

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

INORGANIQUE

CENTRE DE RECHERCHE ET DE

FORMATION DOCTORALE EN

SCIENCES, TECHNOLOGIES ET

GEOSCIENCES

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE

ET ANALYTIQUE APPLIQUÉE



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTMENT OF INORGANIC

CHEMISTRY

POSTGRADUATE SCHOOL OF

SCIENCE, TECHNOLOGY AND

GEOSCIENCES

LABORATORY OF ANALYTICAL

AND APPLIED PHYSICAL

CHEMISTRY

**Analyse Topologique de la Densité Électronique dans
les Réactions de Cycloaddition [3+2] à l'aide de la
Bond Evolution Theory**

THÈSE

Présentée et soutenue en vue de l'obtention

Du Diplôme de Doctorat/Ph.D en Chimie

Par : **Adjieufack Abel Idrice**

Master en Chimie Inorganique

Sous la direction de

Mbouombouo Ndassa Ibrahim

Maître de Conférences

Ketcha Joseph Mbadcam

Professeur

Année Académique : 2020



REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix – Travail – Patrie
UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
B.P. 812 Yaoundé
Département de Chimie Inorganique
Tél: (237) 22 10 81 29



REPUBLIC OF CAMEROUN
Peace – Work – Fatherland
UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCES
P.O. Box 812 Yaoundé
Department of Inorganic Chemistry
Tel: (237) 22 10 81 29

ATTESTATION DE CORRECTION DE THESE DE DOCTORAT/Ph.D DE
Monsieur ADJIEUFACK Abel Idrice

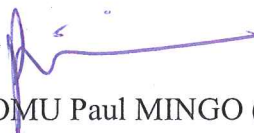
Nous soussignés, GHOGOMU Paul MINGO, Professeur; KETCHA Joseph MBADCAM, Professeur; MBOUOMBOUO NDASSA Ibrahim, Maître de conférences; NENWA Justin, Professeur et KAMGANG YOUBI Georges, Maître de Conférences; enseignants de l'Université de Yaoundé I, respectivement Président, Rapporteur et Examineurs du Jury de soutenance de thèse de Doctorat/Ph.D de M. ADJIEUFACK Abel Idrice, Matricule 05S463; attestons que ladite thèse a été effectivement corrigée conformément aux recommandations du Jury devant lequel le travail intitulé: «Analyse Topologique de la Densité Électronique dans les Réactions de Cycloaddition [3+2] à l'aide de la Bond Evolution Theory.» a été soutenu le vendredi 8 Janvier 2021 à 10 heure, dans la salle multimédia du nouveau Bloc Pédagogique de l'Université de Yaoundé I.

En foi de quoi la présente Attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Yaoundé le... 29 JAN 2021

Le Jury


Président

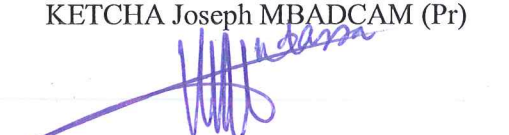

GHOGOMU Paul MINGO (Pr)

Rapporteur


KETCHA Joseph MBADCAM (Pr)

Examineurs


NENWA Justin (Pr)


MBOUOMBOUO NDASSA Ibrahim (MC)


KAMGANG YOUBI Georges (MC)

Analyse Topologique de la Densité Électronique dans les
Réactions de Cycloaddition [3+2] à l'aide la Bond
Evolution Theory

ADJIEUFACK Abel Idrice

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

Mes parents Monsieur Wamba Dieudonné et Madame Wamba née Manifo Suzanne, qui ont été les premiers à m'encourager à aller si loin dans mes études en m'inculquant le goût du travail, de la rigueur et de l'ambition.

Remerciements

Je souhaiterais remercier vivement mon directeur de thèse Professeur Ketcha Joseph Mbadcam et mon codirecteur Professeur Mbouombouo Ndassa Ibrahim qui m'ont amplement guidé et soutenu tout au long de ces longues années de thèse. Pour la confiance qu'ils m'ont accordée et notamment avec les Professeurs Benoît Champagne et Vincent Liégeois pendant mon séjour scientifique effectué à l'université de Namur, pour leur disponibilité dans les discussions et pour leur enthousiasme communicatif, je les remercie chaleureusement.

Au Docteur Feugmo pour sa confiance consacrée à mon egard et ses discussions constructives durant mon séjour scientifique au LCT de UNamur.

A mes collègues de LCT de UNamur à savoir Jean, Pierre, Oriant, Konerlia qui m'ont accompagné tout au long de mon séjour au LCT dans une joie et une bonne humeur, tous les jours.

Merci à tous les membres du Laboratoire de Chimie Physique et Théorique pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse dans de bonnes conditions. Par ailleurs, j'adresse ma gratitude aux Docteurs Makong, Patouassa, Kouotou, Ndi, et Lekene.

Toutes les personnes qui, par leur disponibilité et leur bonne humeur, leurs conseils et leur richesse scientifique, m'ont apporté beaucoup, en particulier Nana Cyrille, Nouping Nadia, Kengne Delphine et Maraf Mbake. Merci à tous.

A mes oncles Ditcho Lucas, Mbapte Pierre-marie et Kaze Isaie pour leur soutien et présence dans les moments difficiles.

A mes frères Kaze Rodrigue Cyriaque, Guekou Levy Landry, Wamba Taguindjeu Serge Lopez et Tassimo Alex Benjamin pour leur amour inconditionnel.

A ma grande soeur Kaze Youmessi léonce pour son amour, son soutien et ses conseils lors des moments de faiblesse endurés pendant ces longues années de thèse.

A mon ami Kamdem Jacques pour ses conseils et nos différentes parties de football lors de mon séjour à Namur.

Enfin je remercie chaleureusement mes parents pour leur soutien inconditionnel de toujours.

Résumé

Dans ce travail de thèse, nous avons montré la compréhension du mécanisme moléculaire des réactions 32CA grâce aux progrès accomplis en utilisant la théorie d'évolution de la liaison (Bonding Evolution Theory, BET) qui combine l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique et la théorie de catastrophe de René Thom. En analysant en détail le flux de la densité électronique le long du chemin réactionnel de quatre réactions de cycloadditions 32CA, la nature du mécanisme moléculaire a été caractérisée. Les résultats de la présente étude fournissent : i) un éclairage approfondi sur le mécanisme réactionnel, basé sur les réarrangements de la densité électronique donnés par les domaines de stabilité structurelle, et leur connexion avec les processus de rupture/formation de liaison le long du chemin réactionnel, ii) une représentation fléchée du mécanisme réactionnel dans lequel quatre événements chimiques consécutifs sont associés à deux transformations de doubles liaisons (triples pour l'oxyde de nitrile) en liaisons simples (doubles) et à deux processus de formation de liaisons (liaisons C–C et C–O) sont présentés tout au long du chemin réactionnel, iii) une analyse de la façon dont les flèches bouclées rencontrent les transferts de la densité électronique dans les mécanismes des réactions chimiques, iv) comment la structure de Lewis peut être récupérée, et v) en fonction des domaines de stabilité structurelle de l'étude BET le long de la coordonnée réactionnelle, un nouvel indice de synchronicité est proposé, qui nous permet de critiquer la validité et les limites de l'utilisation d'autres critères, tels que la géométrie, l'ordre de liaison, et transfert de charge au niveau de la structure de transition pour classifier et quantifier la synchronicité des mécanismes réactionnels 32CA et donc la nature du mécanisme réactionnel.

Mots clés : réactions 32CA, fonction de localisation électronique, théorie des catastrophes de Thom, BET, domaine de stabilité structurelle et synchronicité.

Abstract

In this thesis work, we have showed the progress that has been made towards gaining an understanding of the molecular mechanism of 32CA reactions using the Bonding Evolution Theory (BET), as a combination of topological analysis of the Electron Localization Function (ELF) and Thom's catastrophe theory. By analyzing in detail the flow of electron density along the reaction pathway of four 32CA cycloadditions reactions, as case study, the nature of the molecular mechanisms has been characterized. The results of the present study provide : i) a deep insight on the reaction mechanism, based on the electron density rearrangements given by the Structural Stability Domain (SSD), and their connection with the bond breaking/forming processes along the reaction pathway, ii) a curly arrow representation of the whole reaction mechanism, in which four consecutive chemical events, associated to two transformations of double (triple for nitrile oxide) to single (double) bonds and two bond-forming processes (C–C and C–O bonds) are presented along the reaction pathway, iii) an analysis of how curly arrows meet electron density transfers in chemical reaction mechanisms, iv) how the Lewis structure can be recovered, and v) based on the structural stability domains of BET study along the intrinsic reaction coordinate, a new synchronicity index is proposed that allow us making some statements about the validity and limitations of the use of other criteria, such as geometry, bond order, and charge transfer at the transition structure for classifying and quantifying the (a)synchronicity of the 32CA reaction mechanisms and therefore the nature of the reaction mechanism.

Keywords : 32CA reactions, Electron localization function, Thom's catastrophe theory, BET, structural stability domains and synchronicity.

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Résumé	iii
Abstract	iv
Introduction	1
1 Révue de la littérature	4
1.1 Chimie des hétérocycles	4
1.1.1 Les réactions de cycloadditions [3+2]	6
1.1.1.1 Classification des dipôles	6
1.1.2 Aspects mécanistiques des réactions de cycloadditions [3+2]	8
1.1.2.1 Mécanisme réactionnel proposé par Huisgen et Firestone	8
1.1.2.2 La théorie des orbitales moléculaires frontières en cycloaddition	9
1.1.2.3 Etude mécanistique basée sur la théorie de l'état de transition .	11
1.1.2.4 Etude mécanistique basée sur la déformation géométrique de Houk	12
1.1.2.5 Etude mécanistique basée sur la MEDT (Molecular Electron Density Theory)	13
1.2 Méthodes de calcul en chimie quantique	14
1.2.1 Equation de Schrödinger	15
1.2.1.1 Hamiltonien d'un système moléculaire	16
1.2.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer	16
1.2.2 La fonction d'onde	17
1.2.2.1 Approximation orbitale	17

1.2.2.2	Produit d' Hartree et le déterminant de Slater	18
1.2.3	L'approximation Hartree-Fock	19
1.2.3.1	Équations et énergies de Hartree-Fock	19
1.2.3.2	Équations/énergies de RHF (Restricted Hartree-Fock) et UHF (Unrestricted Hartree-Fock)	21
1.2.3.3	Approximation LCAO et les équations de Roothaan	23
1.2.4	Les méthodes post Hartree-Fock	25
1.2.4.1	La méthode Coupled Cluster	25
1.2.4.2	Méthode perturbative Möller-Plesset	26
1.2.5	La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	27
1.2.5.1	La densité électronique.	27
1.2.5.2	Le modèle de Thomas Fermi	28
1.2.5.3	L'approximation de Slater de l'échange Hartree-Fock	28
1.2.5.4	Les théorèmes de Hohenberg et Kohn	29
1.2.5.5	Les équations de Kohn-Sham	31
1.2.6	Les grandes familles de fonctionnelles d'échange-corrélation	32
1.2.6.1	Approximation de la Densité Locale (LDA)	32
1.2.6.2	Approximation de Gradients Généralisés (GGA)	33
1.2.6.3	Fonctionnelles hybrides	34
1.2.6.4	Les fonctionnelles méta-GGA	34
1.2.7	Les fonctions de base	35
1.2.7.1	Fonctions de Slater	35
1.2.7.2	Fonctions gaussiennes	36
1.2.7.3	Les bases de Pople	37
1.3	Description de la liaison chimique	38
1.3.1	Le concept de la liaison d'après Lewis	38
1.3.2	Historique du concept de la liaison chimique	38
1.4	Analyses topologiques de la liaison chimique	39
1.4.1	Méthode QTAIM	39
1.4.1.1	L'analyse du gradient des systèmes dynamiques	40
1.4.1.2	Principe de la méthode QTAIM	41
1.4.1.3	Les limites de la QTAIM	42
1.4.2	La fonction ELF	42
1.4.2.1	Formulation	42

1.4.3	Analyse topologique de la fonction ELF	45
1.4.4	Le bassin disynaptique $V(X,Y)$ et la liaison chimique	46
1.4.5	Domaines de localisation	46
1.4.6	Propriétés topologiques de liaison issues de la fonction ELF	46
1.4.6.1	Population moyenne d'un bassin	46
1.4.6.2	Variance	46
1.4.6.3	Fluctuation Relative.	47
2	Méthodes et outils informatiques	48
2.1	Méthodes	48
2.1.1	La théorie des catastrophes	48
2.1.1.1	Définition	48
2.1.1.2	Théorème de la classification	49
2.1.2	La théorie d'évolution de la liaison (BET)	50
2.1.3	La théorie de la fonctionnelle de la densité, DFT conceptuelle	51
2.1.3.1	Potentiel chimique électronique	52
2.1.3.2	Dureté globale et mollesse globale	52
2.1.3.3	Indice d'électrophilie globale	53
2.1.3.4	Indice de nucléophilie globale	53
2.1.3.5	Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	53
2.2	Outils informatiques	54
2.2.1	Gaussian	54
2.2.2	TopMod package 09	54
2.2.2.1	Installation du programme TopMod 09	55
2.2.2.2	Les démarches pour un calcul ELF	55
2.2.3	GaussView	56
2.2.4	Drawmol	57
2.2.5	DrawProfile	58
2.2.6	Le programme TopModAnalysis.py	59
2.2.7	Le programme AnalyzeTopModPopulation.py	59
2.3	La plateforme de calcul	60
2.3.1	Le cluster Hercules	60
2.3.2	Le cluster NIC4	61
2.3.3	Le cluster Dragon1	62

2.3.4	Le cluster Hmem	63
2.4	Protocole de calcul	64
2.4.1	Optimisation	64
2.4.2	Calcul des descripteurs et indices de la réactivité	64
2.4.3	Détermination de la fonction ELF	66
2.4.4	Méthodes computationnelles	67
3	Résultats et discussion	69
3.1	Réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène cyclique (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate	69
3.1.1	Analyse des indices de la réactivité par la DFT conceptuelle	70
3.1.2	Aspects énergétiques et géométriques	72
3.1.3	Etude de l'évolution de la liaison (BET) associée à la réaction 32CA entre la nitroène (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate	76
3.1.3.1	Etude BET du chemin réactionnel ortho/endo	76
3.1.3.2	Etude BET du chemin réactionnel méta/endo	80
3.1.3.3	Etude BET des chemins réactionnels ortho/exo et méta/exo	84
3.1.4	Evaluation de la synchronicité le long de la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate	88
3.2	Réaction 32CA intramoléculaire des nitroènes cycliques	90
3.2.1	Analyse des indices de la réactivité par la DFT Conceptuelle	91
3.2.2	Aspects énergétiques et géométriques	93
3.2.3	Analyse topologique ELF associée à la réaction IM32CA des nitroènes cycliques (Z-2 et E-2)	96
3.2.3.1	Analyse topologique ELF des TSs engagés dans la réaction IM32CA des nitroènes cycliques Z/E-2	96
3.2.3.2	Analyse BET du chemin réactionnel TS-FX	98
3.2.3.3	Analyse BET du chemin réactionnel TS-BX	100
3.2.3.4	Analyse BET du chemin réactionnel TS-FN et TS-BN	103
3.2.4	Evaluation de la synchronicité le long de la réaction 32CA intramoléculaire des nitroènes cycliques	106
3.3	Réaction 32CA entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et 7-oxanorborn-5-en-2-ones	108
3.3.1	Analyse des indices de la réactivité par de la DFT conceptuelle	110
3.3.2	Aspects énergétiques et géométriques	111

3.3.3	Analyse topologique associée à la réaction 32CA entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et 7-oxanorborn-5-en-2-ones	115
3.3.3.1	Analyse ELF et NPA (Natural Population Analysis) des dipôles 1-a,b	115
3.3.3.2	Analyse BET du chemin réactionnel TS2-Ps	116
3.3.3.3	Analyse BET du chemin réactionnel TS2-Ms	118
3.3.3.4	Analyse BET des chemins réactionnels TS2-Pa et TS2-Ma	120
3.4	Réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire des nitrile oxydes insaturés	125
3.4.1	Aspects énergétiques et géométriques	126
3.4.2	Analyse topologique associée à la réaction 32CA des nitriles oxydes insaturées	132
3.4.2.1	Analyse topologique BET du chemin réactionnel TS-1T	132
3.4.2.2	Analyse topologique BET du chemin réactionnel TS-2T	134
3.4.2.3	Analyse topologique BET des chemins réactionnels TS-1C et TS-2C	135
	Conclusion	141
	A Figures	160
	B Tableaux	162
	C Articles issus de la thèse	168
	D Informations supplémentaires	239
D.1	Présentations orales	239
D.2	Posters	239
D.3	Articles non inclus dans la thèse	240

