ni au mode de réactivité, seul important sont les grandeurs d'état relatives entre le système produit et le système réactif. La constante d'équilibre de la réaction considérée est donnée en fonction de l'enthalpie libre de la réaction ΔG° par :

$$K_{\rightleftharpoons} = \exp\left(-\frac{\Delta G^\circ}{RT}\right)$$

1.3. Postulat de Hammond

Le postulat d'Hammond¹⁶ suggère que lorsque deux états se succèdent le long d'une transformation et qu'ils ont presque la même énergie alors leurs structures géométriques ne diffèrent pas beaucoup. Il est particulièrement utile pour la compréhension de la relation entre le taux d'avancement de la réaction et la stabilité des produits de réaction.

Ainsi, la structure de l'état de transition ressemble à celle de l'état le plus stable dont l'énergie libre est plus proche de la sienne.

1.4. Les réactions de cycloadditions

1.4.1. Introduction

Les principaux facteurs qui orientent les mécanismes en chimie organique sont : le facteur *stérique* et le facteur *électrostatique*. Ces deux effets permettent d'expliquer un bon nombre de chemins réactionnels.

Ces facteurs étaient insuffisants devant les réactions *sans mécanisme*. En 1965, R.B. Woodward et R. Hoffmann ont introduit un troisième facteur d'origine quantique qu'ils ont appelé *le principe de conservation de la symétrie des orbitales moléculaires*.⁸ Ce principe, découvert sur la base des réactions électrocycliques, suggère que le long d'une transformation chimique la symétrie des orbitales moléculaires (OMs) est conservée. Les réactions *sans mécanisme* ont depuis été appelées *réactions péricycliques*. On retrouve sous ce patronyme : les réactions d'électrocyclisation, de transpositions sigmatropiques, de cycloaddition et les réactions dyotropiques.

Selon ce principe, une réaction *permise* est une réaction le long de laquelle la symétrie des orbitales est conservée. Elle aurait alors une énergie d'activation basse. En revanche, si la symétrie des OMs n'est pas conservée, la réaction est alors qualifiée d'*interdite* et aurait une énergie d'activation élevée.

Au principe de conservation de la symétrie des OMs de Woodward-Hoffmann (WH) s'ajoute la théorie des orbitales moléculaires frontières de Fukui.⁹ Cette théorie a permis de simplifier considérablement l'applicabilité du principe de WH.

⁸ Woodward, R.B. Hoffmann, R. 'The conservation of Orbital Symmetry'; Academic Press: New York, 1970; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781; Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395.

⁹ Fukui, K. Yonezawa, T. Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 722; Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433.

Les travaux de WH et de Fukui ont été récompensés par un prix Nobel de chimie qui leur a été décerné en 1981.¹⁰

1.4.2. Définitions :

Une *réaction péricyclique* est une réaction concertée thermique ou photochimique où l'état de transition est cyclique.

Dans un processus *photochimique*, la réaction a lieu à l'état électronique excité. Dans un processus *thermique*, la réaction se déroule à l'état fondamental.

Une réaction est *concertée* si lors de la transformation la molécule passe par un seul état de transition ; il n'y a pas d'intermédiaire réactionnel. Une réaction concertée n'est pas nécessairement synchrone.

Une réaction *synchrone* est, selon Dewar, signifie que les processus de formation et de rupture de liaisons s'effectuent en même temps⁵. mais pas nécessairement à la même vitesse. La synchronicité est l'une des caractéristiques importantes des mécanismes concertés.

1.4.3. Les différents types de réactions péricycliques

Une réaction d'*électrocyclisation* est une réaction péricyclique où on assiste à une formation d'un composé cyclique par le simple déplacement circulaire des électrons le long d'un système π , cf. schéma I.1. Le bilan de la transformation est : apparition d'une liaison σ et disparition d'une liaison π . La réaction inverse est dite réaction d'ouverture de cycle.

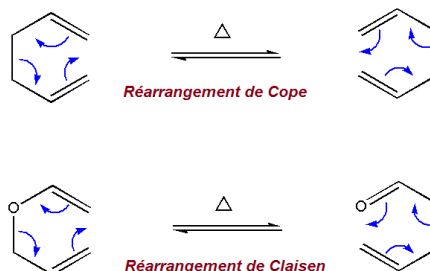
Schéma I.1. Exemple de transposition sigmatropique.



¹⁰ Nobel de Chimie en 1981.

Une réaction de *transposition sigmatropique* est une réaction péricyclique où on assiste à un déplacement d'une liaison σ le long d'un ou de deux systèmes π . Les deux exemples types des transpositions sigmatropiques sont les réarrangements thermiques (3,3) de Cope et de Claisen, voir le schéma I.2.

Schéma I.2. Exemples de transpositions sigmatropiques.



Une réaction de *cycloaddition* est une réaction péricyclique au cours de laquelle deux molécules (ou parties d'une même molécule) interagissent par leurs systèmes conjugués et conduisent à la formation de deux liaisons σ entre leurs extrémités et la disparition de deux liaisons π . Ce type de réaction est l'un des processus les plus importants en chimie organique pour la formation de cycles substitués ou d'hétérocycles. Elles rentrent dans la synthèse de produits naturels et de divers composés biologiquement actifs. L'exemple type des réactions de cycloaddition est celui de la réaction de Diels-Alder donner dans le schéma I.3

Schéma I.3. Exemple de réaction de cycloaddition.



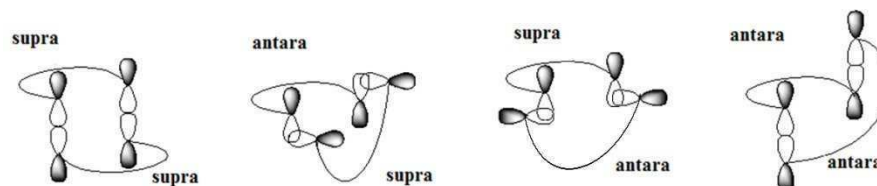
1.4.4. Modes de réaction dans les cycloadditions et règles de sélection

Les cycloadditions sont caractérisées par le nombre d'électrons mis en jeu par chaque réactif et le mode de réactivité de chacun : supra ou antara.¹¹ On dit qu'un réactif a réagi de façon suprafaciale (ou tout simplement supra) s'il interagit du même sous

¹¹ Nguyễn, T.A. 'Orbitales frontières : Manuel pratique' InterEditions et CNRS Editions : Paris, 1995.

espace. En outre, on dit qu'il a réagi de façon antarafaciale (ou simplement antara) s'il réagit de deux sous espaces différents. Dès lors que chaque réactif peut réagir de façon supra ou antara, à priori, chaque deux réactifs peuvent s'additionner sous quatre modes différents : supra-supra, supra-antara, antara-supra et antara-antara, schéma I.4.

Schéma I.4. Modes de cycloaddition.



Règles de sélection : une cycloaddition thermique est supra-supra ou antara-antara si le nombre d'électrons actifs total est de la forme $4k+2$. Si le nombre d'électrons actifs total est de la forme $4k$ alors le mode de la cycloaddition thermique serait supra-antara ou antara-supra. On admet que les règles de sélection sont inversées dans le cas des cycloadditions photochimiques.

1.4.5. Approche orbitale des réactions de cycloaddition

En 1952, Fukui a introduit une simplification majeure en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. De plus, l'interaction est d'autant plus importante que les orbitales sont proches en énergies.

Ainsi, l'interaction la plus importante lors de l'approche de deux réactifs est celle ayant lieu entre leurs orbitales frontalières : la HOMO de l'un avec la LUMO de l'autre. La HOMO est la plus haute orbitale moléculaire occupée et la LUMO est la plus basse orbitale moléculaire vacante. Les orbitales HOMO et LUMO sont dites les orbitales moléculaires frontalières (OMF).

Dans les réactions de cycloaddition, entre A et B, il faut donc considérer les interactions à deux électrons : HOMO(A)-LUMO(B) d'un côté et LUMO(A)-HOMO(B) de l'autre. On calcule la différence d'énergie dans les deux cas. L'interaction la plus probable est celle ayant la plus basse différence d'énergie $E_{LUMO}-E_{HOMO}$.

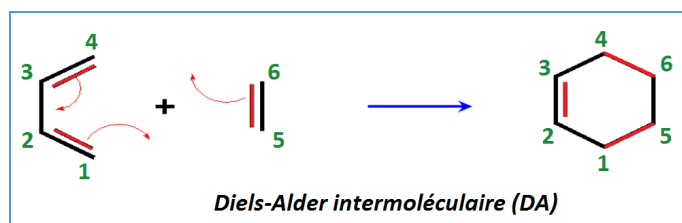
Le réactif qui réagit avec sa HOMO est un donneur d'électron ; c'est le nucléophile. Celui qui réagit avec sa LUMO est un accepteur d'électron ; c'est le réactif électrophile.

De tous les atomes des deux molécules en interaction dans une cycloaddition, Houk a estimé, en 1973, qu'une réaction est d'autant plus facile que les orbitales Frontières sont proches en énergies et se recouvrent fortement et que les atomes qui se connectent sont donc ceux pour lesquels les coefficients dans les orbitales frontières seront les plus élèves. Les généralités données par Houk révèlent l'origine de la régiosélectivité et la réactivité des cycloadditions.

1.4.6. La réaction de Diels –Alder

La réaction de Diels-Alder (DA) est une cycloaddition $4s+2s$, schéma I.5. Le fait qu'elle permet la formation de deux nouvelles liaisons au sein d'un cycle à six chaînons en une seule étape est la raison de son immense succès synthétique. De plus, le processus de rétro-réaction est possible lors de l'élévation de la température.

Schéma I.5. Réaction de Diels-Alder.



D'un point de vue mécanistique, la réaction de DA a été l'objet d'un nombre considérable d'études tant expérimentales que théoriques.¹² Pour autant, la question de son mécanisme est loin d'être tranchée et dépendrait de la nature des réactifs et notamment de leurs symétries. Parmi les questions de controverse étudiées, on retrouve : le caractère synchrone ou non de la réaction,¹³ le rôle d'un éventuel complexe de

¹² a) A. I. Konovalov, V. D. Kiselev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 293; b) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779.