Liste des figures

1.1	Structure des hétérocyles de base.	4
1.2	Exemples des composés hétérocycliques naturels.	5
1.3	Dérivés du triazine et benzimidazole.	5
1.4	Portrait de phase d'un système dynamique.	41
1.5	Répresentation ELF du méthanol	45
2.1	Répresentation des catastrophes de type Fold et Cusp.	50
2.2	Organisation des modules Topmod 09.	56
2.3	Les étapes de lancement d'un calcul Gaussian.	57
2.4	Interface de Drawmol	57
2.5	Interface de DrawProfile.	58
2.6	Interface du programme TopModAnalysis.	59
2.7	Interface du programme AnalyzeTopModPopulation.py.	60
2.8	Cluter Hercules, Université de Namur, Belgique.	61
2.9	Cluter NIC4, Université Liège, Belgique	62
2.10	Cluter Dragon1, Université de Mons, Belgique	62
2.11	Cluter Hmem, Université Louvain-la-Neuve, Belgique	63
2.12	Énergies orbitales HOMO et LUMO de la nitrone (pyroline-1-oxyde).	64
2.13	Inputs pour le calcul des indices de Parr de la réactivité.	65
2.14	Les densités atomiques de spin issus du calcul des indices de Parr.	65
2.15	Input pour un calcul de la fonction d'onde.	66
3.1	Cartographe 3D de la densité de spin atomique (ASD) des fonctions de Parr du radical anionique (nitronne) et radical cationique (éthyle acrylate).	71
3.2	Géométries (phase gazeuse) des TSs engagés dans la réaction 32CA entre la nitronne et l'éthyle acrylate. Distances en angströms avec B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p) (valeurs en crochets).	75

3.3	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Oen.	76
3.4	Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Oen.	77
3.5	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oen obtenu avec B3LYP/6-31G(d).	78
3.6	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oen obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).	78
3.7	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Men.	81
3.8	Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Men.	82
3.9	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Men obtenu avec B3LYP/6-31G(d).	82
3.10	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Men obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).	83
3.11	Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Oex.	85
3.12	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oex obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).	85
3.13	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Oex.	86
3.14	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oex obtenu avec B3LYP/6-31G(d).	86
3.15	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Mex	87
3.16	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Mex obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).	88
3.17	Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.	90
3.18	Géométries optimisées avec MPWB1K/6311G(d) TSs en phase gazeux et solvant (valeurs en parenthèses) engagés dans la réaction 32CA. Distances en Angströms.	96

3.19	Réprésentation des bassins attracteurs ELF de la nitroène cyclique Z-2, TS-FX et TS-BX.	97
3.20	Réprésentation des bassins attracteurs ELF de la nitroène cyclique E-2, TS-FN et TS-BN.	98
3.21	Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FX.	99
3.22	Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-FX.	100
3.23	Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-BX.	101
3.24	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-BX.	102
3.25	Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FN.	103
3.26	Représentation des bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-FN.	104
3.27	Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FN.	105
3.28	Représentation des bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-BN.	105
3.29	Cartographe 3D de la densité de spin atomique(ASD) des fonctions de Parr pour le radical cation NO et les radicaux anions.	111
3.30	Différents chemins réactionnels régioisomériques et diastéréofaciaux associés à la réaction 32CA entre le NO et OBNs 2-a,b.	111
3.31	Géométries des TSs optimisées avec B3LYP/6-31G(d) avec les distances données en Å.	114
3.32	Représentation des bassins attracteurs et domaines de localisation ELF des nitriles oxydes 1-a,b. Les charges atomiques naturelles sont données en rouge (négatives), bleu (positive) et vert (neutres).	115
3.33	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ps.	117
3.34	Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ps.	118
3.35	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ms.	119
3.36	Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ms.	120

3.37	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Pa.	121
3.38	Représentation des bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Pa.	122
3.39	Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ma.	123
3.40	Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ma.	123
3.41	Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.	124
3.42	Différence d'énergies d'activation et de réaction (kcal/mol) par rapport aux valeurs ω B97X-D en fonction des méthodes de calcul.	128
3.43	Différence d'énergie libre de Gibbs d'activation et de réaction (kcal/mol, en phase gazeux) par rapport aux valeurs CCSD(T) en fonction des méthodes de calcul.	130
3.44	Géométries des TSs optimisées avec ω B97X-D/6-311++G(d,p) avec les distances (phase gazeux). Les valeurs entre crochets représentent les optimisations dans le benzène.	131
3.45	Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-1T.	132
3.46	Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-1T. Les coordonnées réactionnelles (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) sont données en parenthèses.	133
3.47	Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-2T.	134
3.48	Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-2T. Les coordonnées réactionnelles (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) sont données entre parenthèses.	135
3.49	Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-1C.	136
3.50	Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-1C. Les coordonnées réactionnelles (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) sont données entre parenthèses.	137

3.51	Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-2C.	137
3.52	Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-2C. Les coordonnées réactionnelles (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) sont données entre parenthèses.	138
3.53	Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.	140
A.1	Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Mex	160
A.2	Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Mex obtenu avec B3LYP/6-31G(d).	161

Liste des tableaux

1.1	Dipôles ayant pour atome central le carbone (C), l'azote (N) et l'oxygène (O).	7
3.1	Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des réactifs en eV	70
3.2	Les fonctions de Parr de la nucléophilicité et d'électrophilicité de la pyrroline-1-oxide et l'éthyle acrylate calculées en fonction des méthodes de calcul.	71
3.3	Paramètres thermodynamiques des états de transition à 25°C pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la pyrroline-1-oxide et l'éthyle acrylate calculées en fonction des méthodes de calcul.	72
3.4	Energies relatives d'activation, en kcal/mol calculées avec les fonctionnelles B3LYP/6-31G(d) et M0-2X/6-311G++(d,p) pour les espèces engagées dans la réaction de cycloaddition entre la nitroène et l'éthyle acrylate.	73
3.5	Enthalpies (ΔH°) et énergies libres de Gibbs relatives (ΔG°) des espèces en kcal/mol, calculées à 25°C engagées dans la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate.	74
3.6	Valeurs de la synchronicité absolue (S_y^{abs}), pourcentage de localisation des TSs(%) sur l'IRC, nombre de catastrophes (N) et l'ordre d'apparition des bassins avec B3LYP/6-31G(d). Les valeurs obtenus avec M06-2X/6-311++G(d,p) sont entre crochets.	88
3.7	Potentiel chimique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des nitroènes cycliques (Z-2 et E-2) et des composés (2 et 3) calculées avec MPWB1K/6-311G(d).	92
3.8	Les fonctions de Parr de la nucléophilicité et d'électrophilicité des nitroènes cycliques (Z-2 et E-2) calculées avec MPWB1K/6-311G(d).	93
3.9	Energies relatives d'activation (Z/E-2), en kcal/mol calculées pour la réaction de cycloaddition intramoléculaire.	95

3.10	Enthalpies (ΔH) et énergies libres de Gibbs (ΔG) en kcal/mol, calculées à 190°C pour la réaction de cycloaddition intramoléculaire des nitrones Z/E-2.	95
3.11	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ des bassins de valence ELF de Z-2, E-2, TS-FX, TS-BX, TS-FN et TS-BN.	98
3.12	Valeurs de la synchronicité absolue (S_y^{abs}), pourcentage de localisation des TSs (%) sur l'IRC, nombre de catastrophes (N) et l'ordre d'apparition des bassins.	106
3.13	Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des réactifs en eV, évalués au niveau B3LYP/6-31G(d).	110
3.14	Énergies relatives d'activation des espèces engagées dans la réaction 32CA entre l'oxyde acetonitrile et les 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONBs 2-a,b).	112
3.15	Enthalpies (ΔH°) et énergies libres de Gibbs relatives des espèces (ΔG°) en kcal/mol, calculées à 25° C engagées dans la réaction 32CA entre l'oxyde acetonitrile et les 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONBs 2-a,b).	113
3.16	Énergies d'activation relatives (kcal/mol) calculées avec la base 6-311++G(d,p), en phase gazeuse et solvant (benzène) des espèces engagées dans la réaction intramoléculaire 32CA en fonction des méthodes de calcul. La différence énergétique entre trans et cis [$\Delta E = E(cis) - E(trans)$] est donnée en parenthèses.	127
3.17	Enthalpies (ΔH° , kcal/mol), entropies (ΔS° , en cal/mol.K) et énergies libres de Gibbs relatives (ΔG° , kcal/mol) calculées à 25° et dans le benzène, des espèces engagées dans la réaction 32CA intramoléculaire en fonction des différentes méthodes de calcul. La différence <i>trans-cis</i> de chaque paramètre thermodynamique est donnée en parenthèses.	129
3.18	Coordonnée réactionnelle (Bohr \sqrt{AMU}) d'apparition des bassins le long du chemin réactionnel.	139
B.1	Potentiel chimique électronique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N des réactifs en eV.	162
B.2	Potentiel chimique électronique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N des réactifs en eV.	162
B.3	Énergies électroniques (a.u) calculées avec la base 6-311++G(d,p), en phase gazeuse et solvant (benzène) des espèces engagées dans la réaction intramoléculaire 32CA en fonction des méthodes de calcul.	163
B.4	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ calculées avec M062-2X/6-311++G(d,p) des bassins valence ELF engagés le long du chemin TS-Oen.	164

B.5	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ calculées avec B3LYP/6-31G(d) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Oen.	164
B.6	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ calculées avec B3LYP/6-31G(d) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Men.	165
B.7	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ calculées avec M06-2X/6-311++G(d,p) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Men.	165
B.8	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS-FX.	166
B.9	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS-BX.	166
B.10	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS2-Ps.	167
B.11	Populations électroniques \bar{N} en $ e $ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS2-Ms.	167

Abbréviation

32CA	[3+2]Cycloadditions R eactions
TS	T ransition S tate
HMOT	H ückel M olecular O rbital T heory
HOMO	H igher O ccupied M olecular O rbital
HUMO	H igher U noccupied M olecular O rbital
NPA	N atural P opulation A nalysis
NBO	N atural B ond A nalysis
DFT	D ensity F unctional T heory
CDFT	C onceptual D ensity F unctional T heory
GEDT	G lobal E lectron D ensity T ransfer
ASD	A tomical S pin D ensity
LDA	L ocal D ensity A pproximation
GGA	G eneralized G radient A pproximation
QTAIM	Q uantum T heory of A toms I n M olecules
CT	C atastrophe T heory
ELF	E lectron L ocalization F onction
BET	B ond E volution T heory
STQ	S ynchronous T ransit-Guided Q uasi-Newton
SSD	S tructural S tability D omain

Introduction

Au début du 20 siècle, Lewis [1] assigna à une paire d'électrons partagée entre deux ou plusieurs noyaux atomiques le concept de la liaison chimique. Suivant l'idée de Lewis, les chimistes ont développé des théories quantiques permettant avec succès de comprendre et rationaliser la réactivité chimique à savoir :

- la théorie des orbitales moléculaires (MOT) [2] qui définit une liaison chimique comme une répartition électronique entre deux ou plusieurs noyaux atomiques comme préétabli par la théorie de Lewis,
- la théorie de la liaison de valence (VB) [3–5] qui est le fondement mathématique de la théorie de Lewis sur le doublet électronique et la structure électronique des molécules,
- la théorie de la densité fonctionnelle conceptuelle (CDFT) [6, 7] définissant la réactivité d'une molécule à partir d'indices extraits des descripteurs chimiques (l'électronégativité, potentiel chimique, dureté chimique et la mollesse chimique...etc.).

Toutefois, malgré l'existence de ces différentes théories quantiques, le processus de formation/rupture de la liaison chimique le long d'un chemin réactionnel demeure une préoccupation majeure pour les chimistes car ces dernières sont contruites sur des modèles mathématiques et ne sont pas des fonctionnelles explicites de la densité électronique $\rho(r)$.

La densité électronique $\rho(r)$ est une entité physique réelle et mesurable expérimentalement par les techniques de diffraction des rayons X [8] et des neutrons polarisés de spin [9]. La fiabilité d'un modèle quantique descriptif de la liaison chimique doit être conçu sur un principe réel possédant un pouvoir prédictif. La densité électronique $\rho(r)$ se présente comme meilleur atout car elle représente la fonction locale issue de la théorie exacte des corps multiples et peut être extraite des données expérimentales ainsi que des méthodes des premiers principes. Du point de vue quantique, l'importance de $\rho(r)$ comme propriété fondamentale d'un système électronique contenant toutes les informations physiques pertinentes est mise en évidence par le théorème de Hohenberg-Kohn [10], c'est-à-dire toutes les propriétés d'état fondamental dépendent de la densité électronique.

Bader [11, 12] a généré un axe actif de recherche appelé topologie chimique quantique (QCT)[13] basé sur l'étude de la topologie du champ scalaire moléculaire. Dans ce formalisme, une molécule est décomposable en domaines atomiques communément appelés bassins atomiques par le biais de la topologie de la densité électronique $\rho(r)$. Suivant les travaux de Bader, Krokidis et Silvi [14] ont proposé la théorie d'évolution de liaison (BET) qui associe la Fonction de Localisation Électronique (ELF) [14–16] et la théorie de catastrophe de René Thom [15, 17] pour l'étude du mécanisme réactionnel [18–21]. Dans le formalisme de BET, une réaction chimique est vue comme une séquence de processus chimiques élémentaires séparés par des catastrophes. Ainsi l'analyse BET devient un outil permettant de décrire le mécanisme moléculaire tout en montrant la connexion entre la mécanique quantique et les processus de formation/rupture de liaison, expliquant comment le transfert de la densité électronique a eu lieu le long du chemin réactionnel.

Le présent travail porte sur une classe des réactions chimiques qui a suscité un intérêt grandissant pour les chimistes théoriciens et expérimentateurs, les réactions de cycloaddition [3 + 2] notées 32CA [22–24] et qui ont été découvertes par Huisgen au début des années 1960. Les réactions de cycloaddition [3+2] impliquent la combinaison d'un dipôle 1,3 et d'un dipolarophile (généralement des alcènes ou alcyne) pour former un nouveau cycle à cinq chaînons. Elles constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles à cinq chaînons. Elles sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre, les β -lactames, les aminoacides, les alcaloïdes et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et les herbicides...etc.)[25–28].

Le concept de réaction 32CA offre une description formelle sur l'ensemble de la réaction excepté une interprétation mécanistique de cette dernière. Toutefois dans une réaction 32CA, la question principale est de savoir si les nouvelles liaisons σ se forment lors de l'interaction du dipôle avec le dipolarophile, se produisent de façon concertée ou non-concertée (plusieurs étapes). De plus le long du mécanisme d'une cycloaddition on peut noter la présence d'intermédiaire réactionnel avec un caractère biradicalaire ou zwitterionique sur les surfaces d'énergie potentielles, méritant une attention spéciale afin de comprendre le modèle de la réactivité.

La recherche de la nature du mécanisme d'une réaction 32CA a été étudiée en utilisant différentes procédures. D'après Huisgen, les réactions 32CA sont des réactions pericycliques ayant une nature concertée d'après les règles de Woodward-Hoffmann, via un processus de symétrie ($\pi^4_s + \pi^2_s$). Plus récemment, une pléthore d'outils théoriques a été utilisée pour l'analyse et la compréhension de la nature du mécanisme réactionnel des réactions 32CAs,

tels que le contrôle d'énergie de distortion et d'interaction proposé par Houk et al. [29–32] ou l'analyse du mode vibrationnel des réactifs. Très récemment, Kraka et al. [33] ont analysé le mécanisme réactionnel de la réaction 32CA entre dix dipoles 1,3 et deux dipolarophiles (éthène et acétylène) en utilisant l'approche URVA (Unified Reaction Valley Approach). En somme, ces différents auteurs ont souligné une mise en garde concernant des descriptions trop simplistes du mécanisme réactionnel basées sur la théorie d'orbitale ou des schémas de décomposition d'énergie.

En accord avec les lois de la physique et les connaissances quantiques, la BET peut être considérée comme un outil approprié pour aborder la réactivité chimique avec un large éventail d'applications possibles. De même, la présente approche récupère les flèches classiques bouclées utilisées pour décrire les réarrangements des liaisons chimiques pour un mécanisme de réaction donné et la façon dont la structure de Lewis peut être récupérée, fournissant ainsi des bases physiques détaillées pour ce type de représentation.

Dans ce travail de thèse, une étude systématique sur les aspects mécanistiques de quelques réactions de 32CAs a été analysée et décrite du point de vue de la bond evolution theory (BET). La motivation de ce travail réside sur l'utilisation des possibilités qu'offre la BET pour apporter des réponses aux questions suivantes :

- comment la densité électronique se réorganise-t-elle au cours d'une réaction 32CA ?,
- comment les flux d'électrons accompagnent les processus de rupture/formation de liaison ?,
- ces réactions suivent-elles un mécanisme concerté ou non ?,
- où et comment les processus de formation/rupture de liaison ont lieu tout au long du processus réactionnel ?

Répondre à ces différentes questions mentionnées ci-dessus tout au long de cette thèse nous permettra de mieux comprendre et d'appréhender la nature du mécanisme réactionnel ayant lieu le long d'une réaction 32CA.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en trois chapitres à savoir :

- le premier chapitre est consacré à la revue de littérature sur la chimie des hétérocycles, les méthodes de la chimie quantique et l'analyse topologique de la liaison chimique,
- le deuxième chapitre portera sur les différentes méthodes et les différents logiciels de chimie quantiques utilisés au cours cette thèse,
- dans le troisième chapitre, nous présenterons les différents résultats obtenus de l'analyse BET de quatre réactions 32CA.

Chapitre 1

Révue de la littérature

De nos jours, les efforts effectués en synthèse s'accompagnent souvent de travaux théoriques de manière à étayer les mécanismes supposés, à trancher entre plusieurs mécanismes probables, ou tout simplement à en proposer en adéquation avec les faits expérimentaux. A terme, cela permet d'envisager *in silico* de nouvelles transformations qui pourront être mises en œuvre expérimentalement.

Ce chapitre porte sur l'analyse des réactions 32CA et les différents modèles théoriques consacrés à leurs études mécanistiques, les méthodes de calcul en chimie quantique et afin une description topologique (QTAIM et ELF) de la liaison chimique.

1.1 Chimie des hétérocycles

Les composés hétérocycliques forment une classe de composés organiques comportant au moins un hétéroatome tel que l'oxygène (O), l'azote (N), le phosphore (P) ou le soufre (S). Les hétérocycles à cinq ou six chaînons sont les plus connus et peuvent être subdivisés en trois classes : saturés (tetrahydrofurane), insaturés (4,5-dihydroisoxazole) et aromatiques (1,3-thiazole ou quinoline) (Figure 1.1).

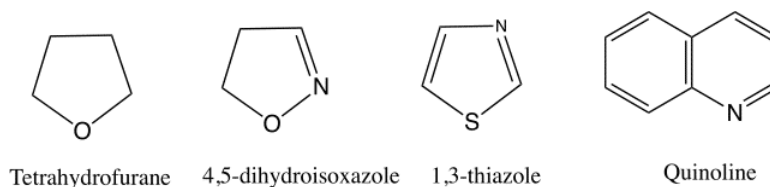


Figure 1.1: Structure des hétérocycles de base.

Les composés hétérocycliques occupent une place vitale dans notre société car ils sont contenus dans de nombreux produits chimiques actifs utilisés en pharmacie, biologie, agriculture et

l'industrie. L'origine de ces composés peut être naturelle ou synthétique [34]. Les molécules biologiques naturelles telles que l'ADN et l'ARN, la chlorophylle, l'hémoglobine, les vitamines ...etc contiennent au moins un hétérocycle dans leur structure moléculaire (Figure 1.2).

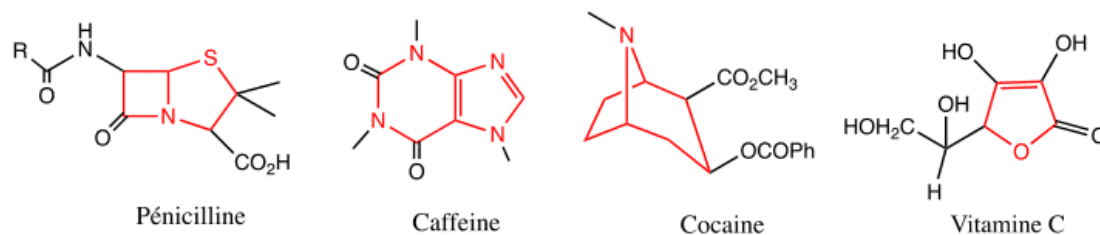


Figure 1.2: Exemples des composés hétérocycliques naturels.

S'inspirant des processus chimiques ayant lieu dans la nature, les chimistes expérimentalistes ont développé différentes méthodes et stratégies de synthèse des molécules hétérocycliques ayant des applications variées. Nous avons comme exemple, les dérivés de la triazine qui sont utilisés comme herbicides pour lutter contre les mauvaises herbes, anti-inflammatoires et antiseptiques (Figure 1.3) [35]. Les dérivés du benzimidazole présentent une large activité biologique telles que les propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales et anthelminthiques.

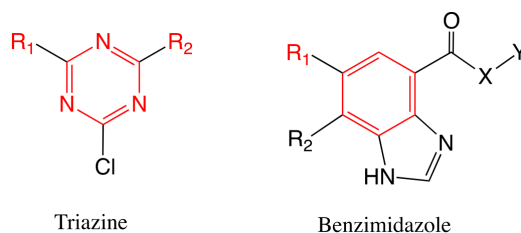


Figure 1.3: Dérivés du triazine et benzimidazole.

La recherche sur les méthodes de synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière car les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques d'intérêt biologique. Toutefois, ces différentes méthodes de synthèse des hétérocycles peuvent être classées en trois familles :

- réactions de modifications des cycles carboxyliques existants,
- réactions de cyclisation,
- réactions de cycloadditions.

Parmi ces trois méthodes, les réactions de cycloaddition apparaissent être le choix le plus intéressant de synthèse de composés hétérocycliques car celles-ci prennent en compte les facteurs tels que la régio et stéréosélectivité.

1.1.1 Les réactions de cycloadditions [3+2]

Généralement réalisées sur des alcènes ou des alcynes, les réactions de cycloaddition présentent un grand intérêt en synthèse. Rapide et efficace dans la synthèse d'hétérocycles à 5 chaînons, la cycloaddition [3+2] a lieu entre un dipôle et un dipôlarophile (Schéma 1.1). Durant cette dernière, les 4 électrons π du dipôle réagissent avec 2 électrons π du dipôlarophile (alcènes ou des alcynes).

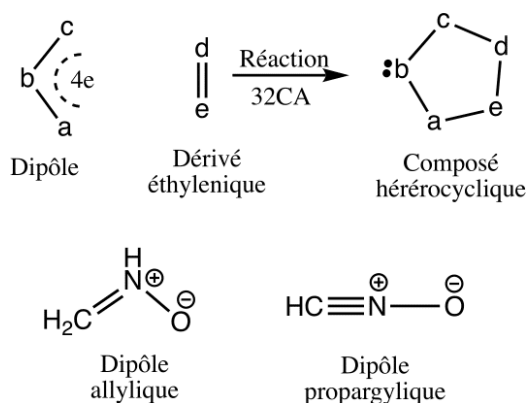


Schéma 1.1: Construction des hétérocycles.

Curtis fût le premier à mentionner le terme 1,3-dipôle avec la découverte de l'ester diazoacétique en 1883 [36]. Cependant, la paternité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire revient à son étudiant Buchner qui, cinq années plus tard conduisit la première réaction de cycloaddition entre l'ester diazoacétique et les esters α,β -insaturés, précisément le méthyle diazoacetate et le méthyle acrylate [37]. Toutefois, le mécanisme réactionnel et l'application synthétique des réactions de cycloadditions ont été établies dans les années 1960, grâce aux travaux de Rolf Huisgen [38].

1.1.1.1 Classification des dipôles

Le dipôle ou ylure est définie d'après Huisgen comme une structure X-Y-Z avec deux charges (positive et négative) réparties sur trois atomes, et possédant quatre électrons π . Huisgen fût le premier à classer les dipôles en deux grandes familles à savoir les anions allyle et anions propargyle-allényle.

Le dipôle de type anion propargyle-allényle possède une orbitale localisée dans un plan orthogonal à l'orbitale moléculaire de l'anion allényle. Cette orbitale n'est pas directement introduite dans la structure de résonance et dans les réactions des dipôles. Le type anion propargyle-allényle est de structure linéaire dû à la présence d'une orbitale supplémentaire et l'atome central (Y) est limité à l'azote N (Schéma 1.2).

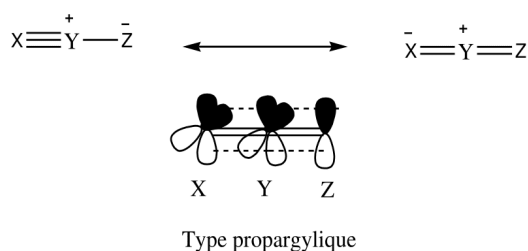


Schéma 1.2: Structure de résonance des dipôles 1,3 de l'anion propargyle-allényle.

Contrairement au type anion propargyle-allényle, l'anion allyle est caractérisé par 4 π dans trois orbitales P_z parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle est coudé et l'atome central Y peut être soit l'azote N, l'oxygène O ou le soufre S (Schéma 1.3).

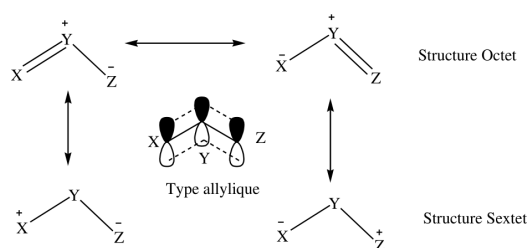


Schéma 1.3: Structure de résonance des dipôles 1,3 de type anion allyle.

Tableau 1.1: Dipôles ayant pour atome central le carbone (C), l'azote (N) et l'oxygène (O).

Type Propargyle-Allényle		
I	Ylures de nitriles (NY)	RC-N-CR ₂
II	Nitriles d'imines (NI)	RC-N-NR
III	Nitrile d'oxydes (NO)	RC-N-O
IV	Diazoalcanes (Da)	N-N-CR ₂
V	Azides	N-N-NR
VI	Oxyde nitreux	N ₂ O
Type Allyle		
VII	Ylure d'azomethine (AY)	R ₂ C-NR-CR ₂
VIII	Imines d'azomethine (AI)	R ₂ C-N-CR
IX	Nitrones (Ni)	R ₂ C-NR-O
X	Azimines	R ₂ RN-NR-NR
XI	Composés Azoxy	RN-NR-O
XII	Composés Nitro	RNO ₂
XIII	Carbonyle d'ylure (CY)	R ₂ C-O-CR ₂
XIV	Carbonyle d'imines (CI)	R ₂ C-O-NR
XV	Oxyde de carbonyle (CO)	R ₂ C-O-O
XVI	Oxyde de Nitrosimines	RN-O-NR
XVII	Nitrosoxydes	RN-O-O
XVIII	Ozone	O ₃

1.1.2 Aspects mécanistiques des réactions de cycloadditions [3+2]

1.1.2.1 Mécanisme réactionnel proposé par Huisgen et Firestone

Bien que des nouveaux processus chimiques impliquant les réactions de cycloadditions 32 CAs, devenaient de plus en plus accessibles via les études théoriques régissant la réactivité et la sélectivité des dipôles, la nature du mécanisme réactionnel a fait l'objet de controverse. Dans les années 1960, deux modèles mécanistiques basés sur les travaux expérimentaux furent proposés par Huisgen [39, 40] et Firestone [41].

D'après Huisgen, trois chemins réactionnels étaient concevables à savoir (Schéma 1.4) :

- l'atome du dipôle portant la charge positive initie l'attaque qui sera complétée par le centre négatif de ce dernier (A),
- les deux centres initient simultanément l'addition (B),
- le centre négatif attaque premièrement, et suivi par le centre positif (C).

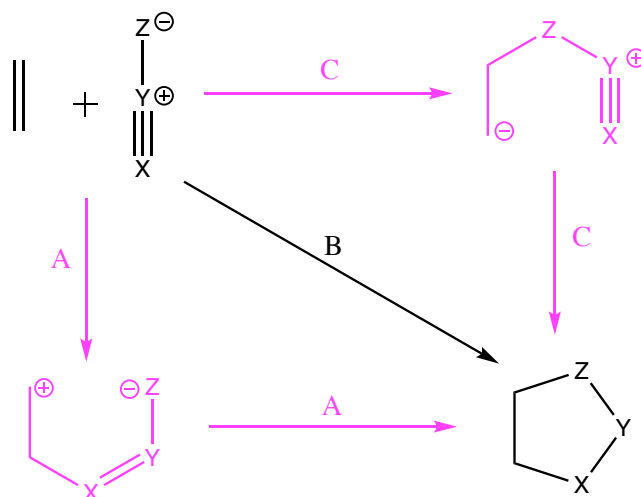


Schéma 1.4: Les trois chemins réactionnels proposés par Huisgen [39, 40].

Raymond Firestone (en 1968) a proposé un autre mécanisme [41], en émettant l'hypothèse selon laquelle la réaction pouvait se dérouler en deux étapes via un intermédiaire diradicalaire entre les réactifs et les produits (Schéma 1.5). Cette proposition fût réjetée immédiatement par Huisgen, mais grâce à sa collaboration avec Houk, ce concept a été prouvé expérimentalement via la réaction entre p-nitrobenzonnitrile oxyde et le cis/trans dideutéroéthylène [42]. Cette idée d'intermédiaire diradicalaire pour les processus de cycloaddition avait été auparavant proposée par Kistiakowsky et al. en 1937 [43] pour les réactions de Diels-Alder et révisée aussi par Walling et Peisach dans les années 60 [44].

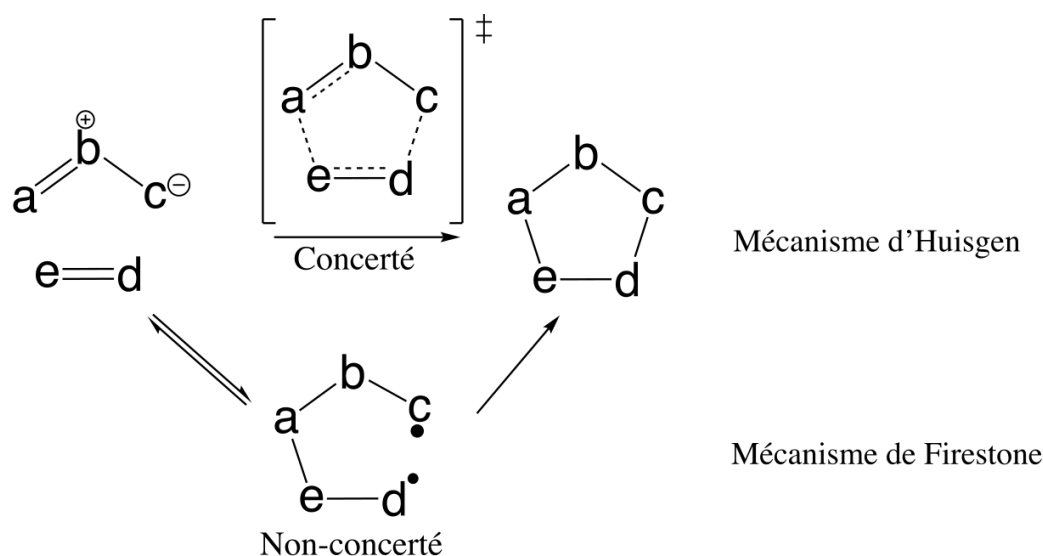


Schéma 1.5: Mécanisme réactionnel proposé par Huisgen [39, 40] et Firestone [41].

1.1.2.2 La théorie des orbitales moléculaires frontières en cycloaddition

La théorie des orbitales moléculaires frontières a été introduite dans les années 1950 par Fukui [45, 46]. D'après Fukui, pour une réaction chimique à 'contrôle frontalier', seules deux orbitales moléculaires sont mises en jeu à savoir : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO), jouant ainsi toutes deux le même rôle que celui des orbitales de la valence chimique. La HOMO (haute énergie) renfermant les électrons confère à la molécule son caractère de donneur d'électrons, tandis que la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Cette théorie est basée sur les hypothèses suivantes :

- toutes les interactions entre orbitales moléculaires occupées sont négligées,
- seules les interactions frontalières HOMO-LUMO, sont prises en compte,
- le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.

Les cycloadditions [3+2] sont des réactions péricycliques obéissant aux règles de Woodward-Hoffmann. Suivant cette règle, les orbitales moléculaires frontières (OMF) du dipôle et du dipolarophile se chevauchent en respectant cette symétrie $\pi^4 + \pi^2$ autorisée par la règle Woodward-Hoffmann. Grâce aux travaux de Sustmann basés sur le mécanisme des réactions 32CA par des méthodes de calcul semi-empiriques, trois types (I, II et III, Schéma 1.6) de recouvrement (chevauchement) peuvent être mis en jeu [47, 48].

- Dans le type I, le dipôle possède une HOMO élevée qui va chevaucher la LUMO du dipolarophile. Un tel dipôle est appelé dipôle contrôlé par la HOMO ou dipôle nucléophile. Les dipôles participant à un tel recouvrement (chevauchement) sont : ylures d'azométhine, ylures de carbonyle, ylures de nitrile, imines d'azométhine, imines de carbonyle et

diazoalcanes. Ces dipôles réagissent facilement avec les alcènes (électrophile), toutefois les alcènes substitués par les groupements attracteurs d'électrons (EWG) accélèrent la réaction en abaissant la LUMO, tandis que les groupements donateurs d'électrons (EDG) ralentissent cette dernière en élevant la HOMO [48].

- Dans le type II, la HOMO du dipôle peut être couplée avec la LUMO du dipolarophile et parallèlement, la HOMO du dipolarophile peut aussi se coupler avec la LUMO du dipôle. Cette double interaction a eu lieu grâce à la similitude de l'écart énergétique entre les orbitales. Les dipôles de ce type II sont contrôlés par le gap HOMO-LUMO et appelés dipôles ambiphiles. Et parmi ces derniers se trouvent le nitrile d'imine, la nitroène, l'oxyde de carbonyle, l'oxyde de nitrile et l'azide [47]. Toute substitution sur le dipolarophile accélère la réaction en réduisant le gap énergétique entre les deux orbitales en interaction car le groupement attracteur abaissera la LUMO alors qu'un groupement donneur élèvera la HOMO.
- Dans le type III, le dipôle présente une faible LUMO qui chevauche la HOMO du dipolarophile (voir schéma 1.6). Un tel dipôle est électrophile (ozone et oxyde nitreux) [48] et contrôlé par la LUMO. Tout comme le type I, les substituants attracteurs sur le dipolarophile ralentissent la réaction, tandis que les donateurs (EDG) accélèrent la réaction.