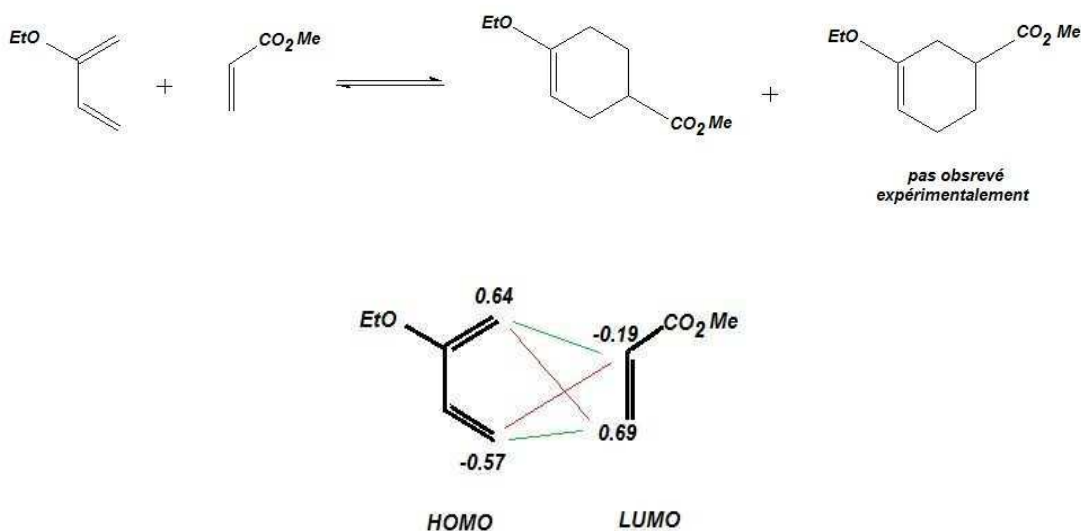
¹³ a) K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81; b) J. Tian, K. N. Houk, F. G. Klärner, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7662 ; c) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3884.

transfert de charge dans l'organisation de l'état de transition,¹⁴ la nature de radicalaire ou zwitterionique de l'état de transition.

1.4.7. La régiosélectivité et la stéréospécificité de la réaction de DA

La *régiosélectivité* des réactions de cycloadditions s'explique par la grosseur des lobes (des coefficients) car le recouvrement serait d'autant plus élevé que les coefficients dans les OMF des atomes en interaction sont grands, voir le schéma I.6 suivant :

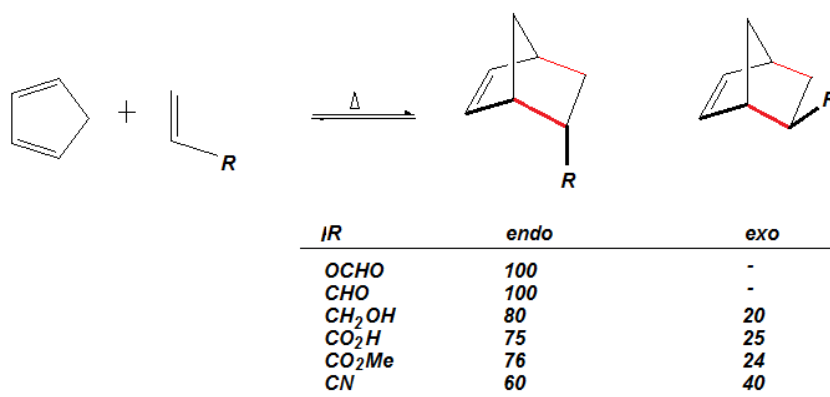
Schéma I.6. Régiosélectivité des réactions de DA.



La *stéréospécificité* ou l'Orientation *endo-exo* : Dans les réactions de cycloaddition, les deux molécules en interaction peuvent s'approcher de deux manières différentes ; *endo* : les deux systèmes en interaction sont du même demi-espace, *exo* : les deux systèmes en interaction sont dans deux demi-espace différents. Expérimentalement, les réactions de cycloaddition 4s+2s de DA donnent généralement les dérivés *endo* majoritaires, schéma I.7.

¹⁴ a) V. D. Kiselev, J. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4036; b) R. Sustmann, H.-G. Korth, U. Nütcher, I. Siangouri, W. Sicking, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2811.

Schéma I.7. La stéréospécificité dans les réactions de DA.



La règle d'Adler stipule que la vitesse d'une réaction de DA croit quand l'un des partenaires est enrichi en électrons et l'autre appauvri. En effet, le recouvrement orbitalaire est d'autant plus important et l'interaction est d'autant plus forte que les orbitales frontière des deux partenaires sont proches. Or, un substituant électro donneur relève les orbitales frontières du polyène auquel il est lié, pendant qu'un électro attracteur les fait abaisser. Aussi, selon de la nature électronique des groupements présents sur les deux partenaires (diène-diénoophile), on distingue deux types de réactions de DA : Réaction à demande normale d'électrons se fait entre un diène riche en électrons et un diénoophile pauvre en électrons, Réaction à demande inverse d'électrons est une réaction entre diène appauvri en électrons et un diénoophile riche électrons.

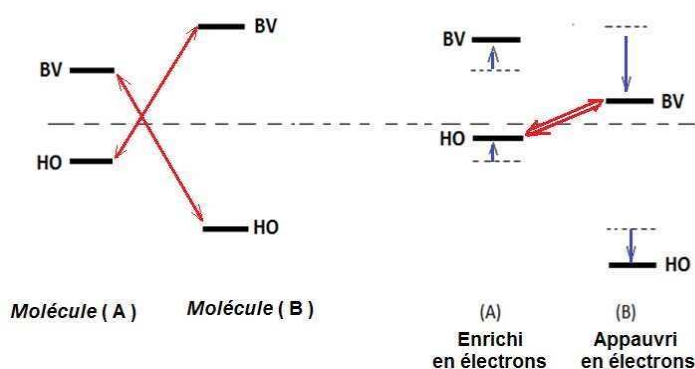


Schéma I.8. L'effet de la nature du substituant sur la réactivité.

1.4.8. Effet du catalyseur de Lewis sur la réaction de DA

Dans les réactions de DA, les diénophiles ne réagissent tous pas de la même manière. Plusieurs travaux de recherche expérimentaux et théoriques ont montré que cette réactivité dépend fortement de la nature de leurs substituants (électro-donneur ou électro-accepteur) ainsi que de leurs positions.

Les acides de Lewis, comme par exemple AlCl_3 ou SnCl_4 , sont de très bons catalyseurs des réactions de Diels-Alder. En effet, par leur coordination sur les paires d'électrons libres des hétéroatomes, ils jouent le rôle d'attracteurs d'électrons en abaissant la densité électronique et le niveau des orbitales moléculaires du diénophile. Cela aura pour conséquence d'abaisser l'énergie d'activation de la réaction de DA.¹⁵ L'usage de catalyseurs est intéressant car il permet d'augmenter la réactivité des composés et de diminuer la température de réaction.

¹⁵ a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436; b) pour un exemple original de catalyse de la réaction de Diels-Alder par reconnaissance de cations par des polyéthers voir : A. Tsuda, C. Fukumoto, T. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5811.

Chapitre 2

Méthodes de Modélisation Moléculaire

2.1. Introduction

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques qui nous permet d'explorer en utilisant les méthodes de calcul numériques la surface d'énergie potentielle des systèmes moléculaires et d'évaluer leurs propriétés physiques et chimiques.

De nos jours, le chimiste avéré théoricien ou expérimentateur verra les techniques de modélisation moléculaires comme étant un outil incontournable pour réaliser ses travaux de recherche. Ainsi, les méthodes de modélisation moléculaire sont très utilisées pour prévoir la structure et la réactivité de molécules aussi bien complexes que variées.

Les méthodes de la modélisation moléculaires sont *principalement* basées sur trois types de méthodes : les méthodes basées sur les lois de la mécanique quantique (QM), celles basées sur les lois de la mécanique moléculaire (MM) et les méthodes hybrides (QM/MM)

2.2. Méthodes de la mécanique quantique (QM)

La mécanique quantique a été développée au début du siècle dernier. A l'inverse de la mécanique classique, elle est principalement conçue pour décrire des systèmes microscopiques bien qu'elle reste valable même à l'échelle macroscopique. Elle est baptisée quantique car les observables physiques (énergie, moment cinétique, moment de spin,...) au niveau microscopique sont quantifiées.

2.2.1. L'équation de Schrödinger

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système microscopique est contenue dans la fonction d'onde du système. La fonction d'onde Ψ d'un système conservatif est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante :

$$H\Psi = E\Psi$$

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 :

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

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

Cette équation ne peut pas être résolue de manière rigoureuse sauf pour des systèmes aussi petits que la molécule d'hydrogène. Aussi, pour la résoudre on fait appel à de nombreuses approximations.

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

Pour résoudre l'équation de Schrödinger, Born et Oppenheimer ont proposé en 1927 de séparer lors de l'étude les deux types de mouvements : celui des électrons (particules légères et rapides) et celui des noyaux (lourdes et lentes). Cette différence de masse et de vitesse font que les électrons réagissent quasi instantanément à toute modification des positions des noyaux.

Dans l'approximation de Born et Oppenheimer, la fonction d'onde totale du système est le produit de deux parties : peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de

deux fonctions : $\Psi(r, R) = \Psi_R(r) \cdot \Phi(R)$ (où $\Phi(R)$ est la fonction d'onde nucléaire, $\Psi_R(r)$; la fonction d'onde électronique pour les positions R des noyaux). Cela revient donc à résoudre deux équations de Schrödinger, l'une nucléaire et l'autre électronique.

2.2.3. La méthode Hartree-Fock

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.

2.2.3.1 L'approche Hartree-Fock

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 $i = \overline{1, N}$

La résolution du problème électronique de l'équation de Schrödinger est la principale problématique de la chimie quantique à cause du terme d'interaction électronique (électron-électron). Pour cela on a besoin de considérer des fonctions d'onde approchées.

Une des premières approximations fut développée par Douglas Hartree en 1928, qui exprima la fonction d'onde globale comme un produit d'orbitales moléculaires orthonormées monoélectroniques. Cette approche consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres électrons.

Avec cette approximation, l'équation de Schrödinger peut être résolue. Son inconvénient majeur est que la fonction d'onde, produit simple de plusieurs fonctions, n'est pas antisymétrique à l'échange de deux électrons ; le principe de Pauli n'est pas respecté.

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 :

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

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.

2.2.3.2 Les équations de Hartree-Fock-Roothaan

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).

2.2.4. Les bases de calcul quantique

La méthode Hartree-Fock fait appel à l'utilisation d'orbitales moléculaires (OM), développées sur une base d'orbitales atomiques selon l'approximation OM=LCAO.

Le choix de la base d'orbitales est capital pour les calculs de chimie quantique. Les chimistes, travaillant souvent sur des systèmes moléculaires utilisent principalement deux types de fonctions de base : les Orbitales de Type Slater (STO) et les orbitales de Type Gaussiennes (GTO).

Les orbitales de type Slater (STO) sont des fonctions de la forme :

$$\chi_{\xi,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\xi r}$$

Où N est une constante de normalisation et les fonctions $Y_{l,m}$ sont de type harmoniques sphériques.

L'inconvénient majeur des orbitales STO est que lorsqu'on en utilise plusieurs le calcul des intégrales à trois ou quatre centres n'est pas chose facile analytiquement. Ainsi, ces orbitales ne sont généralement utilisées que pour les systèmes atomiques et di-atomiques où une grande précision de calcul est exigée.

Les orbitales de type gaussiennes (GTO) sont une alternative des orbitales de type Slater. Dans le système de coordonnées cartésiennes, une GTO s'écrit sous la forme :

$$\chi_{\xi, l_x, l_y, l_z}(x, y, z) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\alpha r^2}$$

Où la somme $\Sigma = l_x + l_y + l_z$ détermine le type de l'orbitale (ainsi, à l'orbitale s correspond $\Sigma = 0$, à p correspond $\Sigma = 1, \dots$). Le centre de la fonction coïncide généralement avec le centre du noyau.

L'avantage majeur des GTO est que le produit de deux GTO est une GTO. Ainsi, contrairement au STO, les intégrales bi-électroniques deviennent plus simples à calculer avec les GTO. Par contre, elles présentent l'inconvénient de ne pas décrire correctement l'orbitale aussi bien à longue distance que près du noyau. Pour surpasser ce désavantage, les quanto-chimistes utilisent des fonctions gaussiennes *contractées* (GC).

Une GC est une combinaison linéaire de plusieurs fonctions gaussiennes primitives (GP). Le nombre d'intégrales à calculer augmente rapidement mais l'étude reste faisable.

$$GC = \sum_i^K \alpha_i GP_i$$

2.2.5. Les méthodes semi-empiriques

Ce sont les équations de HF écrites dans l'approximation du recouvrement différentiel nul (RDN ou ZDO). De plus, dans les méthodes semi-empiriques, on ne prend en compte que les électrons de valence. Elles sont semi-empiriques parce que les intégrales biélectroniques sont remplacées par des paramètres déterminés expérimentalement ou théoriquement (ab-initio).

On distingue plusieurs méthodes qui diffèrent évidemment dans les grandeurs utilisées pour leur mise au point et les paramètres de sa base de données. Aussi, les méthodes CNDO et INDO sont principalement basées sur l'approximation ZDO et les méthodes MNDO, AM1 et PM3 sont basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Differential Diatomic Overlap).

Les méthodes semi-empiriques sont très utiles pour étudier des molécules larges que l'on ne peut se permettre d'étudier avec les méthodes ab-initio. Bien qu'elles souffrent dans certaines situations d'un manque de paramètres de certains atomes ou utilisent des paramètres pas fiables, elles sont très souvent salutaires pour l'étude de la structure, des propriétés et des réactivités des molécules organiques.

2.2.6. Les méthodes post-HF

2.2.6.1 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.

2.2.6.2 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.

2.2.6.3 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.

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

2.2.7.1 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.*

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

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 :

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

2.2.7.2 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 auto-cohérent ou SCF. Les orbitales issues de cette résolution permettent de calculer la densité totale :

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

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 $E_{xc}[\rho]$.

2.2.7.3 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 est 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 énergétique, 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 :

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

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_{elec} 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.
- Khaffache, 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

Depuis sa découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder, la réaction de cycloaddition d'un diène conjugué avec une diénophile est devenue une des pierres angulaire de la chimie organique¹⁶. Dès lors, l'intérêt de la réaction n'a cessé de croître avec une recrudescence dans le domaine de la synthèse organique. La réaction de Diels-Alder est aujourd'hui très utilisée dans la synthèse de plusieurs composés d'intérêt pharmaceutique, la médecine, la biologie, l'électronique, l'automobile, ... etc. où elle permet, par son caractère thermoréversible, la création et le développement de matériaux aux propriétés innovantes.

¹⁶ O. Diels, K. Alder, *Ann.* 468 (1928) 98

Toutes les structures participant à ces processus réactionnels ont été optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d). Ces optimisations sont suivies par des calculs de fréquences pour vérifier que les structures obtenues sont belle-et-bien celles recherchées. Ainsi, un maximum sur une surface d'énergie potentielle doit avoir une et une seule fréquence imaginaire. Si l'extrémum possède toutes ses fréquences réelles alors la structure est celle d'un minimum stable.

Le passage d'un réactif à un produit dans une réaction peut se faire suivant plusieurs chemins réactionnels sur la surface d'énergie potentielle. La vérification de l'état de transition s'impose, aussi un calcul avec le mot clef IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) a été effectué pour confirmer que c'est bien celui qu'on cherche.

3.3. Résultats et discussion

Toutes les structures des réactifs et des produits correspondant aux réactions considérées dans ce travail ont été optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d).

Ces calculs sont tous suivis d'un calcul de fréquences dans le but de vérifier que se sont effectivement des minimums sur la SEP. Un calcul avec le mot clé QST3 a été ensuite effectué pour localiser les états de transitions (TS) de toutes les réactions.

A partir de l'état de transition obtenu, un calcul IRC est réalisé afin de relier le réactif au produit. Ce calcul permet ainsi de vérifier, qu'effectivement, cet état de transition est celui qu'on recherche. Il est important de dire que le long du chemin réactionnel IRC, l'énergie est minimisée à chaque pas au fur et à mesure que la réaction avance. C'est en quelque sorte le chemin le moins énergétique entre le produit et le réactif.

Les chemins réactionnels et la synchronicité

Les chemins réactionnels ont été étudiés en présence du catalyseur acide de Lewis (Al). Pendant le calcul, l'Al est lié au doublet de l'oxygène du diénophile. Les IRC obtenus sont donnés dans les figures 3.1 à 3.4. Pour comparaison, nous donnons les figures obtenues dans le cas des mêmes réactions mais sans l'Al.¹⁷

¹⁷ Larbi, K. ; « *Etude avec les approches EDA et ASM de la Stéréosélectivité de la Réaction de Diels-Alder* » Master de Chimie Physique-UMMTO, travail dirigé par Saal A., mémoire soutenu en septembre 2017.

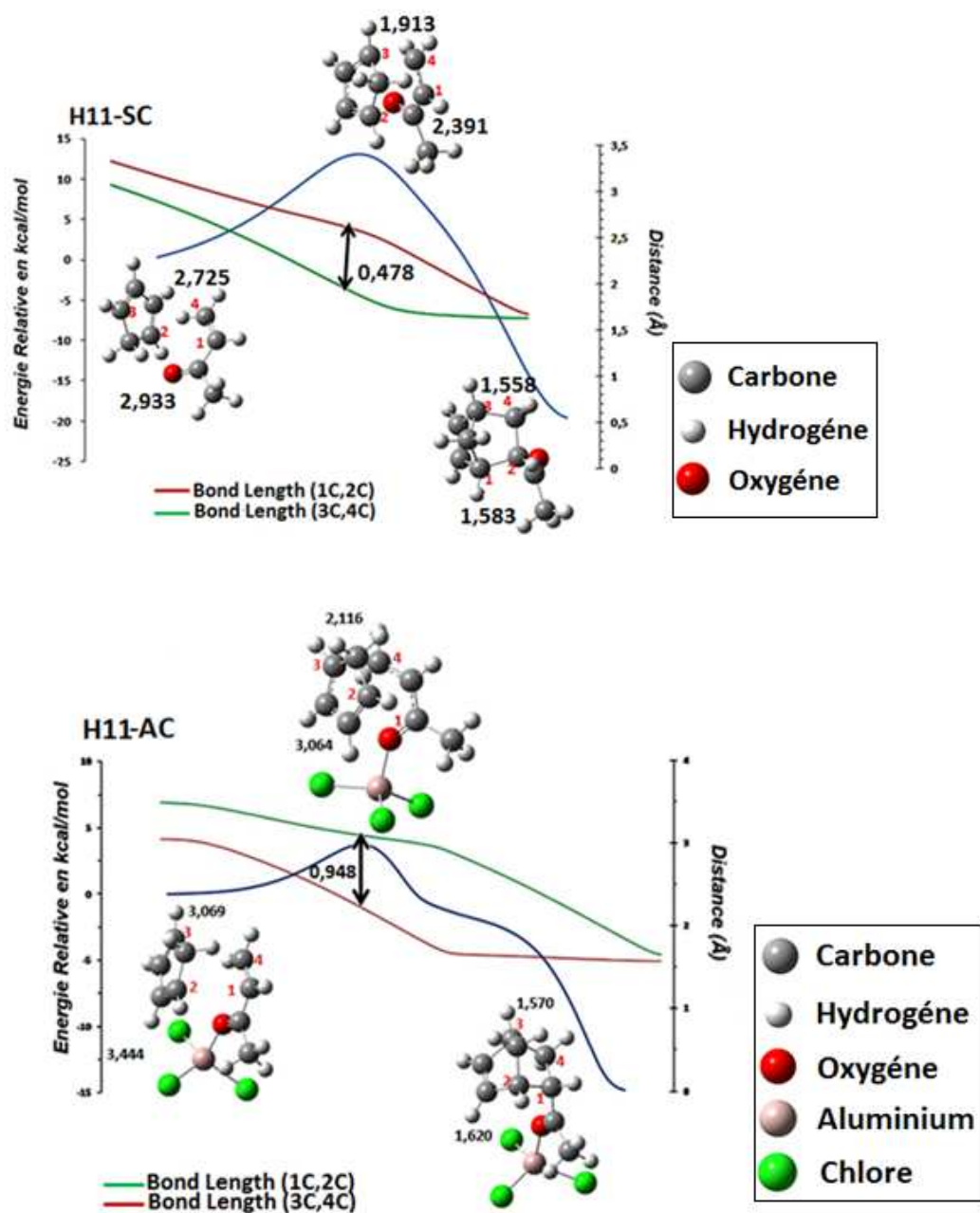


Figure 3.1. Les Trajectoires IRC des réactions H11-SC et H11-AC. Sont aussi tracées les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels.