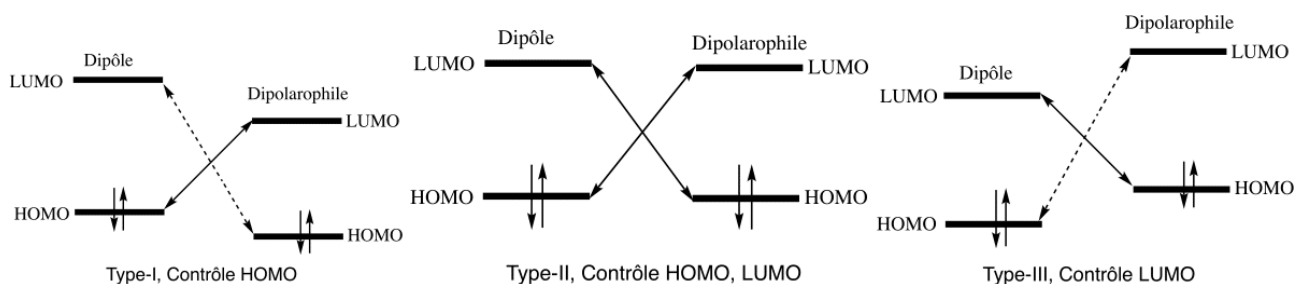


Schéma 1.6: Classification des réactions de cycloadditions 1,3-dipôlaires par Sustmann [47, 48] et Houk [49].

Suivant les travaux de Sustmann, Houk a effectué le calcul des coefficients et les énergies des orbitales moléculaires frontières d'une série de dipôles et alcènes substitués en utilisant les méthodes empiriques (CNDO/2 et INDO) [49] dans le but de rationaliser et prédire la cinétique et la régiosélectivité de ces réactions [3+2]. De cette étude, il a redéfini les trois recouvrements de Sustmann en : contrôle HOMO (type I), contrôle HOMO-LUMO (type II) et contrôle LUMO (type III) (Schéma 1.6). Et sur la base des orbitales moléculaires frontières, il donna une explication sur la réactivité, régiosélectivité, la pérélectivité observée dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires [50]. Et aussi le concept de la non-synchronicité proposé

dans la formation des liaisons fût vérifié.

1.1.2.3 Etude mécanistique basée sur la théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition est la plus importante et fructueuse théorie à partir de laquelle on peut fonder une compréhension sur la dynamique de la réaction chimique. Pour les chimistes, elle est connue comme la TST (Transition State Theory), d'autres noms ont été proposés pour cette théorie, comme la théorie du complexe activé, la théorie de vitesse absolue et TST classique. La réaction avance via une « coordonnée de réaction », généralement considérée comme étant négatif au réactif, nul au TS et positif au produit. La coordonnée de réaction conduit le réactif au produit le long d'un chemin où l'énergie est aussi faible que possible, et le TS est le point où l'énergie est au maximum.

Grâce à la théorie des orbitales moléculaire de Hückel (HMOT) développée en 1963 [51] par Hoffmann, Pople et al. ont proposé en 1965 la première méthode de calcul semi-empirique en chimie quantique appelée CNDO [52, 53] (Complete Neglect of Differential Overlap) qui servira de base au développement et l'application en chimie théorique et physique moléculaire des méthodes semi-empiriques (tel que CNDO/2) tenant compte des électrons de valence. Ce développement des méthodes semi-empiriques permettra de faire l'optimisation de la géométrie moléculaire basée sur les principes de la chimie quantique. Dewar fût le premier à perfectionner les optimisations moléculaires le long du chemin réactionnel basé sur la théorie de l'état de transition. Ainsi en 1970, Dewar obtint les géométries approximatives des réactifs, états de transition et produits engagés dans la réaction de Cope (arrangement) et processus d'électrocyclisation [54, 55].

En 1971, Dewar proposa un modèle théorique alternatif basé sur la théorie générale de l'aromaticité [56, 57] et l'analogie entre les états de transition (TS) des processus péricycliques et les structures hybrides classiques aromatiques pour rationaliser le mécanisme péricyclique (Schéma 1.7). De ce modèle, il conclua que les TSs cycliques pouvaient avoir des structures aromatiques, non-aromatiques et anti-aromatiques.

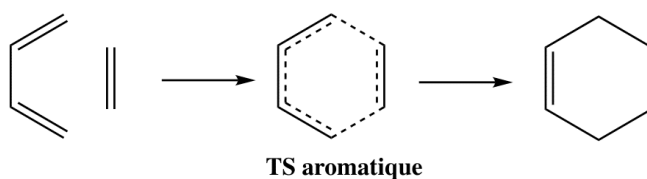


Schéma 1.7: Structure du TS aromatique impliqué dans les processus concertés proposé par Dewar [56, 57].

Ainsi avec cette classification, les calculs théoriques effectués dans les années 70 fûrent le

début de l'étude théorique des réactions de 32CA et générant ainsi un outil approprié pour évaluer la fiabilité des différentes méthodes de calcul [58]. Par exemple, pour la réaction entre l'acide fulminique et l'acétylène, tandis que les calculs ab-initio (effectués par Poppinger [59]) supportaient un mécanisme en une étape (one-step) via un TS aromatique, les calculs MNDO (Modified Neglect Differential Overlap) prévoyaient plutôt un mécanisme en deux étapes avec un intermédiaire diradicalaire (Schéma 1.8). Ces résultats issus des calculs ab-initio furent également confirmés par Komornivki et al [60] via un mécanisme concerté avec un TS asynchrone. Pour une meilleure compréhension des deux mécanismes, Hiberty and co-workers [61] effectuèrent un calcul MSCF (Multi Self-Consistent Field) qui sera favorable pour un mécanisme en deux étapes avec un intermédiaire diradicalaire.

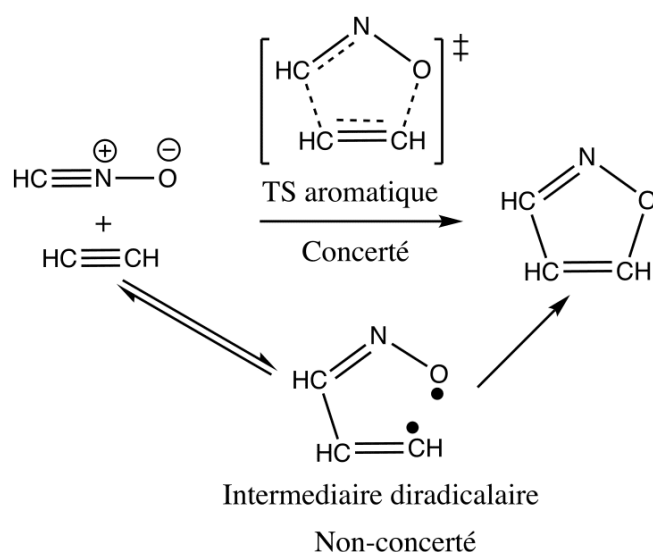


Schéma 1.8: Différents mécanismes (concerté et non-concerté) proposés pour la réaction 32CA entre acide fulminique et acétylène [61].

Notons ici que les calculs ab initio avec une corrélation électronique et les calculs semi-empiriques supportent chacun un mécanisme en deux étapes, toutefois les calculs avec la méthode MCSCF (Multi-Configuration Self-Consistent Field) effectués par McDouall et al. [62] ont montré que le mécanisme concerté en une étape était le plus favorable par rapport au mécanisme non-concerté.

1.1.2.4 Etude mécanistique basée sur la déformation géométrique de Houk

Dans la perspective d'expliquer la réactivité des dipôles au cours des réactions [3+2], Houk a proposé en 2007 le modèle de distortion/interaction [29], connu sous le nom de DIEM (Distortion and Interaction Energy Model). Ce modèle est un développement systématique de la décomposition de l'énergie des molécules stables selon le schéma d'analyse quantitative proposé par

Morokuma [63], Ziegler et Rauk [64]. La surface d'énergie potentielle, $\Delta E(\zeta)$ est décomposée le long de la coordonnée réactionnelle (ζ) en deux composantes à savoir : énergie de déformation/distorsion ($\Delta E_{def}(\zeta)$) de chaque réactif et l'énergie d'interaction ($\Delta E_{int}(\zeta)$) des différents réactifs ayant subi la déformation (voir équation 1.1).

$$\Delta E(\zeta) = \Delta E_{def}(\zeta) + \Delta E_{int}(\zeta) \quad (1.1)$$

L'énergie de déformation, $\Delta E_{def}(\zeta)$ est déterminée via la rigidité des réactifs et de leur degré à se déformer pour atteindre la géométrie de l'état de transition. En général $\Delta E_{def}(\zeta)$ est positif (processus chimique instable) et peut-être partitionné en différentes contributions de chaque réactif engagé dans le processus chimique [65, 66].

L'énergie d'interaction $\Delta E_{int}(\zeta)$ entre les différents réactifs dépend de leur structure électronique et de l'orientation lors de leur approche. Ainsi, le dernier terme est lié à la formation des liaisons et à l'interaction mutuelle entre les réactifs de plus en plus déformés le long du chemin réactionnel. Généralement, $\Delta E_{int}(\zeta)$ est négative (processus chimique stable), toutefois la déformation demeure le facteur qui abaisse la barrière d'énergie d'activation de la réaction [65, 66].

Appliquant ce modèle sur une série de réactions de cycloaddition via la méthode de calcul B3LYP/6-31G, Houk conclua que l'énergie de distorsion des réactifs vis-à-vis du TS est le principal facteur contrôlant les différences de réactivité des dipôles [29]. Cette différence de réactivité observée émane de la bonne corrélation entre les enthalpies d'activation calculées et les énergies de distorsion. Toutefois, lorsque les énergies de distorsion sont approximativement identiques, les interactions peuvent devenir le facteur déterminant.

Cependant, la partition de l'état de transition TS (géométrie) en ses différentes composantes (réactifs) n'a pas de sens physique au sein de la DFT [67], puisque l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique $\rho(r)$ et du potentiel externe (position des noyaux). Par conséquent, l'énergie des deux fragments séparés ne peut pas être corrélée avec l'énergie du TS parce que chacun d'eux perd le potentiel externe créé par l'autre fragment.

1.1.2.5 Etude mécanistique basée sur la MEDT (Molecular Electron Density Theory)

Malgré les progrès réalisés dans les modèles théoriques (théorie des OMF par exemple) basés sur l'analyse des orbitales moléculaires (MO) pour expliquer la réactivité chimique en chimie organique, les MO ne sont pas des objets physiques mais uniquement des constructions mathématiques ne pouvant pas être déterminées expérimentalement. En revanche, la distribution de la densité électronique dans une molécule ou un cristal peut être observée par la diffrac-

tion des rayons X. Ainsi, contrairement aux MOs, seule la densité électronique est accessible expérimentalement et responsable de toutes les propriétés moléculaires.

Très récemment, Domingo a proposé un nouveau modèle de réactivité appelé Molecular Electron Density Theory (MEDT) [68], dans lequel les variations de la densité électronique au cours d'une réaction chimique est responsable de la réactivité moléculaire. Au sein de la MEDT, outre une exploration et une caractérisation des surfaces d'énergie potentielle (PES) associées à la réaction étudiée, une analyse des indices de la réactivité (DFT conceptuelle) [7, 69], ainsi que les outils de la chimie quantique basés sur l'analyse topologique de la densité électronique tels que la fonction de localisation électronique (ELF) [15], la théorie quantique des atomes dans les molécules [12] (QTAIM) et l'interaction non-covalente (NCI) [70], sont utilisés pour étudier la réactivité en chimie organique.

Plusieurs études théoriques consacrées à l'étude de la réactivité des dipôles participant à des réactions 32CA effectuées avec l'analyse de la MEDT ont permis d'établir une classification utile de ces réactions de cycloaddition en type pseudodiradicale (type Pr, ylure d'azométhane) [20], type carbénoïdes (Cb, ylure de nitrile) [71] et de type zwitterionique (type Zw, une nitronne), en fonction de la structure électronique du dipôle. Contrairement aux réactions 32CA de type Pr, qui se produisent par le biais d'un TS non polaire [70], la faisabilité des réactions 32CA de type Cb et Zw dépend du caractère polaire des réactions, c'est-à-dire du caractère nucléophile du dipôle et du caractère électrophile du dérivé éthylénique (dipolarophile), ou inversement [20, 71].

1.2 Méthodes de calcul en chimie quantique

Au début du vingtième siècle, les lois de la mécanique classique mises en œuvre par Isaac Newton ne permettaient plus de décrire le comportement de petites particules (systèmes microscopiques), telles que les électrons, les noyaux...etc. Afin de résoudre ce problème, la mécanique quantique a vu le jour, permettant ainsi de calculer et de comprendre les propriétés physico-chimiques des systèmes atomiques et moléculaires. Louis de Broglie en 1923, proposa la théorie quantique de la dualité onde-particule de la lumière [72]. Il associa alors à toute particule de quantité de mouvement $\vec{p} = m\vec{v}$ une longueur d'onde λ et un vecteur d'onde \vec{k} obéissant aux relations suivantes :

$$\begin{cases} E &= h\nu \\ p &= \frac{h}{\lambda} \end{cases} \quad (1.2)$$

En 1926, Erwin Schrödinger formula l'équation que doit vérifier l'onde associée à une particule et généralise ainsi l'approche de Broglie ci-dessus aux particules en présence d'un potentiel, dont l'énergie totale est :

$$E = \frac{P^2}{2m} + V(r) \quad (1.3)$$

La chimie quantique repose sur divers formalismes mathématiques basés sur l'application de l'équation de Schrödinger prenant en compte toutes les interactions entre les particules constituant les systèmes étudiés. L'impossibilité d'atteindre les solutions exactes de cette équation a incité les chimistes et les physiciens théoriciens (Kohn, Sham, Fermi, Born, Oppenheimer, Hartree..etc.) à développer un ensemble de méthodes se basant sur ces formalismes mathématiques afin d'obtenir les observables de la mécanique quantique.

Le but de cette section est celui de fournir au lecteur une compréhension fondamentale des méthodes employées tout au long de cette thèse. Cependant le lecteur peut se référer à des livres de chimie théorique [73–75] pour des discussions plus approfondies.

1.2.1 Equation de Schrödinger

En 1926, Erwin Schrödinger proposa son équation éponyme [76] applicable à un système à N particules en évolution au cours du temps, et donc la fonction d'onde $\Psi(\vec{r}, t)$ décrivant ce dernier est déterminée à l'aide de l'équation (1.4) suivante :

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (1.4)$$

Dans cette équation, on définit les coordonnées d'espace de toutes les particules du système et l'opérateur Hamiltonien (associé à l'énergie totale) du système étudié. Celui-ci est la somme des opérateurs des énergies cinétiques et potentielles. Dans le cas où le potentiel du système ne dépend pas explicitement du temps (hypothèse dans laquelle nous travaillons), il devient possible de faire une séparation des variables en transformant la fonction d'onde en deux composantes, une $\varphi(\vec{r})$ dépendant des coordonnées spatiales (et de spin évidemment pour les électrons), et une autre $\theta(t)$ dépendant du temps :

$$\Psi(\vec{r}, t) = \varphi(\vec{r})\theta(t) \quad (1.5)$$

Suite à cette séparation de variables, l'équation (1.5) se transforme en équations (1.6) et (1.7) dépendantes respectivement des coordonnées d'espace et de temps données par :

$$\hat{H}\varphi(\vec{r}) = E\varphi(\vec{r}) \quad (1.6)$$

$$\frac{\partial \theta(t)}{\partial t} = -\frac{i}{\hbar} E \theta(t) \quad (1.7)$$

L'équation (1.6) est celle de Schrödinger indépendante du temps. Ses solutions $\psi_i(\vec{r})$ sont appelées états stationnaires du système et associés aux énergies E_i .

1.2.1.1 Hamiltonien d'un système moléculaire

Considérons une molécule à M noyaux de masse M_A , de charge $+Z_A.e$ et de position R_A ; et à N électrons de masse m_e , charge $-e$ et de position r_i . En séparant l'Hamiltonien en ses contributions cinétique et potentielle, on obtient l'équation suivante :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_M + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Me} + \hat{V}_{MM} \quad (1.8)$$

Le développement des termes de l'équation (1.8) conduit à l'expression de l'opérateur Hamiltonien sous la forme suivante :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{ri} \nabla_{ri}^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A \frac{\nabla_{R_A}^2}{M_A} + \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_i \sum_{RA} \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} + \sum_A \sum_{A \neq B} \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{AB}} \quad (1.9)$$

avec :

- ∇ : laplacien,
- ϵ_0 : la constante de permittivité,
- r_{ij} : distance entre les électrons i et j ,
- r_{iA} : distance entre l'électron i et le noyau A ,
- r_{AB} : distance entre les deux noyaux A et B .