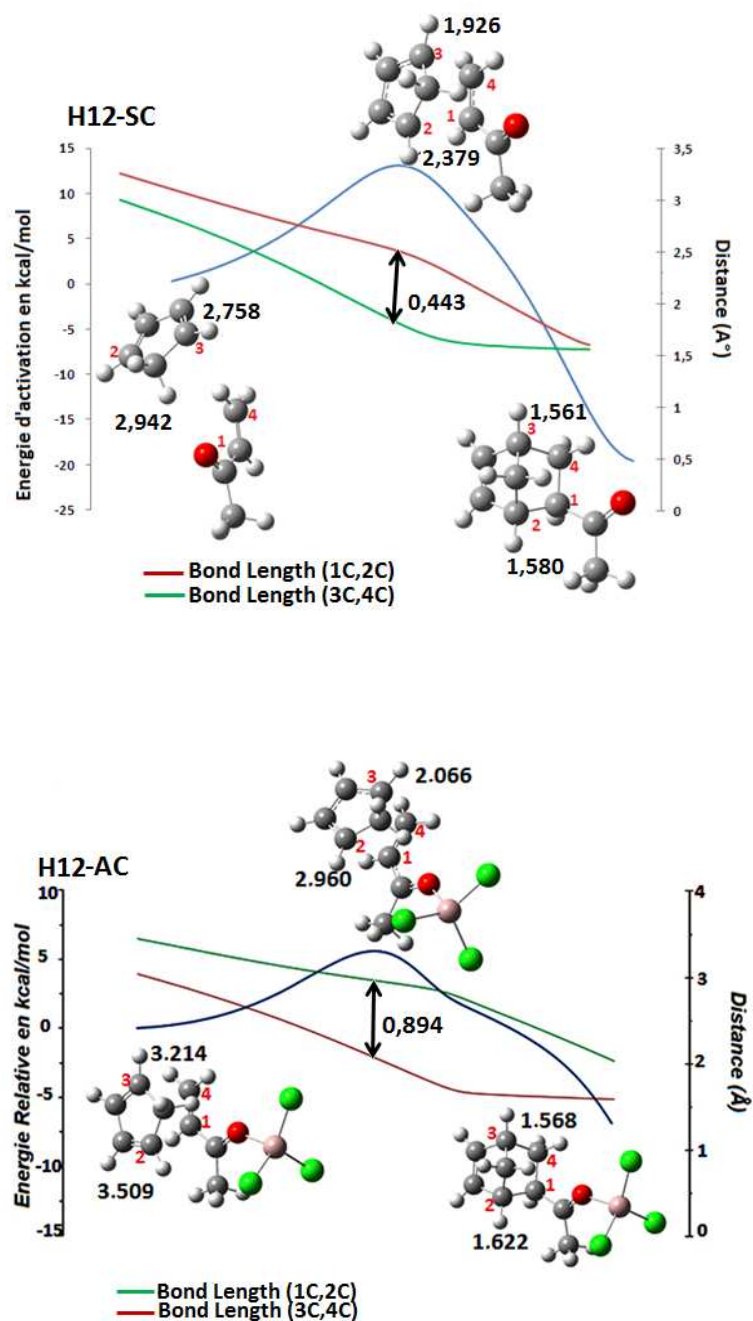


Figure 3.2. Les Trajectoires IRC des réactions H12-SC et H12-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.

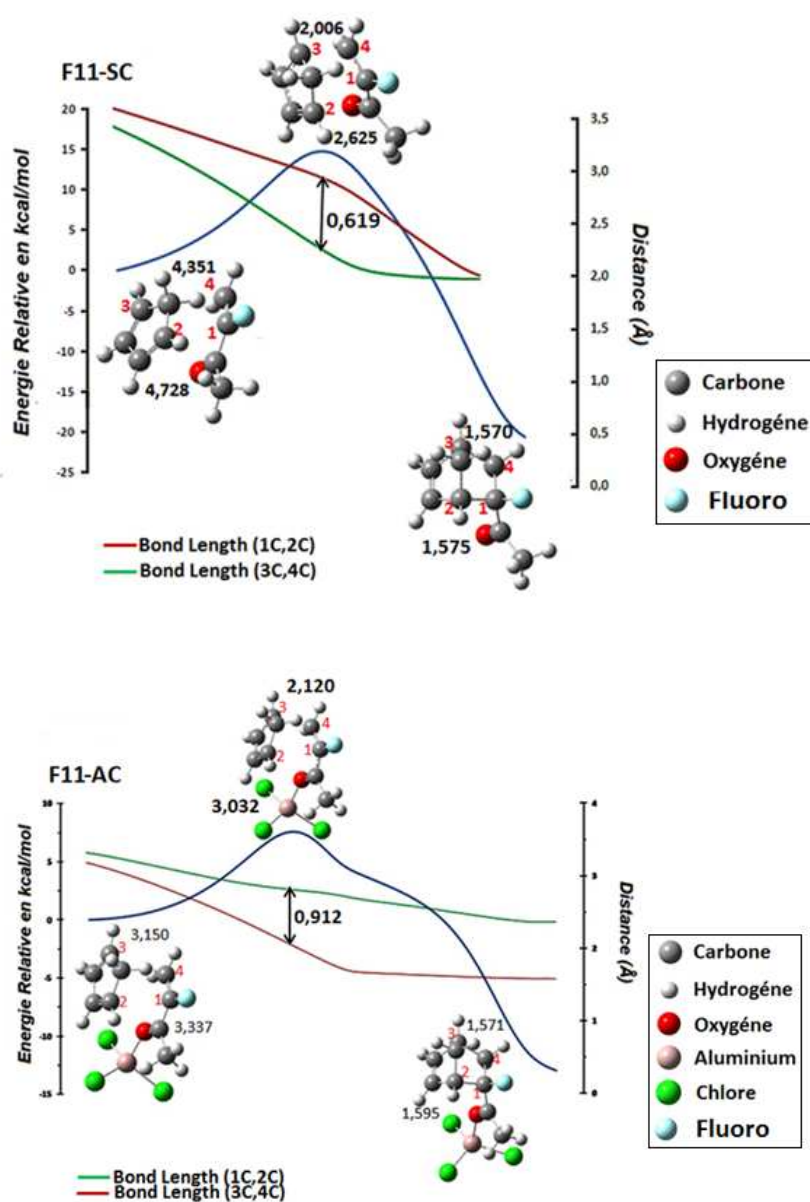


Figure 3.3. Les Trajectoires IRC des réactions F11-SC et F11-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.

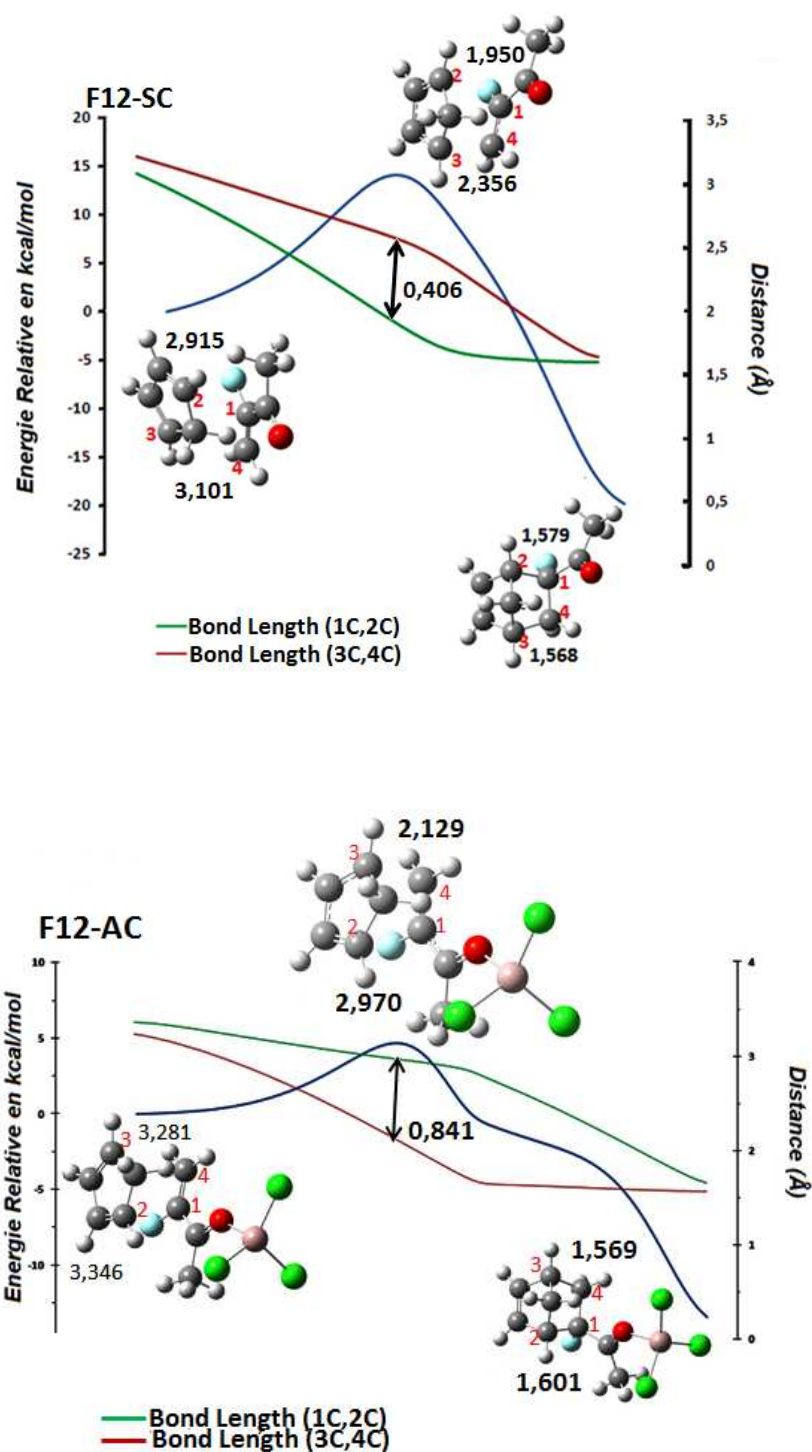


Figure 3.4. Les Trajectoires IRC des réactions F12-SC et F12-AC. Les courbes de variation des distances interatomiques C1C2 et C3C4 le long de ces chemins réactionnels sont aussi tracés.

Les courbes données dans ces figures montrent que les réactions étudiées suivent un mécanisme concerté, en présence et en absence du catalyseur. L'état de transition est atteint plus rapidement en présence de l'Al; il est précoce dans les réactions AC et tardif dans les réactions SC. Dans le cas des réactions avec l'Al, on remarque l'apparition d'un palier après l'état de transition.

Du point de vue géométrique : les résultats du tableau 3.1 montrent que les distances C1C2 et C3C4 ne varient pas de la même manière le long du chemin réactionnel. Au niveau de l'ET la différence des distances ($\Delta d = d_{C1C2} - d_{C3C4}$) est plus élevée dans les réactions AC que les réactions SC. Pour toutes les réactions étudiées, cette différence Δd affiche une moyenne de 0.487 Å dans le cas des réactions sans Al, alors qu'elle est de 0.900 Å dans le cas des réactions avec Al. Cela signifie que les réactions étudiées sont *asynchrones*. Ainsi, l'acide de Lewis accentue la synchronicité des réactions de Diels-Alder.

Tableau 3.1. Les différences des distances $\Delta d = d_{C1C2} - d_{C3C4}$ au niveau de l'état de transition pour toutes les réactions étudiées.

Réaction	$\Delta d = d_{C1C2} - d_{C3C4}$ (Å)	
	SC	AC
H11	0.478	0.948
H12	0.443	0.894
F11	0.619	0.912
F12	0.406	0.841
Moyenne	0.487	0.900

Pour étudier davantage l'apparition du palier après l'état de transition dans le cas des réactions avec catalyseur, nous avons réalisé des calculs PM6 sur les réactions H12-AC et F12-AC, les profils énergétiques obtenus sont représentés dans la figure 3.5.

Ces deux chemins réactionnels montrent l'apparition d'un état intermédiaire zwitterionique dans le cas des réactions avec catalyseur. Ainsi, le premier état de transition correspond à la formation d'une seule liaison C3C4. La formation de la seconde liaison C1C2 aura lieu après un autre état de transition. Plusieurs études

récentes ont proposés ces mécanismes à deux étapes des réactions de DA avec catalyseur Al.¹⁸

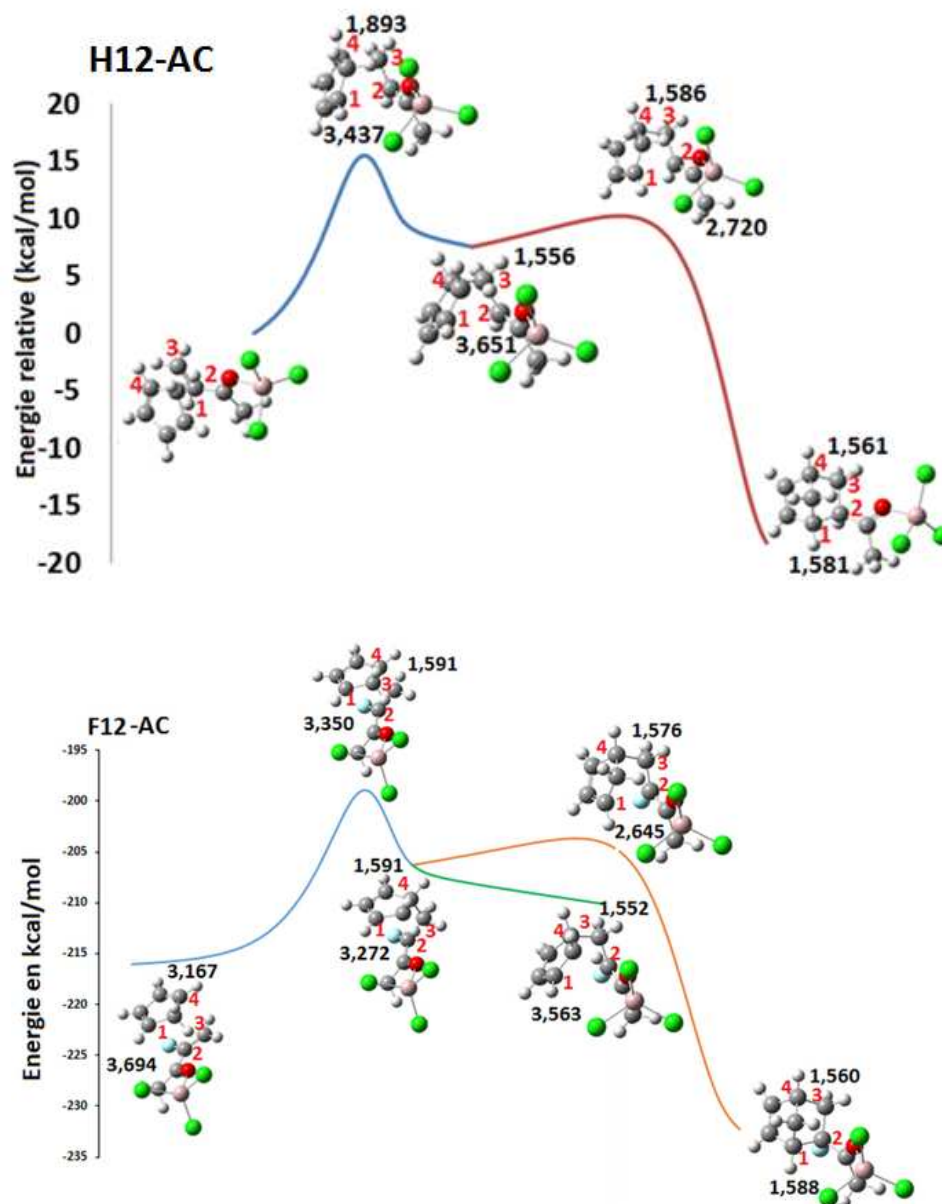


Figure 3.5. Les Trajectoires IRC des réactions H12-AC et F12-AC obtenues au niveau PM6.

¹⁸ (a) Tanaka, J.; Kanemasa, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 899; (b) Domingo, L. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3765; (c) Domingo, L. R.; Andre's, J.; Alves, C. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2557;

Les énergies d'activation

Sur les figures 3.6 et 3.7, sont reportées les diagrammes énergétiques des différentes réactions étudiées obtenus au niveau B3LYP/6-31G(d).

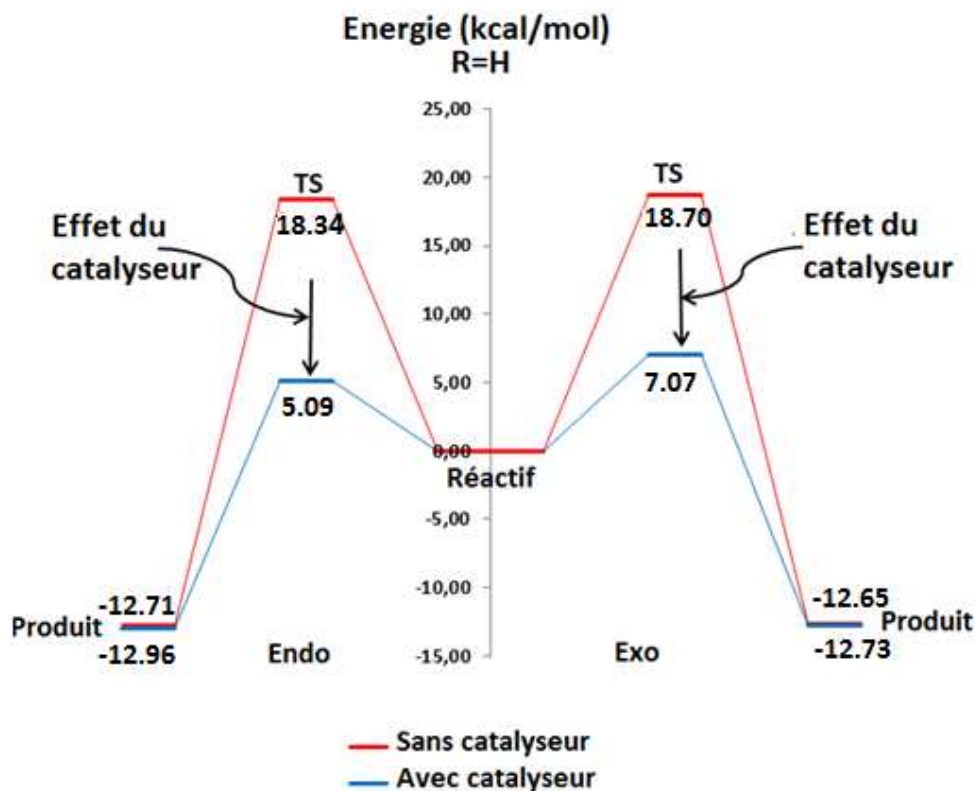


Figure 3.6. Les Diagrammes énergétiques correspondant aux réactions H11 (endo) et H12 (exo) (SC et AC). Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP /6-31G(d) en tenant compte des corrections ZPE.

Ces figures montrent que le catalyseur acide de Lewis influe fortement sur les énergies d'activation des réactions de DA étudiées. Ces énergies sont diminuées de plus de 10 kcal/mol.

Dans le cas de R=H, L'approche endo est plus favorable sans et avec le catalyseur. L'ajout de l'Al favorise encore plus la formation du produit endo que le produit exo. Ainsi, l'énergie d'activation diminue de 18.34 kcal/mol à 5.09 kcal/mol dans de l'approche endo et diminue de 18.70 kcal/mol à 7.07 kcal/mol dans le cas de l'approche exo.

Dans le cas de R=F, L'approche exo est plus favorable sans et avec le catalyseur. L'acide de Lewis abaisse l'énergie d'activation de ces réactions. Ainsi, l'Ea passe de 19.30 kcal/mol à 9.15 kcal/mol dans le cas de l'approche endo et de 18.86 kcal/mol à 6.06 kcal/mol dans le cas de l'approche exo.