En adoptant le système d'unités atomiques (système dans lequel l'unité de masse est la masse de l'électron ($m=1$), l'unité de charge, la charge de l'électron ($e=1$), l'unité de longueur, le Bohr ($a_0 = 0,5292$ et $\hbar = 4\pi\epsilon_0 = 1$), on réécrit l'Hamiltonien sous sa forme simplifiée suivante :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A} + \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_A \sum_{A \neq B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (1.10)$$

1.2.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer

Partant de l'hypothèse selon laquelle le mouvement du noyau est plus lent par rapport à celui des électrons (masse du noyau beaucoup plus grande que celle de l'électron) Born et Oppenheimer ont établi leur fameuse approximation [77]. Celle-ci suppose les noyaux figés dans

l'espace et les électrons se déplaçant dans ce champ de ces noyaux fixes. Dans cette approche, la fonction d'onde totale du système peut se réécrire sous la forme :

$$\Phi(x_N, R_N) = \Psi_R(x_N)\Psi(R_M) \quad (1.11)$$

D'autre part, le terme de l'énergie cinétique des noyaux (\widehat{T}_M) dans l'Hamiltonien de l'équation (1.10) devient nul suite à l'immobilité des noyaux, et celui correspondant à l'interaction coulombienne noyau-noyau (\widehat{V}_{MM}) devient constant. L'Hamiltonien se réduit alors à ce qu'on appelle l'Hamiltonien électronique défini par l'équation suivante :

$$\widehat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} = \widehat{T}_e + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}_{eM} \quad (1.12)$$

L'équation de Schrödinger qui en découle est celle de Schrödinger électronique :

$$\widehat{H}_{elec}\Psi(x_N) = E_{elec}\Psi_R(R_N) \quad (1.13)$$

Sa solution $\Psi_R(x_N)$ est la fonction d'onde électronique de l'équation (1.11) et l'énergie qui en découle correspond à l'énergie électronique du système. L'énergie totale du système quant à elle est la somme de cette énergie électronique et du terme de l'interaction coulombienne noyau-noyau constante.

$$E_{tot} = E_{elec} + E_{nuc} \quad (1.14)$$

Dans l'équation (1.14) l'énergie nucléaire est définie par :

$$E_{nuc} = \sum_A^N \sum_{A \neq B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.15)$$

Même avec cette approximation simplifiée de l'équation de Schrödinger, la résolution exacte reste impossible dès lors que les systèmes possèdent deux électrons ou plus. Ceci est dû au terme de répulsion bi-électronique de l'Hamiltonien \widehat{V}_{ee} qui n'a pas de solution analytique. Plusieurs méthodes ont été développées afin d'approcher avec le plus de précision possible la solution exacte.

1.2.2 La fonction d'onde

1.2.2.1 Approximation orbitale

Avant de construire la fonction d'onde pour un système à plusieurs électrons, considérons le cas pour un seul électron. La fonction d'onde d'un seul électron est construite sur une base

d'orbitales atomiques χ ; χ étant une fonction à trois dimensions, définie par le produit d'une fonction radiale et d'une sphérique harmonique :

$$\chi(r) = \chi(\rho, \theta, \phi) = R_{n,l}(\rho) Y_l^m(\theta, \phi) \quad (1.16)$$

Rapellons qu'une orbitale est une fonction d'onde associée à une seule particule. L'orbitale atomique est une fonction d'onde d'un seul électron sur un atome isolé, alors que l'orbitale moléculaire est une fonction d'onde d'un seul électron construite par une combinaison linéaire d'orbitale atomique, suivant :

$$\psi(r) = \sum_{\mu} c_{\mu} \chi_{\mu}(r) \quad (1.17)$$

Avec c_{μ} comme coefficient de l'orbitale atomique χ_{μ} dans l'orbitale moléculaire ψ . Toutefois cette orbitale moléculaire doit vérifier les conditions suivantes :

$$\int \psi_i^*(r) \psi_i(r) dr = 1 \quad (1.18)$$

$$\int \psi_i^*(r) \psi_j(r) dr = 0 \quad (1.19)$$

Sachant que la description d'un électron nécessite l'ajout d'une fonction de spin $\alpha(s)$ (spin up \uparrow) ou $\beta(s)$ (spin down \downarrow) à la fonction spatiale. On obtient donc la spin-orbitale définie par :

$$\begin{cases} \psi(x) = \psi(r)\alpha(s) \\ \psi(x) = \psi(r)\beta(s) \end{cases} \quad (1.20)$$

1.2.2.2 Produit d'Hartree et le déterminant de Slater

Hartree a introduit en 1928 [78] le " produit Hartree " qui consiste (comme l'approximation orbitale) à transformer la fonction d'onde à N électrons en N fonction d'onde à 1 électron dépendant cette fois-ci des coordonnées d'espaces et de spin de chaque électron.

$$\Phi(r_1, r_2, \dots, r_N) = \Psi_i(x_1) \Psi_j(x_2) \dots \Psi_k(x_N) \quad (1.21)$$

Et l'énergie associée à Φ est simplement la somme des termes donnée par l'équation (1.22) :

$$E = \epsilon_1 + \epsilon_2 + \dots + \epsilon_N \quad (1.22)$$

Cependant, cette fonction (équation 1.21) d'onde souffre de deux problèmes principaux :

- elle ne tient pas compte de l'indiscernabilité des électrons,

— elle ne respecte pas non plus le principe d'exclusion de Pauli.

Ce n'est qu'avec la représentation de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater [79] que ce problème a été résolu.

$$\Phi(r_1, r_2, \dots, r_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{pmatrix} \Psi_i(x_1) & \Psi_j(x_1) & \cdots & \Psi_k(x_1) \\ \Psi_i(x_2) & \Psi_j(x_2) & \cdots & \Psi_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Psi_i(x_N) & \Psi_j(x_N) & \cdots & \Psi_k(x_N) \end{pmatrix} \quad (1.23)$$

Le déterminant de Slater possédant ainsi toutes les propriétés qu'on cherche, si on permute deux lignes ou deux colonnes le déterminant change de signe (principe d'antisymétrie), et un déterminant avec deux lignes ou deux colonnes identiques est nul (principe de Pauli).

La méthode Hartree-Fock (HF) exprime la fonction d'onde comme un déterminant de Slater et permet de résoudre l'équation de Schrödinger par un processus auto-cohérent en cherchant les meilleurs spin-orbitales conférant au système l'énergie la plus basse conformément au principe variationnel.

1.2.3 L'approximation Hartree-Fock

1.2.3.1 Équations et énergies de Hartree-Fock

Dans le cadre de l'approximation de Hartree-Fock, dite de type champ moyen, la fonction d'onde électronique est développée sur un seul déterminant de Slater. L'équation (1.12) peut être réécrite sous la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_i^N \hat{h}_i + \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.24)$$

Le terme mono-électronique \hat{h}_i regroupe le terme d'énergie cinétique et d'attraction des noyaux et de l'électron i . Le dernier terme est l'opérateur bi-électronique. L'énergie totale est la somme des termes mono et bi-électroniques suivant l'équation (1.25).

$$E = \sum_i^N \langle \Phi | \hat{h}_i | \Phi \rangle + \sum_i^N \sum_{j>i}^N \langle \Phi | \frac{1}{r_{ij}} | \Phi \rangle \quad (1.25)$$

De façon générale l'énergie est donnée par l'équation (1.26) :

$$\langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle = \sum_i^N \langle \Psi_i | \hat{h} | \Psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle \Psi_i \Psi_i | \Psi_i \Psi_j \rangle - \langle \Psi_i \Psi_i | \Psi_j \Psi_i \rangle \quad (1.26)$$

Dans cette équation (1.26) relative à l'énergie, le premier terme bi-électronique est appelé terme de Coulomb et le second terme d'échange. Pour simplifier l'écriture on introduit les opérateurs correspondants :

— l'opérateur de Coulomb (équation 1.27) qui est un opérateur local dans le sens que son action sur Ψ_i ne dépend que de cette fonction.

$$J_j(x_1)\Psi(x_1) = \left[\int dx_2 \Psi_j(x_2) \cdot \frac{1}{r_{12}} \cdot \Psi_j(x_2) \right] \Psi_i(x_1) \quad (1.27)$$

— l'opérateur d'Echange non-local est défini par son action sur Ψ_i et Ψ_j et donné :

$$K_j(x_1)\Psi(x_1) = \left[\int dx_2 \Psi_j(x_2)^* \Psi_i(x_2) \cdot \frac{1}{r_{12}} \cdot \Psi_j(x_2) \right] \Psi_i(x_1) \quad (1.28)$$

A partir de ces relations 1.27 et 1.28, on définit les expressions suivantes :

$$J_{ij} = \langle \Psi_i | J_j | \Psi_i \rangle = \langle \Psi_i \Psi_j | \Psi_i \Psi_j \rangle \quad (1.29)$$

$$K_{ij} = \langle \Psi_i | K_j | \Psi_i \rangle = \langle \Psi_i \Psi_j | \Psi_j \Psi_i \rangle \quad (1.30)$$

$$E = \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle = \sum_i^N \langle \Psi_i | \hat{h} | \Psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle \Psi_i | J_j | \Psi_i \rangle - \langle \Psi_i | K_j | \Psi_i \rangle \quad (1.31)$$

En minimisant l'énergie du système $\langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle$ avec la condition d'ortho normalisation des spin-orbitales, c'est à dire $\langle \Psi_i | \Psi_j \rangle = \delta_{ij}$, on définit le Lagrangien noté ζ :

$$\begin{aligned} \zeta &= \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle - \sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} (\langle \Psi_i | \Psi_j \rangle - \delta_{ij}) \\ &= \langle \Psi_i | \hat{H} | \Psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle \Psi_i | J_j | \Psi_i \rangle - \langle \Psi_i | K_j | \Psi_i \rangle - \sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} (\langle \Psi_i | \Psi_j \rangle - \delta_{ij}) \end{aligned} \quad (1.32)$$

Pour une petite variation des spin-orbitales, on a :

$$\begin{aligned} \delta\zeta &= \langle \delta\Psi_i | \hat{H} | \Psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle \delta\Psi_i | J_j | \Psi_i \rangle - \langle \delta\Psi_i | K_j | \Psi_i \rangle - \sum_i^N \sum_j^N \epsilon_{ij} (\langle \Psi_i | \Psi_j \rangle - \delta_{ij}) \\ &= \sum_i^N \langle \delta\Psi_i | [(\hat{h} + \sum_j^N J_j - K_j) | \Psi_i \rangle - \sum_j^N \epsilon_{ij} | \Psi_j \rangle] \end{aligned} \quad (1.33)$$

En résolvant l'équation $\delta\zeta = 0$ on obtient :

$$\left(\hat{h} + \sum_j^N J_j - K_j \right) | \Psi_i \rangle = \sum_j^N \epsilon_{ij} | \Psi_j \rangle \quad (1.34)$$

A partir de cette équation (1.34), on arrive à définir l'opérateur de Fock \hat{F} appliqué à un électron tel que :

$$F(1) = \hat{h}_i(1) + \sum_i^N [J_i(1) - K_j(1)] \quad (1.35)$$

Cet opérateur de Fock est défini par les N spin-orbitales occupées (définissant les opérateurs J et K) et admet une infinité de valeurs propres définies par :

$$F|\Psi_i\rangle = \epsilon_i|\Psi_i\rangle \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (1.36)$$

En multipliant cette équation (1.36) par $\langle\Psi_i|$ on arrive à :

$$\langle\Psi_i|F|\Psi_i\rangle = \epsilon_i \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (1.37)$$

Avec ϵ_i correspondant à l'énergie de la spin-orbitale i et ayant pour expression :

$$\epsilon_i = \langle\Psi_i|\hat{h}|\Psi_i\rangle + \sum_j^N \langle\Psi_i|J_j|\Psi_j\rangle - \langle\Psi_i|K_j|\Psi_i\rangle \quad (1.38)$$

L'énergie Hartree-Fock totale, E_{HF} définie comme la somme des énergies des spin-orbitales occupées a pour expression :

$$\begin{aligned} E_{HF} &= \sum_i^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle\Psi_i|J_j|\Psi_i\rangle - \langle\Psi_i|K_j|\Psi_i\rangle \\ &= \sum_i^N \langle\Psi_i|\hat{h}|\Psi_i\rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \langle\Psi_i|J_j|\Psi_i\rangle - \langle\Psi_i|K_j|\Psi_i\rangle \\ &= \sum_i^N \langle\Psi_i|\hat{h}|\Psi_i\rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N J_{ij} - K_{ij} \end{aligned} \quad (1.39)$$

1.2.3.2 Équations/énergies de RHF (Restricted Hartree-Fock) et UHF (Unrestricted Hartree-Fock)

Dans le formalisme RHF la fonction d'onde décrivant un système à couche fermée (paire d'électron) est donnée par l'équation (1.40) :

$$\Phi(r_1, r_2, \dots, r_N) = |\Psi_1\bar{\Psi}_1\Psi_2\bar{\Psi}_2\dots\Psi_{N/2}\bar{\Psi}_{N/2}\rangle \quad (1.40)$$

L'énergie associée à un tel système est obtenue en faisant une sommation sur $N/2$ de l'énergie Hartree-Fock (équation 1.39) car chaque intégrale mono-électronique est doublement comptée (dû à la double occupation des orbitales). Ainsi l'expression de l'énergie E_{RHF} est donnée par :

$$\begin{aligned} E_{RHF} &= 2 \sum_i^{N/2} \langle\Psi_i|\hat{h}|\Psi_i\rangle + \sum_i^{N/2} \sum_j^{N/2} 2\langle\Psi_j|J_i|\Psi_j\rangle - \langle\Psi_j|K_i|\Psi_j\rangle \\ &= \sum_i^{N/2} 2h_{ii} + \sum_i^{N/2} \sum_j^{N/2} 2J_{ij} - K_{ij} \end{aligned} \quad (1.41)$$

En tenant compte de la même sommation sur $N/2$, on définit aussi l'énergie ϵ_i d'une orbitale par :

$$\epsilon_i = \langle \Psi_i | \widehat{h} | \Psi_i \rangle + \sum_j^{N/2} \langle \Psi_i | J_j | \Psi_j \rangle - \langle \Psi_i | K_j | \Psi_i \rangle = h_{ii} + \sum_j^{N/2} 2J_{ij} - K_{ij} \quad (1.42)$$

Considérons un système à couche ouverte (électrons solitaires non-appariés ou formalisme UHF), la description des électrons α et β par différentes orbitales d'espace ψ_i^α et ψ_i^β se fait comme suit :

$$\Psi_i(x) = \begin{cases} \psi(r)\alpha(s) \\ \text{ou} \\ \psi(r)\beta(s) \end{cases} \quad (1.43)$$

De même l'opérateur de Fock correspondant aux électrons est donné par :

$$F^\alpha(x_1) = \widehat{h}(x_1) + \sum_j^{N_\alpha} J_j^\alpha(x_1) - K_j^\alpha(x_1) + \sum_j^{N_\alpha} J_j^\beta(x_1) \quad (1.44)$$

Le premier terme d'intégrales bi-électroniques est sommé sur les N_α électrons tandis que le second n'inclut que le terme de Coulomb pour les électrons β car l'échange avec les électrons α n'est pas permis.

$$J_{ij}^{\alpha\alpha} = \langle \Psi_i^\alpha | J_i | \Psi_i^\alpha \rangle = \langle \Psi_i^\alpha \Psi_j^\alpha | \Psi_i^\alpha \Psi_j^\alpha \rangle \quad (1.45)$$

$$K_{ij}^{\alpha\alpha} = \langle \Psi_i^\alpha | K_i | \Psi_i^\alpha \rangle = \langle \Psi_i^\alpha \Psi_j^\alpha | \Psi_j^\alpha \Psi_i^\alpha \rangle \quad (1.46)$$

$$J_{ij}^{\alpha\beta} = \langle \Psi_i^\alpha | J_j^\beta | \Psi_i^\alpha \rangle = \langle \Psi_i^\alpha \Psi_j^\beta | \Psi_j^\alpha \Psi_i^\beta \rangle \quad (1.47)$$

$$h_{ij}^\alpha = \langle \Psi_i^\alpha | h | \Psi_i^\alpha \rangle \quad (1.48)$$

$$h_{ij}^\beta = \langle \Psi_i^\beta | h | \Psi_i^\beta \rangle \quad (1.49)$$

on peut écrire l'énergie UHF comme :

$$E_{HF} = \sum_i^{N/2} h_{ii}^\alpha + \sum_i^{N/2} h_{ii}^\beta + \frac{1}{2} \sum_i^{N_\alpha} \sum_j^{N_\alpha} J_{ij}^{\alpha\alpha} - K_{ij}^{\alpha\alpha} + \frac{1}{2} \sum_i^{N_\beta} \sum_j^{N_\beta} J_{ij}^{\beta\beta} - K_{ij}^{\beta\beta} + \sum_i^{N_\alpha} \sum_j^{N_\beta} J_{ij}^{\alpha\beta} \quad (1.50)$$

Et de la même manière en référence à l'équation (1.38), l'énergie des orbitales s'écrit :

$$\epsilon_i^\alpha = h_{ii}^\alpha + \sum_j^{N_\alpha} J_{ij}^{\alpha\alpha} - K_{ij}^{\alpha\alpha} + \sum_i^{N_\alpha} J_{ij}^{\alpha\beta} \quad (1.51)$$

$$\epsilon_i^\beta = h_{ii}^\beta + \sum_j^{N_\alpha} J_{ij}^{\beta\beta} - K_{ij}^{\beta\beta} + \sum_i^{N_\beta} J_{ij}^{\alpha\beta} \quad (1.52)$$