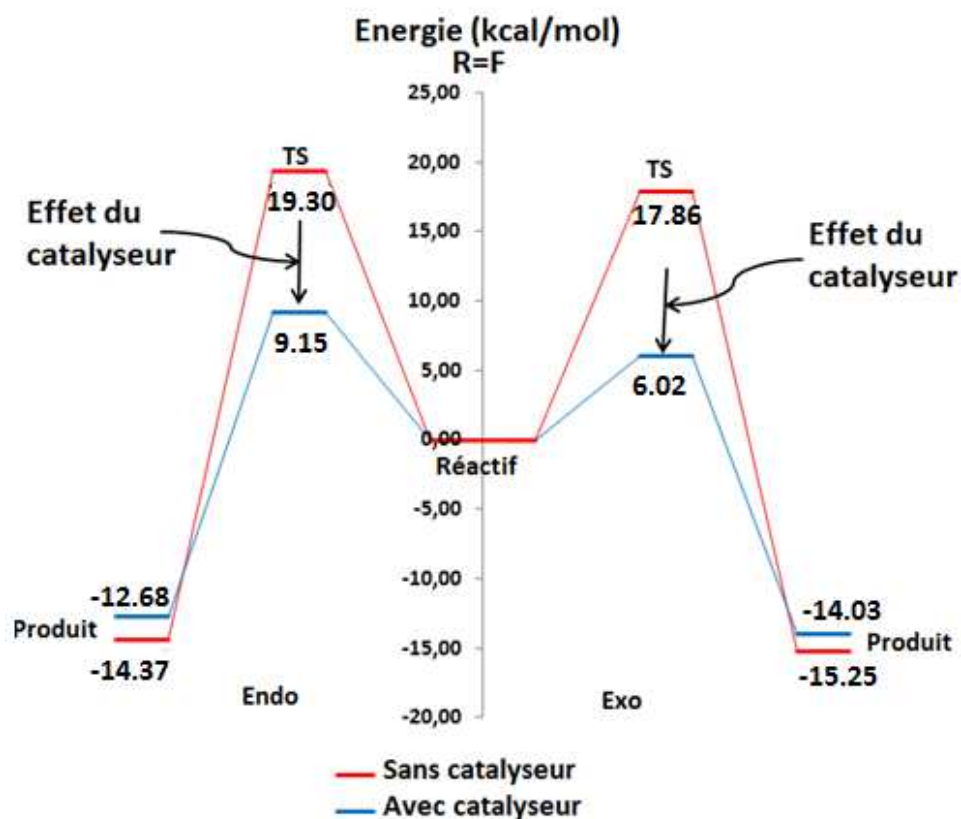


Figure 3.7. Les Diagrammes énergétiques correspondant aux réactions F11 (endo) et F12 (exo) (SC et AC). Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP /6-31G(d) en tenant compte des corrections ZPE.

Diagrammes des orbitales moléculaires frontières

Les diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires frontières (OMF) des réactifs intervenant dans les réactions de DA étudiées en présence et en absence de catalyseur sont donnés dans les figures 3.8 et 3.9. Les interactions HOMO-LUMO entre les réactifs sont aussi représentées dans ces figures.

Ces diagrammes nous renseignent que le diène (cyclopentadiène) joue le rôle d'un nucléophile vis-à-vis du diéophile dans toutes les réactions étudiées. Aussi, ces dernières sont des réactions de DA à demande normale d'électrons.

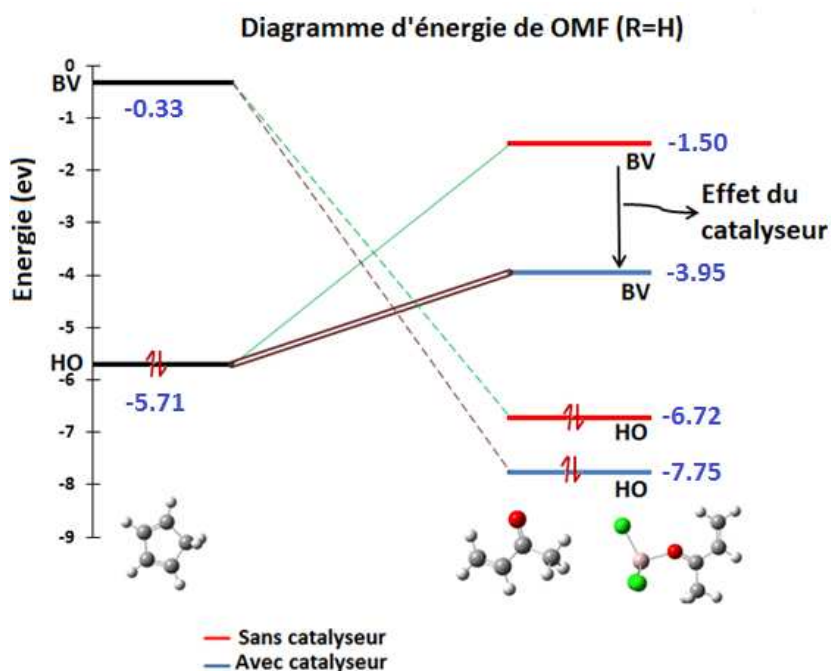


Figure 3.8. Les Diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires frontières entre le diène et le diénophile dans le cas où R=H. HO : haute occupée ; BV : basse vacante.

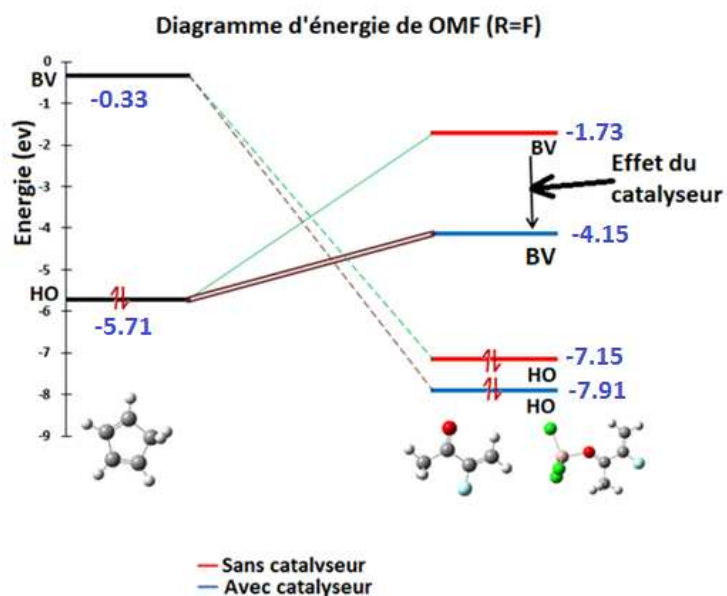


Figure 3.9. Les Diagrammes énergétiques des orbitales moléculaires frontières entre le diène et le diénophile dans le cas où R=F. HO : haute occupée ; BV : basse vacante.

Dans les deux cas, R=H ou R=F, le catalyseur Al joue le rôle d'un électroattracteur. Lorsqu'il est lié au diènophile, il abaisse les niveaux d'énergie de ses OMs. Cela a pour effet d'augmenter l'interaction entre diène (donneur d'électrons) et diénophile (accepteur d'électrons).

L'indice d'électrophilie globale

L'indice d'électrophilie globale¹⁹ des diénophiles ont été évaluées en utilisant les relations suivantes :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

Où $\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO})/2$ est le potentiel chimique électronique et $\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ est la dureté chimique.

Rappelons que l'indice d'électrophilie globale mesure la stabilité énergétique lorsque le système reçoit une charge électronique. Le potentiel chimique électronique renseigne sur la tendance d'un système à attirer des électrons. Quant à la dureté chimique, celle-ci renseigne sur la résistance au transfert de charge.

L'indice d'électrophilie globale des diénophiles étudiés est de 1.62 eV et 1.82 eV pour le butènone et le 3-fluorobutènone, respectivement. Ces valeurs indiquent que la substitution de l'hydrogène par le fluor est accompagnée d'une augmentation du caractère électrophile du diénophile. Cela serait dû à l'effet électroattracteur élevé du fluor.

En présence du catalyseur Al, le caractère électrophile de ces diénophiles augmente fortement en passant de 1.62 eV en absence de catalyseur, i.e. dans le cas de la réaction H12-SC à 4.50 eV en présence du catalyseur AlCl₃, i.e. dans le cas de H12-AC. Cela signifie que le catalyseur Al a une grande influence sur le caractère électrophile du butènone. La même observation est constatée dans le cas du 3-fluorobutènone. La valeur de ω passe de 1.82 eV dans le cas sans catalyseur (F12-SC) à 4.84 eV en présence du catalyseur AL (F12-AC).

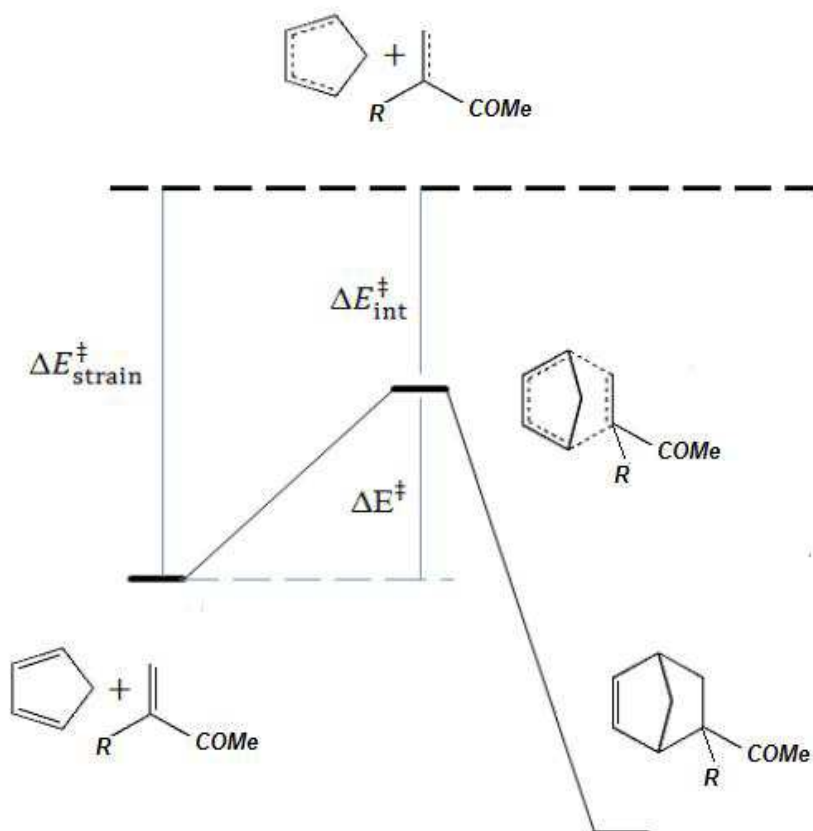
Etude ASM et EDA

¹⁹ Parr, R. G.; von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.