1.2.3.3 Approximation LCAO et les équations de Roothaan

L'approximation LCAO (Linear Combinaison of Atomic Orbitals) proposée par Mulliken en 1941 [80–82] consiste à construire un jeu limité d'orbitales atomiques (OA) χ_μ qui constituera une base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires ψ_i (seule la partie spatiale des spin-orbitales est considérée ici). Si l'on considère un ensemble de m orbitales atomiques ($\chi_\lambda, \chi_\mu, \chi_\nu$) servant de base au développement des M orbitales moléculaires $\psi_i(r)$ d'un système à couches fermées comportant $2n$ électrons, les orbitales moléculaires seront exprimées comme une combinaison linéaire de ces M fonctions spatiales mono-électroniques atomiques :

$$\psi_i(r) = \sum_i^M C_{\mu i} \chi_\mu \quad (1.53)$$

Hall et Roothaan ont montré que la résolution des équations de Hartree-Fock pour des molécules était réduit au calcul des coefficients $c_{\mu i}$ dans l'équation :

$$F(x_1) \sum_\mu c_{\mu i} \chi_\mu(x_1) = \epsilon_i \sum_\mu c_{\mu i} \chi_\mu(x) \quad (1.54)$$

En multipliant par $\mu_\nu^*(x_1)$ à gauche et en intégrant, on obtient :

$$\sum_\mu c_\nu^* \int \mu_\nu^*(x_1) F(x_1) \chi_\mu(x_1) dx_1 = \epsilon_i \sum_\mu \chi_\nu^* \int \mu_\nu^*(x_1) \chi_\mu(x_1) dx_1 \quad (1.55)$$

On définit deux matrices de cette expression de l'équation 1.55 qui sont :

- la matrice intégrale de recouvrement S qui est une matrice symétrique $K \times K$ de réels dont les éléments de la diagonale à 1 et les autres plus petit que 1. Cette matrice S s'exprime comme suit :

$$S_{\nu\mu} = \int \chi_\nu^*(x_1) \chi_\mu(x_1) dx_1 \quad (1.56)$$

- la matrice de Fock F également symétrique de $K \times K$ réels et donnée par :

$$F_{\nu\mu} = \int \chi_\nu^*(x_1) F(x_1) \chi_\mu(x_1) dx_1 \quad (1.57)$$

En utilisant ces deux notations on obtient les équations de Roothaan [83] :

$$\sum_\mu F_{\nu\mu} C_{\mu i} = \epsilon_i \sum_\mu F_{\nu\mu} C_{\mu i} \quad (1.58)$$

Et la forme compacte de cette équation (1.58) s'écrit :

$$FC = SC\varepsilon \quad (1.59)$$

où ε est une matrice diagonale d'énergies orbitales, ϵ_i est l'énergie de la $i^{\text{ième}}$ orbitale moléculaire ψ_i , C est la matrice de recouvrement des coefficients des fonctions de base, S est la matrice de recouvrement et F est la matrice de Fock. Les éléments de ces matrices s'écrivent :

$$C = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & \cdots & C_{1K} \\ C_{21} & C_{22} & \cdots & C_{2K} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{K1} & C_{K2} & \cdots & C_{KK} \end{pmatrix} \quad (1.60)$$

$$\varepsilon = \begin{pmatrix} \epsilon_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \epsilon_2 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & \epsilon_K \end{pmatrix} \quad (1.61)$$

$$S_{\mu\nu} = \langle \chi_\mu | \chi_\nu \rangle \quad (1.62)$$

Pour résoudre cette équation matricielle, on a besoin d'introduire la matrice densité pour réexprimer la matrice de Fock. La probabilité de trouver un électron dans un élément de volume dr au point r est donnée par $|\psi_i(r)|^2 dr$ est la densité de charge. Pour une molécule décrite par un déterminant dans lequel toutes les orbitales moléculaires ψ_i contiennent deux électrons, la densité de charge totale est :

$$\rho(r) = 2 \sum_i^{N/2} |\psi_i(r)|^2 \quad (1.63)$$

En insérant l'expansion 1.53 dans l'équation (1.63), on obtient :

$$\begin{aligned} \rho(r) &= 2 \sum_i^{N/2} \sum_\mu c_{\mu i} \chi_\mu^*(r) \sum_\nu c_{\nu i} \chi_\nu^*(r) \\ &= \sum_{\mu\nu} [2 \sum_i^{N/2} c_{\mu i} c_{\nu i}] \chi_\mu^*(r) \chi_\nu^*(r) \\ &= \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \chi_\mu^*(r) \chi_\nu^*(r) \end{aligned} \quad (1.64)$$

où l'on définit les éléments de la matrice densité, $P_{\mu\nu}$ comme :

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i^{N/2} c_{\mu i} c_{\nu i} \quad (1.65)$$

La matrice de Fock peut se réécrire comme :

$$F_{\nu\mu} = \int dx_1 \chi_\nu^*(x_1) h(x_1) \chi_\mu(x_1) + \sum_i^{N/2} \int dx_1 \chi_\nu^*(x_1) [2J_i(x_1) - K_i(x_1)] \chi_\mu(x_1) \quad (1.66)$$

$$F_{\nu\mu} = H_{\mu\nu}^{cor} + \sum_i^{N/2} 2(\mu\nu|ii) - (\mu i|i\nu) \quad (1.67)$$

avec respectivement :

$$F(x_1) = h(x_1) + \sum_i^{N/2} 2(\mu\nu|ii) - (\mu i|i\nu) \quad (1.68)$$

$$H_{\mu\nu}^{cor} = \int dx_1 \chi_\nu^*(x_1) h(x_1) \chi_\mu(x_1) \quad (1.69)$$

En insérant de nouveau l'équation 1.53 dans 1.67 on obtient finalement :

$$F_{\nu\mu} = H_{\mu\nu}^{cor} + \sum_i^{N/2} \sum_{\lambda\alpha} C_{\lambda\alpha} C_{\alpha\alpha}^* [2(\mu\nu|\lambda\alpha) - (\mu\lambda|\alpha\nu)] \quad (1.70)$$

avec

$$P_{\lambda\alpha} = \sum_{\lambda\alpha} C_{\lambda\alpha} C_{\alpha\alpha}^* \quad (1.71)$$

Les orbitales n'étant plus totalement occupées, le nombre des intégrales à calculer est doublé et demande plus de temps de calcul. Pour remédier à la déficience de la méthode Hartree-Fock, plusieurs méthodes introduisant les effets de corrélation ont été développées. Elles sont connues sous le nom de méthodes « post Hartree-Fock », parmi lesquelles on cite : La méthode Möller Plesset d'ordre n (MPn), méthode Coupled-Cluster (CCSD ou CCSD(T)),...etc.

1.2.4 Les méthodes post Hartree-Fock

1.2.4.1 La méthode Coupled Cluster

La méthode Coupled Cluster est la plus performante des méthodes post-HF du point de vue de l'inclusion de la corrélation dynamique [84–86]. Pour cela, on définit l'opérateur exponentiel e^T qui agit sur la fonction de référence ψ^{HF} suivant :

$$\psi^{CC} = \psi^{HF} e^T \quad (1.72)$$

avec $e^T = \sum_{j \geq 0} \frac{1}{k!} T^k$

T est défini comme la somme des opérateurs d'excitations T_i tel que :

$$T_1 = \sum_i^{occ} \sum_a^{virt} t_i^a a^\dagger ..i \quad (1.73)$$

$$T_2 = \sum_{i < j}^{occ} \sum_{a < b}^{virt} t_{ij}^{ab} a^\dagger . b^\dagger .. j i \quad (1.74)$$

et $T = T_1 + T_2 + ..$ a^\dagger et b^\dagger sont les opérateurs de création, i et j les opérateurs d'annihilation et t_{ij}^{ab} les amplitudes. En raison des couplages entre T_i et $T_j (j \neq i)$, la troncature par exemple à l'ordre 2 tient compte des doubles excitations. En pratique, les calculs au niveau double excitation ($T = T_2$, noté CCD) ou simple-double ($T = T_1 + T_2$, noté CCSD) sont couramment utilisés. L'énergie CCSD s'écrit alors :

$$E_{CCSD} = E_{HF} + \langle \Psi^{HF} | \widehat{H} e^{T_2} | \Psi^{HF} \rangle \quad (1.75)$$

Des corrections perturbatives de l'énergie CCSD sont possibles pour rendre compte des excitations d'ordre élevé. Ainsi, la méthode populaire CCSD(T) s'écrit :

$$E_{CCSD}[T] = E_{CCSD} + E_T^4 + E_{ST}^5 \quad (1.76)$$

Où E_T^4 et E_{ST}^5 sont respectivement la contribution énergétique des triples excitations à l'ordre 4 et simple à l'ordre 5

1.2.4.2 Méthode perturbative Möller-Plesset

La théorie des perturbations Möller-Plesset (MP) [87] s'exprime dans le cadre du développement de type Rayleigh-Schrödinger, souvent appelée "Many Body Perturbation Theory" [88]. Le principe est de considérer l'hamiltonien d'un système moléculaire \widehat{H} comme la somme d'un hamiltonien initial non perturbé (hamiltonien de Hartree \widehat{H}_0) auquel on applique une perturbation $\lambda \widehat{W}$ correspondant à la corrélation ($0 \leq \lambda \leq 1$) tel que :

$$\widehat{H} = \widehat{H}_0 + \lambda \widehat{W} \quad (1.77)$$

avec

$$\widehat{H}_0 = \sum_i^N \widehat{F}(1) \text{ et } \widehat{W} = \sum_i \sum_{i < j} \frac{1}{|X_i - X_j|} - (\widehat{J} - \widehat{K}) \quad (1.78)$$

L'énergie et la fonction du système perturbé sont développées suivant le formalisme de Taylor autour de $\lambda = 0$ en séries dites de Rayleigh-Schrödinger (RS) telle que :

$$E^{MP_n} = \sum_{k=0}^n E^k \text{ et } \Psi^{MP_n} = \sum_{k=0}^n \Psi^k \quad (1.79)$$

avec respectivement :

$$E^k = \frac{1}{k!} \frac{\partial^k E}{\partial \lambda^k} \text{ et } \Psi^k = \frac{1}{k!} \frac{\partial^k \Psi}{\partial \lambda^k} \quad (1.80)$$

E^{MP_n} et Ψ^{MP_n} sont respectivement l'énergie et la fonction MP à l'ordre n. Les expressions de l'énergie aux différents ordres s'écrivent comme suit :

$$E^{(0)} = \langle \Psi^{HF} | H_0 | \Psi^{HF} \rangle = \sum_{i=1}^{occ} \varepsilon(i) \quad (1.81)$$

$$E^{MP_1} = E^0 + \langle \Psi^{HF} | \widehat{W} | \Psi^{HF} \rangle = E^{(0)} + E^{(1)} \quad (1.82)$$

$$E^{MP_2} = E^{(MP_1)} + E^{(1)} \text{ avec } E^{(2)} = \sum_{i,j} \sum_{a,b} \frac{(ij||ab)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b} \quad (1.83)$$

$(ij||ab)$ sont les intégrales biélectroniques impliquant des orbitales occupées (i, j) et virtuelles (a, b), et ε_i est l'énergie de l'orbitale i .

Les calculs Moller-Plesset MP2, MP3 et MP4 sont les niveaux standards utilisés pour des petits systèmes et implémentés dans de nombreux codes de chimie numérique. Cependant, ils sont rarement utilisés en raison de leurs coûts de calcul énorme.

Les effets de corrélation sont aussi introduites par des méthodes ne faisant pas appel à la fonction d'onde mais plutôt à la densité électronique, c'est le cas de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

1.2.5 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

1.2.5.1 La densité électronique.

L'idée principale est d'exprimer l'énergie du système en fonction de la seule densité électronique et rendant de cette façon l'énergie à une fonctionnelle de la densité électronique.

Pour un système à N électrons se trouvant dans un état représenté par la fonction d'onde Ψ , la probabilité de trouver n'importe lequel de ces N électrons dans l'élément de volume $d\vec{r}$ quel que soit son spin et quelles que soient les positions et les spins des N-1 autres électrons est donnée par :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \cdots \int |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_n \quad (1.84)$$

Où $\varphi(\vec{r})$ est la densité de probabilité de trouver un électron dans un volume unitaire dv défini par \vec{r} ou en terme plus courant la « densité électronique ».

Dans cette équation, l'intégrale multiple représente la probabilité qu'un électron se trouve dans $d\vec{r}$. Mais comme les électrons sont indiscernables, la probabilité de trouver n'importe lequel des électrons à cette position est tout simplement N fois la probabilité d'un seul électron.

1.2.5.2 Le modèle de Thomas Fermi

Thomas et Fermi en 1927 [89] furent les premiers à décrire un système à partir de la densité électronique plutôt que de la fonction d'onde. Dans leur approche, ils définirent un modèle statistique quantique prenant en compte l'énergie cinétique, les interactions noyaux-électrons et électrons-électrons et proposèrent la relation suivante pour l'énergie cinétique (basée sur un gaz uniforme d'électrons).

$$E_{TF}[\rho(x)] = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(x) dx \quad (1.85)$$

L'expression énergétique de Thomas-Fermi pour un atome en tenant compte des interactions noyaux-électrons et électrons-électrons est donnée :

$$E_{TF}[\rho(x)] = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(x) dx - Z \int \frac{\rho(x)}{r} dx + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(x_1)\rho(x_2)}{r_{12}} dx_1 dx_2 \quad (1.86)$$

En utilisant le principe variationnel, ils ont déterminé la densité correcte à inclure dans l'équation 1.86. Pour y arriver, Ils ont supposé que l'état fondamental du système était connecté à la densité $(\rho(\vec{r}))$ pour lequel l'énergie est minimisée ($\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$)

1.2.5.3 L'approximation de Slater de l'échange Hartree-Fock

Dans cette approximation, Slater fait recours à l'utilisation de la densité comme quantité centrale pour la détermination de l'énergie d'échange en 1951 [90, 91]. Non dédiée originellement à la DFT, cette dernière était à la simplification du problème complexe de la contribution d'échange non locale (méthode Hartree-Fock). Partant de la fonction de trou d'échange-corrélation qui permet de comprendre comment la corrélation d'échange et de Coulomb affecte la distribution électronique dans un atome ou une molécule, on définit la contribution d'échange comme l'interaction entre la densité de charge d'un spin σ et le trou de Fermi du même spin par :

$$E_X = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)h_X(r_1, r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (1.87)$$

L'idée de Slater est de considérer un trou d'échange local à symétrie sphérique et centré autour d'un électron r_1 , tout en admettant les conditions suivantes :

- la densité $(\rho(r_1))$ est constante en tout point de la sphère,
- en dehors de la sphère, cette densité est nulle $(\rho(r_1) = 0)$.

Le trou de Fermi étant sphérique et possédant une charge élémentaire, son rayon s'exprime :

$$r_S = \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \rho(r_1)^{-1/3} \quad (1.88)$$

Du point de vue de l'électrostatique, le potentiel d'une sphère uniformément chargée de rayon r_S est proportionnel à $\rho(r_1)^{1/3}$, ce qui permet d'exprimer l'énergie d'échange comme :

$$E_X[\rho] = C_X \int \rho(r_1)^{4/3} dr_1 \quad (1.89)$$

Pour accroître l'efficacité de cette formulation de l'énergie d'échange, Slater propose d'introduire un paramètre semi-empirique α au niveau du pré-facteur C_X et conduisant ainsi à l'expression de la méthode X_α de Slater ou méthode Hartree-Fock-Slater (HFS).

$$E_{X_\alpha}[\rho] = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi} \right) \alpha \int \rho(r_1)^{4/3} dr_1 \quad (1.90)$$

Avec ce modèle de Slater et celui de Thomas-Fermi décrit précédemment, il est désormais possible de combiner ces deux derniers afin d'obtenir premièrement une fonctionnelle incluant l'énergie cinétique et la contribution de Coulomb classique ainsi que les effets quantiques d'échange (fonctionnelle connue sous le nom modèle de Thomas-Fermi-Dirac) et, deuxièmement de savoir s'il est possible de tout exprimer en fonction de la densité.

1.2.5.4 Les théorèmes de Hohenberg et Kohn

En 1964, s'inspirant du modèle de Thomas-Fermi, Hohenberg et Kohn [10, 92] introduisirent leurs fameux théorèmes donnant naissance à la théorie de la fonctionnelle de la densité telle qu'elle est admise de nos jours. Cette introduction est basée en partie sur le théorème suivant : "soit un nombre arbitraire d'électrons dans une boîte soumise à un potentiel externe $v(r)$ et la répulsion électron-électron Coulombienne, alors, ce potentiel est une fonctionnelle unique de la densité électronique $\rho(r)$, sauf pour une constante additive près" [93].

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn

Pour un système à N électrons, le potentiel externe $v(r)_{ext}$ fixe complètement l'Hamiltonien \hat{H}_{el} . Ceci signifie que si nous connaissons le nombre d'électrons N du système ainsi que le potentiel externe $v(r)_{ext}$, nous pouvons déterminer de façon unique l'Hamiltonien et donc accéder à l'énergie et à la fonction d'onde de l'état fondamental.

Ce théorème consiste à donner une justification théorique à l'idée qu'à une densité électronique donnée, correspond un potentiel extérieur unique [10, 94]. Le potentiel $v(r)_{ext}$ est déterminé à une constante près par la densité électronique $\rho(r)$. Etant donné que $\rho(r)$ fixe le nombre d'électrons, il s'ensuit que la densité électronique $\rho(r)$ détermine également de façon unique la fonction d'onde et toutes les propriétés électroniques du système.