Selon l'approche ASM (Activation Strain Model), l'énergie d'activation est la somme d'une énergie de déformation et d'une énergie d'interaction entre les fragments :

$$\Delta E = \Delta E_{inter} + \Delta E_{strain}$$

Schéma 3.2. Modèle ASM appliqué à la réaction de Diels-Alder.



Pour comprendre les facteurs contrôlant la variation d'énergie d'activation des réactions de Diels-Alder, nous nous sommes proposé d'utiliser le modèle ASM (activation strain model) et EDA (energy decomposition analysis) pour décomposer l'énergie d'interaction. Ceci a été fait dans le but de comprendre l'effet de l'activation du catalyseur $AlCl_3$ qui se traduit par une diminution significative des énergies d'activation des réactions de cycloaddition catalysées du buténone et du 3-fluorobuténone avec le cyclopentadiène.

L'application du modèle ASM aux réactions du pentadiène avec le cis-butène et le cis-3-fluoro-butène le long des différents chemins réactionnels étudiés conduit aux figures 3.10 et 3.11.

Comme pour la réaction non-catalysée, le modèle ASM a également été appliquée pour mieux comprendre les facteurs physiques contrôlant la stéréosélectivité de la cycloaddition catalysée par AlCl_3 . Contrairement aux réactions non catalysées, les énergies d'interaction ΔE_{int} entre les réactifs déformés ne sont pas le seul facteur contrôlant la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition de Diels-Alder. Cela indique que l'énergie de déformation ΔE_{strain} participe dans la détermination de la sélectivité de ces réactions catalysées.

Ainsi, dans le cas de $\text{R}=\text{H}$, le profil d'énergie ΔE augmente de façon linéaire et monotone le long de la coordonnée de réaction. L'énergie de déformation ΔE_{strain} élevée des approches *endo/exo*, est compensée par l'énergie de stabilisation ΔE_{inter} . Cependant, étant donné que les énergies d'interaction stabilisante ΔE_{inter} sont plus importante dans l'approche *endo* que dans l'approche *exo*, alors la conformation *endo* est plus favorable.

Dans le cas $\text{R} = \text{F}$, l'énergie d'interaction ΔE_{inter} entre les réactifs déformés est dans les deux cas (*endo/exo*) est constante au début de la réaction et devient plus stabilisante au voisinage de l'état de transition pour l'approche *exo*. Contrairement à l'orientation *exo*, le profil énergétique de la réaction *endo* augmente due la déstabilisation apportée par le terme de déformation ΔE_{strain} .

Par conséquent, l'effet d'activation de AlCl_3 , résultant dans la diminution significative de la barrière d'activation, trouve son origine dans l'effet combiné de la baisse déformation requise par les réactifs pour adopter la géométrie de l'état de transition correspondant et de l'interaction beaucoup plus forte entre ces réactifs déformés tout au long de la coordonnée de réaction.

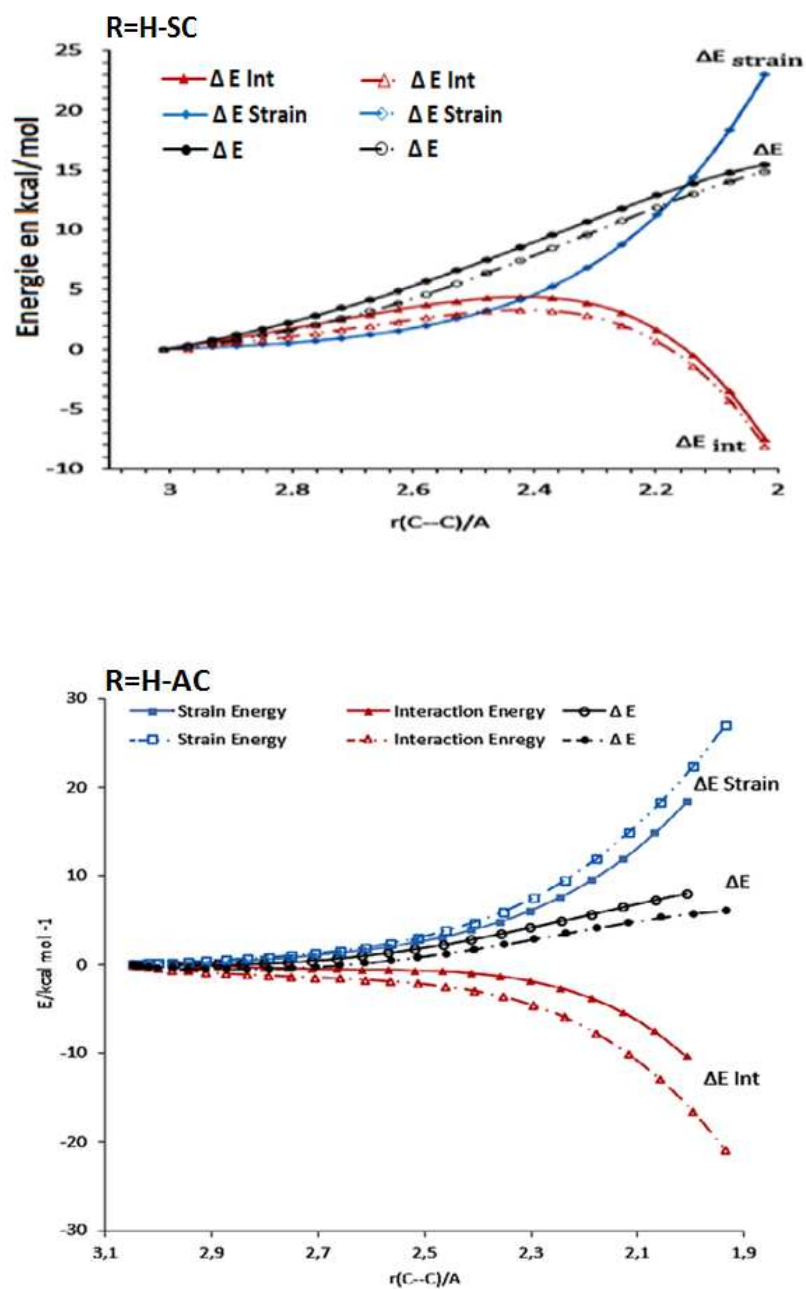


Figure 3.10. Modèle ASM appliqué aux réactions H11 (lignes discontinues) et H12 (lignes continues) avec et sans catalyseur.

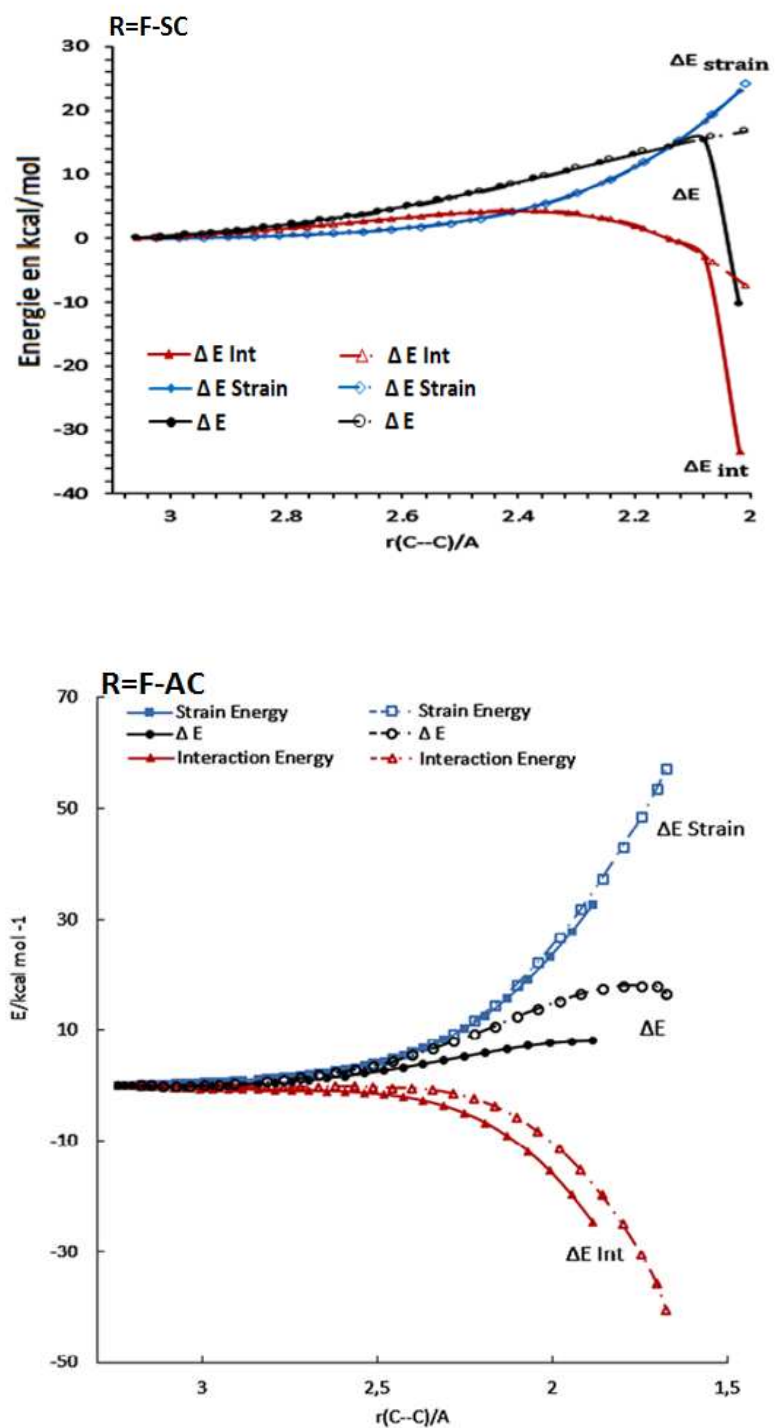


Figure 3.11. Modèle ASM appliqué aux réactions F11 (lignes discontinues) et F12 (lignes continues) avec et sans catalyseur

Pour approfondir encore plus cette étude, nous avons appliqué l'approche EDA à ces réactions. Celle-ci nous permettra de déterminer le ou les types d'interactions responsables de la stéréosélectivité des réactions de DA étudiées.

Selon le modèle EDA, l'énergie d'interaction est elle aussi constituée de plusieurs composantes énergétiques:

$$\Delta E_{inter} = \Delta E_{Pauli} + \Delta E_{elect} + \Delta E_{OI} + \Delta E_{Disp}$$

Où :

ΔE_{Pauli} : est l'énergie de Pauli d'interaction entre orbitales occupées. C'est une énergie répulsive.

ΔE_{elect} : est l'énergie d'interaction électrostatique entre les deux fragments.

ΔE_{OI} : est l'énergie d'interaction orbitalaire entre orbitales occupées et orbitales non occupées.

ΔE_{Disp} : est l'énergie de dispersion de London.

L'application de cette approche aux réactions du pentadiène avec le butène et le 3-fluoro-butène conduit aux figures 3.10 et 3.13.

Les figures 3.12 et 3.13 montrent que le catalyseur de Lewis influence sur la variation relative des énergies des différents types d'interactions. Ces résultats montrent que l'Al agit aussi bien sur les interactions stabilisantes que sur les interactions déstabilisantes, mais puisqu'il y a plus d'interactions stabilisantes, globalement ce sont ces dernières qui l'emportent.

L'influence de la présence de l'Al opère dans le sens de favoriser davantage l'orientation *endo* lorsque R=H et l'orientation *exo* dans le cas de R=F. C'est comme si le catalyseur ne fait qu'accentuer la faible stéréosélectivité déjà existante.

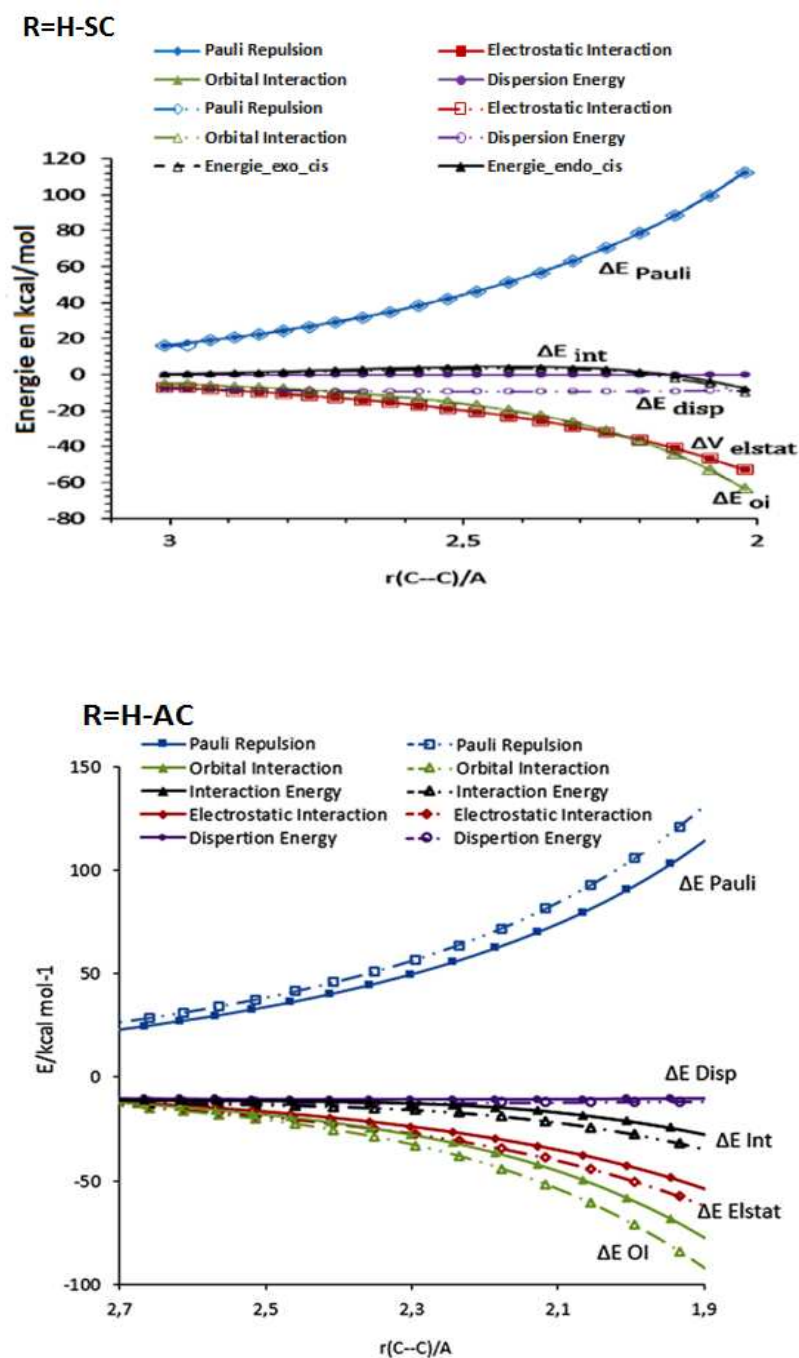


Figure 3.12. Modèle EDA appliqué aux réactions H11 (lignes discontinues) et H12 (lignes Continues) avec et sans catalyseur.

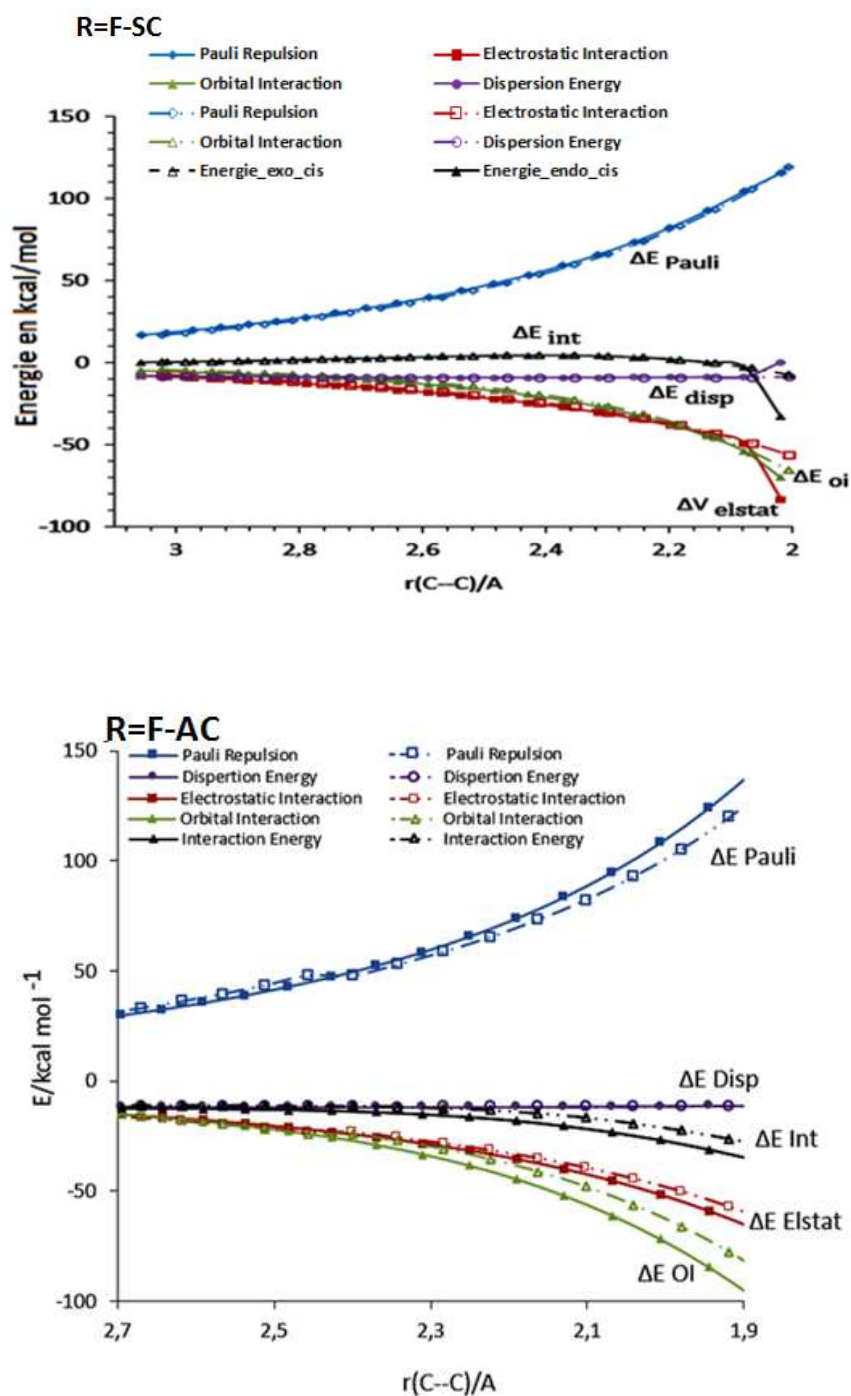


Figure 3.13. Modèle EDA appliqué aux réactions F11 (lignes discontinues) et F12 (lignes continues) avec et sans catalyseur.

CONCLUSION

Dans ce projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressés à l'étude de la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder : pentadiène + butènone et pentadiène + 3-fluorobutènone en présence et en absence de catalyseur acide de Lewis (AlCl_3). Pour cela nous avons utilisé les méthodes de la chimie computationnelle, en l'occurrence le modèle B3LYP/6-31G(d) et PM6.

Expérimentalement, plusieurs travaux montrent que les acides de Lewis influent fortement la vitesse des réactions de Diels-Alder. Le but principal de cette étude est de déterminer le comment de cette influence et quelle est cette interaction qui est modifiée par la présence de l'Al.

Les résultats montrent que l'ajout du catalyseur Al à ces réactions : influe sur la synchronicité de la réaction, abaisse les énergies d'activation de près de 10kcal/mol, abaisse les énergies des orbitales moléculaires frontières et élève les indices d'électrophilie global. Tout cela a pour conséquence d'accélérer la cinétique des réactions de DA étudiées.

L'analyse réalisée selon les modèles ASM et EDA nous enseigne que l'Al influent aussi bien sur les interactions stabilisantes que sur les interactions déstabilisantes de ces réactions. Enfin, le catalyseur acide de Lewis augmente la stéréosélectivité des réactions de DA étudiées.

En perspective, ce travail pourrait être enrichi et approfondi par l'étude d'autres réactions de Diels-Alder avec différents types d'acide de Lewis pour avoir une vision encore plus large et plus claire de la stéréosélectivité de ces réactions.