Ainsi pour un système défini par un nombre d'électrons (N), des positions (R_α) et des charges nucléaires (Z_α), par ajout de la densité électronique ρ , nous pouvons construire l'hamiltonien correspondant et de ce fait accéder à la fonction d'onde (Ψ_{fond}) et à l'énergie (E_{fond}) fondamentales propres de ce système :

$$\rho \Rightarrow \{N, Z_\alpha, R_\alpha\} \Rightarrow H \Rightarrow \Psi_{fond} \Rightarrow E_{fond} \quad (1.91)$$

L'énergie totale du système est donc une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$, $E = E[\Psi]$, que nous pouvons réécrire en séparant distinctement les parties qui dépendent du système (N, v_{ext}) de celles qui ne le sont pas.

$$\begin{cases} E[\rho(r)] &= F_{HK}[\rho(r)] + \int \rho(r)V_{ext}(r)dr \\ E[\rho(r)] &= T_{el}[\rho(r)] + V_{el-el}[\rho(r)] + V_{el-N}[\rho(r)] \\ F_{HK}[\rho(r)] &= T_{el}[\rho(r)] + V_{el-el}[\rho(r)] \end{cases} \quad (1.92)$$

Les termes indépendants du système sont alors regroupés au sein d'une fonctionnelle dite de Hohenberg-Kohn F_{HK} . Cette nouvelle fonctionnelle contient $T_{el}[\rho]$, l'énergie cinétique électronique et $V_{el-el}[r]$ l'énergie potentielle due à l'interaction entre électrons. Les expressions explicites de ces deux fonctionnelles ne sont pas connues. Par contre, nous pouvons extraire de V_{el-el} la partie classique, énergie de Hartree $V_{el-el}^{cla}[r]$.

$$V_{el-el}^{cla} = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad (1.93)$$

Le deuxième théorème d'Hohenberg et Kohn

Ayant établi que la densité de l'état fondamental est suffisante pour obtenir toutes les propriétés, la question qui se pose maintenant est celle de savoir si une densité donnée est la vraie densité de l'état fondamental dont on a besoin ?

Hohenberg et Kohn répondent à cette question à travers un second théorème [94] que nous pouvons énoncer de la façon suivante : l'énergie $E[\rho(r)]$, associée à toute densité d'essai, satisfaisant les conditions limites nécessaires $\rho_{test}(r) \geq 0$ et $\int \rho_{test}(r)dr = N$ et associée à un potentiel extérieur V_{ext} , est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental $E[\rho_{fond}]$.

Ce théorème n'est rien d'autre que le principe variationnel exprimé pour des énergies fonctionnelles d'une densité, $E[r]$ et non d'une fonction d'onde, $E[y]$ [95]. Or, d'après le premier théorème, une densité d'essai définit son propre hamiltonien et de même sa propre fonction

d'onde d'essai. A partir de là, nous pouvons avoir une correspondance entre le principe variationnel dans sa version fonction d'onde et dans sa version densité électronique telle que :

$$E_{fond} = E[\widehat{\rho}_{test}] \quad (1.94)$$

En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe v_{ext} peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système $E(\rho)$ atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. L'utilisation de cette approche variationnelle se limite à la recherche de l'énergie de l'état fondamental et, pour être plus précis, ce raisonnement est limité à l'état fondamental pour une symétrie donnée.

1.2.5.5 Les équations de Kohn-Sham

Dans leur modèle, Kohn et Sham ont considéré un système fictif de N électrons sans interaction se déplaçant dans un champ effectif V_S . Ce système est complètement décrit par un déterminant de Slater dont les spin-orbitales ψ_i appelées orbitales de Kohn-Sham, peuvent être déterminées (par analogie à la méthode Hartree-Fock) à l'aide des équations [96] :

$$\widehat{h}^{KS}\psi_i = \epsilon_i\psi_i \quad (1.95)$$

Où \widehat{h}^{KS} définit l'opérateur Kohn-Sham monoélectronique.

La relation entre ce système fictif et celui qu'on cherche à étudier s'établit dans le choix du potentiel effectif qui devrait se faire de telle sorte à ce que la densité calculée à partir du carré du module des orbitales soit égale à celle du système réel d'électrons en interaction :

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}) \quad (1.96)$$

L'idée qu'avaient Kohn et Sham de considérer le système d'électrons sans interactions était d'utiliser ses propriétés qui sont faciles à calculer afin de rapprocher celles du système réel. De ce fait, au lieu de chercher l'énergie cinétique du système réel $T[\rho(\vec{r})]$ dont on n'a aucune idée de sa forme, on va déterminer celle du système sans interaction T_s .

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (1.97)$$

Et en posant :

$$T[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + T_c[\rho(\vec{r})] \quad (1.98)$$

L'expression de l'énergie totale du système en interaction devient alors :

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{XC}[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho(\vec{r})] \quad (1.99)$$

où $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$ est l'énergie d'échange corrélation qui contient en plus des contributions non classiques $E_{nucl}[\rho(\vec{r})]$ la partie de l'énergie cinétique non décrit par le système fictif et qui dépend des interactions électron-électron $T_C[\rho(\vec{r})]$. En appliquant maintenant le principe variationnel on arrive au système d'équation suivant :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + \left[\int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{XC}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}}\right]\right)\psi_i = \epsilon_i\psi_i \quad (1.100)$$

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}_1)\right)\psi_i = \epsilon_i\psi_i \quad (1.101)$$

En comparant cette équation avec celles monoélectroniques du système fictif, on peut déduire que V_{eff} est identique à V_s de l'équation 1.95. Donc si on connaît les différents termes du potentiel V_{eff} on arrive à déterminer les orbitales ψ_i qui à leur tour donneront la densité ρ et ainsi l'énergie du système.

1.2.6 Les grandes familles de fonctionnelles d'échange-corrélation

1.2.6.1 Approximation de la Densité Locale (LDA)

Dans cette approximation on considère un système modèle d'un gaz homogène d'électron pour lequel la densité électronique est constante en tout point de l'espace. La justification de l'utilisation d'un tel modèle, même qu'il est très loin des situations réelles des atomes et des molécules où la densité change rapidement, réside dans le fait que c'est le seul modèle pour lequel on connaît la forme exacte des fonctionnelles d'échange et de corrélation. Grâce à ce modèle, on peut exprimer l'énergie d'échange-corrélation (E_{XC}) de la façon suivante :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r})\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r}))d\vec{r} \quad (1.102)$$

où $\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r}))$ est l'énergie d'échange-corrélation par particule pour le gaz homogène d'électron de densité $\rho(\vec{r})$. Cette énergie d'échange-corrélation peut être à son tour divisé en une partie d'échange et une partie de corrélation suivant cette expression :

$$\epsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) = \epsilon_X(\rho(\vec{r})) + \epsilon_C(\rho(\vec{r})) \quad (1.103)$$

L'énergie d'échange est donnée par la fonctionnelle de Dirac [97], la même qui est appliquée dans le modèle de Thomas-Fermi-Dirac. En étendant l'approximation LDA au cas «unrestricted», on obtient ce qu'on appelle l'approximation de la densité locale de spin (LSD pour Local Spin Density) l'énergie dans sera notée :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad (1.104)$$

Malgré que l'approximation LDA soit basée sur un principe qui ne semble pas du tout adapté au système moléculaire réel, où la densité est loin d'être constante (à part entre les noyaux où la densité est à peu près constante), elle arrive à interpréter de nombreuses propriétés tel que les spectres des complexes des métaux de transition, et à fournir de bons résultats pour les géométries. Par contre, elle surestime les énergies d'interaction et d'ionisation. D'énormes efforts se sont réunis afin de contribuer à améliorer l'approximation LDA. Grace à ces efforts, une nouvelle génération de fonctionnelles incluant l'inhomogénéité de la densité est apparue. En effet dans l'expression de ces fonctionnelles, on tient compte de la densité ainsi que son gradient $\nabla\rho$.

1.2.6.2 Approximation de Gradients Généralisés (GGA)

L'idée de s'éloigner du modèle local et de faire un développement en gradient dans les fonctionnelles d'échange-corrélation a été proposée très tôt (dès 1970), mais les résultats obtenus étaient nettement moins bons que ceux de l'approximation LDA [98]. En effet, Il existe un certain nombre de conditions mathématiques (que nous n'allons pas aborder ici) auxquelles doit obéir en général une fonctionnelle de densité. L'approximation LDA en satisfait plusieurs, mais un simple développement au gradient ne permet pas à la fonctionnelle de pouvoir les satisfaire. Il faut imposer aux fonctionnelles dépendant de gradient de satisfaire le maximum de ces conditions pour pouvoir obtenir de bonnes fonctionnelles.

Comme dans l'approximation LDA, on peut diviser la fonctionnelle d'échange corrélation en deux composantes : $\epsilon_X(\rho, \nabla\rho)$ et $\epsilon_C(\rho, \nabla\rho)$. La difficulté réside dans le fait de trouver une expression analytique pour chacune d'elle. Parmi les fonctionnelles développées les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles de Perdew-Wang (PW86) [99], Gill (G96) [100], Becke (B88) [101] et Perdew-Wang (PW91) [102] pour l'échange, et les fonctionnelles de Perdew (P86) [103], Lee-Yang-Parr (LYP) [104], et Perdew-Wang (PW91) [105] pour la corrélation.

1.2.6.3 Fonctionnelles hybrides

Becke a proposé l'idée de remplacer le terme d'échange local de Slater par un échange exact couplé avec une correction de gradient tel que par exemple pour une hybride à 3 paramètres :

$$E_{XC} = E_{XC}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_1\Delta_x + a_2\Delta_c \quad (1.105)$$

Avec

$$E_X^{HF} = -\frac{1}{2} \int_{R^3} \int_{R^3} \sum_{i\sigma}^{occ} \sum_{j\sigma'}^{occ} \frac{\psi_{i\sigma}^*(r)\psi_{j\sigma'}^*(r')\psi_{j\sigma'}(r)\psi_{i\sigma}(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad (1.106)$$

$$\Delta_x = E_X^{GGA} - E_X^{LDA} \quad \Delta_c = E_C^{GGA} - E_C^{LDA}$$

D'après Becke, le principe est d'ajouter un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock vrai ou exact à l'expression de l'échange-corrélation des fonctionnelles GGA. Les fonctionnelles hybrides se doivent donc de posséder une correction de gradient dans l'énergie d'échange afin de limiter la non-localité introduite par le terme E_{xc} . Par exemple, la fonctionnelle PBE0 [106] comprend 25% d'échange exact (et 75% PBEX [107]) et utilise la fonctionnelle PW91 simplifiée pour la corrélation. La fonctionnelle B3LYP [101, 104, 108, 109] utilise les 3 coefficients a_0 , a_1 a_2 de l'équation 1.106 dont les valeurs sont : $a_0=0.20$, $a_1=0.72$ et $a_2=0.81$. Ces coefficients ont été étalonnés sur une base de données très fiable afin de reproduire correctement les énergies de dissociations, les potentiels d'ionisations et les affinités protoniques.

Les fonctionnelles hybrides permettent une reproduction des observables plus proches des valeurs expérimentales que les fonctionnelles GGA, mais la perte de localité des fonctionnelles hybrides reste insatisfaisante du point de vue conceptuel. C'est pour cette raison que les recherches actuelles s'orientent vers d'autres voies, notamment vers le développement des fonctionnelles méta-GGA.

1.2.6.4 Les fonctionnelles méta-GGA

Face au problème de la sous-estimation des barrières d'activation par les fonctionnelles GGA, de nouvelles fonctionnelles de type meta-GGA ont été développées et permettent de mieux résoudre ce type de problèmes. Ces fonctionnelles dependent de :

- de la densité ρ et de son gradient $|\nabla\rho(r)|$,
- des densités du spin orbitalaire $\nabla^2\rho_{i\sigma}(r)$ et d'énergie cinétique orbitalaire $\tau_\sigma(r)$. [110, 111]

L'expression analytique d'une fonctionnelle d'échange-corrélation de type méta-GGA est :

$$E_{xc}^{mGGA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(r), |\nabla\rho(r)|, \nabla^2\rho_{i\sigma}(r), \tau_\sigma(r)]\rho(r) dr \quad (1.107)$$

Dans cette expression analytique, la densité d'énergie cinétique des orbitales de Kohn et Sham occupées, s'écrit comme suit :

$$\tau_{\sigma}(r) = \frac{1}{2} \sum_i^{occ} \left| \frac{\nabla \rho_{i\sigma}(r)}{m_e} \right| \quad (1.108)$$

L'inclusion de la densité d'énergie cinétique orbitalaire permet d'améliorer les fonctionnelles méta-GGA vis-à-vis du modèle GGA. Les fonctionnelles méta-GGA abaissent en effet à nouveau les ordres de grandeur des erreurs relatives commises sur le calcul des énergies d'atomisation, qui sont de l'ordre de 2 à 3 % [106, 112].

Parmi les plus populaires, on trouve les fonctionnelles M05 [113], M06 [113], M08 et leurs dérivées. Elles ont été développées par Zhao et Truhlar à l'université du Minnesota (d'où la domination M), respectivement en 2005, 2006 et 2008 (d'où leurs noms) et d'après ces derniers, les fonctionnelles M05 sont à considérer comme des versions préliminaires des M06, qui ont ensuite été légèrement améliorées avec les M08.

Contrairement à la fonctionnelle B3LYP qui dépend de trois paramètres, les fonctionnelles M06 dépendent elles d'environ 40 paramètres (38, 39, 38, 35 respectivement) et leur part d'échange de type Hartree-Fock est de 27 % [113]. Au cours de ces travaux de thèse, nous avons utilisé uniquement M06-2X [114] car cette fonctionnelle est la mieux adaptée aux problèmes de chimie organique. Le terme 2X signifie qu'il y a deux fois plus d'échange type Hartree-Fock que dans la fonctionnelle M06 : ce paramètre a donc été fixé à 54% par Zhao et Truhlar, et tous les autres ont été ré-calibrés.

1.2.7 Les fonctions de base

En chimie numérique, les calculs quantiques sont typiquement effectués au moyen d'un ensemble fini de fonctions de base. Une base est un ensemble de fonctions utilisées afin de modéliser des orbitales moléculaires.

1.2.7.1 Fonctions de Slater

A l'origine, les fonctions atomiques de base utilisées pour les calculs étaient les orbitales de Slater [115] (Slater Type Orbital ou STO) définies par l'équation (1.109) suivante :

$$\chi_{n,l,m,\zeta}^s(\vec{r}, s) = N Y_l^m(\Theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (1.109)$$

où n , l et m sont les nombres quantiques principal, secondaire et magnétique associés à un électron de coordonnées spatiales \vec{r} et de spin s , $Y_l^m(\Theta, \varphi)$ sont les harmoniques sphériques et N la constante de normalisation.

Ces fonctions présentent l'avantage d'être proches des fonctions hydrogenoïdes ($\zeta = 1$ correspond d'ailleurs à la solution exacte de l'atome d'hydrogène). Elles présentent un ensemble de propriétés mathématiques semblables (discontinuité de la dérivée quand $r \rightarrow 0$, intégration correcte...). L'exposant ζ peut être ajusté, pour chaque orbitale et pour chaque atome, soit empiriquement à partir de valeurs expérimentales (taille de l'atome, niveaux d'énergie...)[116], soit théoriquement en le faisant varier jusqu'à obtenir une valeur minimale pour l'énergie d'un atome isolé dans son état fondamental [117].

Cependant, au contraire des fonctions hydrogenoïdes, les STO ne sont pas mutuellement orthogonales, car leur partie radiale ne présente pas de nœuds. Malheureusement, il est extrêmement compliqué de calculer les intégrales bi-électroniques apparaissant dans la résolution des équations de Hartree-Fock lorsque les STO sont centrés sur des noyaux différents. C'est pourquoi, historiquement, ces fonctions sont restées longtemps très peu utilisées sauf pour les atomes ou les molécules linéaires, pour lesquelles l'évaluation des intégrales est simplifiée. Avec le progrès des moyens de calcul actuels, ce problème ne se pose plus. Néanmoins, la grande majorité des codes de calcul de chimie quantique utilisent des fonctions gaussiennes.

1.2.7.2 Fonctions gaussiennes

En 1950, Boys [118] proposa d'utiliser des fonctions gaussiennes (Gaussian Type Orbital ou GTO) pour décrire la partie radiale des fonctions d'onde à la place des orbitales de Slater. L'expression analytique d'une fonction gaussienne GTO est donnée par :

$$\chi_{l_x, l_y, l_z}(x, y, z) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\alpha r^2}(x, y, z) \quad (1.110)$$

où N est la constante de normalisation et α est un paramètre contrôlant la largeur de la GTO. l_x, l_y, l_z sont des nombres entiers dont la valeur de leur somme est important pour la désignation de notations de type orbitale atomique :

- $l_x + l_y + l_z = 0$, orbitale de type s ,
- $l_x + l_y + l_z = 1$, orbitale de type p ,
- $l_x + l_y + l_z = 2$, orbitale de type d .

Comparativement aux fonctions de Slater qui présentent une description raisonnable des orbitales atomiques, les fonctions GTO présentent deux inconvénients :

- leur dérivée nulle au voisinage du noyau,
- une décroissance rapide comparée aux orbitales réelles qui favorise leur inadaptabilité à la représentation du comportement des électrons dans la région de valence.

Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de gaussiennes primitives comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées » et définies par l'équation suivante :

$$\chi_{l_x, l_y, l_z}^{CGTO}(x, y, z) = \sum_a^M C_a \chi_{l_x, l_y, l_z}^{PGTO}(x, y, z) \quad (1.111)$$

avec C_a , le coefficient de contraction de la gaussienne primitive χ_{l_x, l_y, l_z} et M le degré de contraction. On peut définir en fonction de M les bases suivantes :

- la base simple- ζ , ou SZ (simple zêta), pour une seule contraction,
- la base double- ζ , ou DZ pour (double zêta), pour deux contractions,
- la base triple- ζ , ou TZ pour (triple zêta), pour trois contractions.

1.2.7.3 Les bases de Pople

Les bases minimales

Chaque STO est représenté par une somme de L gaussiennes ($1 < L < 6$). La valeur des exposants et des coefficients est déterminée par recouvrement maximal avec une STO dont le Z est optimisé par un calcul de l'énergie des atomes. Ce type de base, très utilisé au début des années 1960, est pratiquement abandonné sauf uniquement pour de très grosses molécules.

Bases multiples zêtas

Chaque orbitale atomique est représentée par deux orbitales de Slater ou plus, elles-mêmes développées en somme de gaussiennes. Ceci permet de donner plus de flexibilité à la base lors du calcul SCF en augmentant le nombre de paramètres variationnels. Une classe particulière de ce type sont les bases split-valence de Pople, où seules les orbitales de valence sont double-zêta ζ les orbitales de cœur étant simple-zêta. Un exemple très utilisé est la base 6-31G, ce qui signifie que les orbitales de cœur sont décrites par une somme de 6 gaussiennes (pour approcher au mieux l'orbitale de Slater) et les orbitales de valence par 3 gaussiennes pour la partie interne et une gaussienne isolée pour la partie externe (autres exemples : 3-21G, 4-31G). Il existe également des bases triple-zêta (6-311G). Une autre classe de bases multiples zêta, devenues largement employées dans le cadre de calculs corrélés (voir section suivante), sont les bases « correlation-consistent (polarized) » de Dunning, notées cc-pVXZ avec $X = D, T, Q, 5, 6$ allant des bases double à sextuple zêta pour les orbitales de valence uniquement (d'où V pour Valence).

Une version multiple-zêta pour les orbitales de cœur et de valence existe également, ces bases sont nommées core correlation-consistent et notées cc-pCVXZ.

Les orbitales de polarisation

Les orbitales de polarisation permettent de rendre compte des déformations du nuage électronique dues à la présence des électrons et des noyaux voisins. Les bases de Dunning incluent un grand nombre de fonctions de polarisation. Hormis ces bases, les orbitales de polarisation sont notées, selon la nomenclature de Pople, par un astérisque (*) ou deux astérisques (**) indiquant que des fonctions de polarisation sont aussi ajoutées aux atomes légers H et He.

Les orbitales diffuses

Pour la description des anions, par exemple, il faut ajouter à la base de valence des orbitales plus diffuses capables de décrire un électron externe. Dans le cas des bases de Dunning, ces bases sont notées aug-cc-pVXZ (ou parfois AVXZ). Elles sont indiquées par un signe + (deux signes ++ indiquant que des fonctions de diffusion sont aussi ajoutées aux atomes légers H et He).

1.3 Description de la liaison chimique

1.3.1 Le concept de la liaison d'après Lewis

La définition de la liaison chimique telle que connue de nos jours trouve ses origines dans les travaux de Lewis. En 1916, Lewis présenta la liaison chimique comme la mise en commun d'électrons entre deux atomes [1]. Dans cet article historique, il postula que l'atome était composé en deux parties :

- un noyau chargé positivement, insensible à l'environnement chimique, appelé « kernel » (ce noyau englobe le noyau atomique et les électrons de cœur, chimiquement inertes),
- une couche externe chargée négativement, « shell » autour duquel gravitent les électrons de valence.

1.3.2 Historique du concept de la liaison chimique

En 1927, Walter Heitler et Fritz London décrivirent la liaison chimique par la mécanique quantique, spécialement celle de l'hydrogène moléculaire, en utilisant la théorie de la liaison de valence (découlant de l'association du modèle de Lewis et la théorie de à la théorie de la

liaison covalente développée par Heitler et London) [119]. Ils parvinrent à quantifier l'énergie de liaison de la molécule de dihydrogène et à prédire sa distance d'équilibre en se basant sur l'équation de Schrödinger.

En 1930, la première description quantique de la liaison chimique simple fut développée dans la thèse de doctorat d' Edward Teller.

En 1931, le chimiste Linus Pauling publia ce qui est parfois considéré comme le texte le plus important de l'histoire de la chimie : "On the Nature of the Chemical Bond" [4]. Dans cet article basé sur les travaux de Lewis, Heitler et London, et sur son propre travail, il présente six règles pour la liaison avec électrons partagés à savoir :

- la liaison par partage d'électrons se forme par l'interaction d'un électron célibataire de chacun des deux atomes,
- les spins des deux électrons doivent être opposés,
- une fois accouplés, les deux électrons ne peuvent pas entrer dans une autre liaison,
- l'échange d'électrons pour la liaison comprend une seule fonction d'onde pour chaque électron,
- les électrons disponibles dans le niveau d'énergie inférieur forment les liaisons les plus fortes,
- de deux orbitales d'un atome, c'est celle qui peut se superposer le plus à l'orbitale d'un autre atome qui formera la liaison la plus forte.

1.4 Analyses topologiques de la liaison chimique

Les méthodes topologiques permettent de localiser dans l'espace moléculaire les forces d'interaction contrairement aux méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction qui prévoient la quantification de cette force. En effet, elles proposent une étude de la densité ou de fonctions de la densité afin de rationaliser les structures (liaisons et paires libres).

1.4.1 Méthode QTAIM

La méthode QTAIM [11, 12] (Quantum Theory of Atoms In Molecules) a été développée par R. Bader à partir des années 1980. Elle utilise une approche topologique pour étudier la densité électronique et découpe l'espace moléculaire en domaines atomiques. Elle permet en outre d'intégrer certaines propriétés de la densité sur le "volume d'un atome" de manière à accéder aux valeurs de certaines propriétés atomiques telles que la charge partielle par exemple. Cette

méthode se base sur l'analyse topologique des systèmes dynamiques et plus particulièrement sur l'analyse du gradient.

Les méthodes topologiques permettent de localiser dans l'espace moléculaire les forces d'interaction contraire aux méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction qui prévoient la quantification de cette force. En effet, elles proposent une étude de la densité ou de fonctions de la densité afin de rationaliser les structures (liaisons, paires libres).

1.4.1.1 L'analyse du gradient des systèmes dynamiques

Soit le champ de vecteurs $\vec{v}(\vec{r})$ défini comme l'ensemble des gradients d'un potentiel $V(\vec{r})$ de l'espace.

$$\vec{v}(\vec{r}) = \nabla V(\vec{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} V(\vec{r}) \\ \frac{\partial}{\partial y} V(\vec{r}) \\ \frac{\partial}{\partial z} V(\vec{r}) \end{pmatrix} \quad (1.112)$$

Dans un tel système, le point critique de coordonnée \vec{r}_c est défini comme suite :

$$\nabla V(\vec{r} = \vec{r}_c) = 0 \quad (1.113)$$

Les exposants critiques d'un point critique sont les valeurs propres de la matrice Hessienne du potentiel :

$$H(\vec{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2}{\partial x^2} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial x \partial y} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial x \partial z} V(\vec{r}) \\ \frac{\partial^2}{\partial y \partial x} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial y^2} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial y \partial z} V(\vec{r}) \\ \frac{\partial^2}{\partial z \partial x} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial z \partial y} V(\vec{r}) & \frac{\partial^2}{\partial z^2} V(\vec{r}) \end{pmatrix} \quad (1.114)$$

Ces dernières vont permettre de classer les différents types de points critiques. On définit deux paramètres : le rang r , qui représente le nombre de valeurs propres non nulles, et la signature s , qui représente la différence entre le nombre de valeurs propres positives (strictement) et le nombre de valeurs propres négatives (strictement). Chaque point critique va ainsi être caractérisé par un couple (r, s) .

Pour une matrice Hessienne de rang 3 (c'est-à-dire dans un espace à trois dimensions) nous avons donc quatre différentes possibilités :

- $(3, +3)$: trois valeurs propres positives, ce point critique est un minimum local de V ,
- $(3, +1)$: deux valeurs propres positives et une négative, ce point critique est un minimum selon deux coordonnées et un maximum selon une, c'est un point selle,

- (3, -1) : une valeur propre positive et deux négatives, soit un minimum selon une coordonnée et un maximum selon les deux autres, on parlera, ici aussi, de point selle,
- (3, -3) : trois valeurs propres négatives, soit un maximum local du potentiel V .

La figure 1.4 illustre les objets importants de la topologie. On peut y voir deux bassins d'attraction, et une séparatrice au milieu. Les lignes fléchées sont des trajectoires. Le point au centre est un point selle.

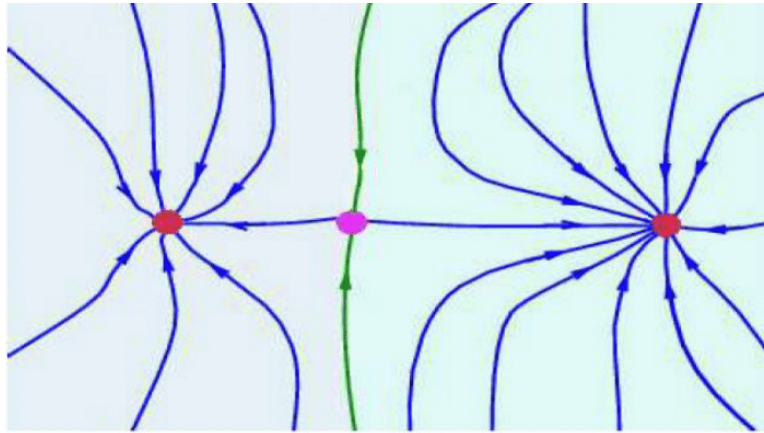


Figure 1.4: Portrait de phase d'un système dynamique.

1.4.1.2 Principe de la méthode QTAIM

On définit un noyau atomique comme un maximum local de la densité électronique $\rho(\vec{r})$ (ce qui revient à négliger la discontinuité de la densité au niveau du noyau). Si l'on considère le champ de gradients de la densité $\nabla\rho(\vec{r})$ c'est-à-dire l'ensemble des vecteurs gradients de la densité dans l'espace moléculaire, les centres atomiques deviennent alors les attracteurs (points critiques (3,-3)) [120], points de convergence de toutes les lignes de champ d'un certain espace appelé bassin. Ainsi un bassin est centré sur un noyau atomique et représente donc un atome.

Les bassins sont délimités par les séparatrices, c'est-à-dire les surface de flux nul :

$$\nabla\rho(\vec{r}) \cdot \vec{n}(\vec{r}) = 0 \quad (1.115)$$

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

Les séparatrices sont des surfaces stables dont tous les gradients convergent, quant à eux, vers un point selle (point critique (3,-1)) [120]. Ces points sont les points critiques de liaisons interatomiques. On obtient ainsi un découpage de l'espace moléculaire en atomes, ces derniers étant reliés par des liaisons caractérisées au moyen de leur point critique de liaison.

1.4.1.3 Les limites de la QTAIM

Bader a également proposé des critères pour caractériser les différents types de liaison avec le signe du Laplacien de ρ au point critique de liaison. $\nabla^2\rho$ positif indique une interaction que Bader qualifie de « Closed-Shell » (ionique, liaison H, van der Waals) alors qu'un Laplacien négatif caractérise une liaison à électrons partagés, «Shared-Electrons», (covalente).

Bien qu'elle fournisse une définition objective des atomes dans la molécule, la théorie QTAIM possède ses limites. Elle ne permet pas d'avoir d'informations sur l'appariement électronique. La fonction de localisation de paires ELF (Electron Localization Fonction) permet de proposer une description complète de la liaison chimique.

1.4.2 La fonction ELF

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'analyse topologique de la fonction ELF (Electron Localization Function) s'est montrée adaptée à l'étude des différents types de liaisons chimiques [121–123] (simples, doubles, à trois centre...), des mécanismes réactionnels [124–127]. En effet une telle fonction permet de diviser l'espace en différentes régions correspondant aux objets chimiques développés dans la théorie de la valence de Lewis ou dans la théorie VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion), c'est-à-dire aux liaisons, paires libres, systèmes π ...etc.

La fonction de localisation électronique (ELF) notée η est une mesure de la possibilité de trouver un électron dans le voisinage de l'électron de référence à un point donné et avec le même spin. Cette fonction mesure du point de vue physique l'augmentation de la localisation spatiale de l'électron (on parle alors de bassin de localisation) et fournit une méthode de cartographie pour la probabilité de présence d'une paire électronique pour un système multi-électronique. Ainsi la probabilité de trouver deux électrons de spins opposés en un même point de l'espace ne doit pas être nulle tandis que celle d'avoir deux électrons de même spin est nulle. Cette fonction (ELF) fût définie à l'origine par Becke et Edgecombe en 1990 [128].

1.4.2.1 Formulation

D'après Hartree-Fock, la probabilité de trouver simultanément deux particules de même spin aux positions r_1 et r_2 dans un système multi-électronique est donnée par l'expression suivante :

$$P_{r_2}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2) - |\rho_1^\sigma(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)|^2 \quad (1.116)$$

où $\rho_{r_1}^\sigma(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ représente la matrice de la densité de spin σ d'un élément du déterminant de Hartree-Fock et ayant pour expression en tenant compte de la sommation uniquement sur les

spinorbitales :

$$\rho_{\mathbf{r}_1}^\sigma(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \sum_i^\sigma \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_2) \quad (1.117)$$

Si l'électron de spin σ est localisé avec certitude à la position \mathbf{r}_1 (considéré comme référence) alors la probabilité conditionnelle de trouver le second electron à la position \mathbf{r}_2 est obtenu en divisant la probabilité par la sensité de spin σ au point \mathbf{r}_1 . Cette probabilité conditionnelle est donnée par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) &= \frac{P_{\mathbf{r}_2}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\rho_\sigma(\mathbf{r}_1)} \\ &= \rho_\sigma(\mathbf{r}_2) - \frac{|\rho_{\mathbf{r}_1}^\sigma(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)|^2}{\rho_\sigma(\mathbf{r}_1)} \end{aligned} \quad (1.118)$$

Cette probabilité conditionnelle et celle de l'équation (1.116) sont invariantes car la densité totale et la matrice densité Hartree-Fock sont aussi invariantes par rapport aux transformations unitaires des orbitales occupées.

Toutefois si $\mathbf{r}_1 = \mathbf{r}_2$, alors la matrice denisté et l'intégrale du carré de sa magnétude sont données par les équations (1.119) et (1.120) assurant ainsi que la probabilité conditionnelle de trouver le second électron à la position de référence, \mathbf{r}_1 est nulle (voir équation (1.121)). Cette condition reflecte ainsi le principe d'exclusion de Pauli qui stipule que : "deux électrons ne peuvent jamais occuper le même état quantique".

$$\rho_{\mathbf{r}_1}^\sigma(r_1, r_1) = \rho_\sigma(r_1) \quad (1.119)$$

$$\int |\rho_{\mathbf{r}_1}^\sigma(r_1, r_2)|^2 dr_2 = \rho_\sigma(r_1) \quad (1.120)$$

$$P_{cond}^{\sigma\sigma} = 0 \quad (1.121)$$

La courbure de $P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ estimant la probabilité de trouver un electron de même spin lorque \mathbf{r}_1 tend vers \mathbf{r}_2 est mesuré par son laplacien. Le laplacien d'une fonction d'onde décrite par un ensemble de spin-orbitale ϕ_i au voisinage de l'electron est donné par :

$$\begin{aligned} \nabla^2 P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) &= D_\sigma(\mathbf{r}) \\ &= \tau_\sigma(\mathbf{r}) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma(\mathbf{r})|^2}{\rho_\sigma(\mathbf{r})} \end{aligned} \quad (1.122)$$

$$avec \tau_\sigma(\mathbf{r}) = \sum_i^\sigma |\nabla \phi_i|^2 \quad (1.123)$$

Avec τ_σ défini comme densité d'énergie cinétique positive locale des fermions du système Kohn-Sham ou HF.

A. Savin et al. [129] ont réinterprété la quantité $D_\sigma(\mathbf{r})$ en terme d'excès d'énergie cinétique locale due à la répulsion de Pauli. Ainsi,

$$D_\sigma(\mathbf{r}) = \tau_\sigma - \tau_0[\rho] \quad (1.124)$$

avec $\tau_0[\rho]$, fonctionnelle de vonWeizsäcker [130] qui décrit un système de densité identique à celui de Kohn-Sham sans répulsion de Pauli. Par cette définition, la quantité $D_\sigma(\mathbf{r})$ permet d'appréhender l'appariement électronique qui est référencé à celui d'un système modèle (gaz homogène d'électrons proposé par Becke et Edgecombe). D'après cette approximation, pour un gaz homogène la quantité $D_\sigma^0(\mathbf{r})$ s'écrit :

$$\begin{aligned} D_\sigma^0(\mathbf{r}) &= \tau_\sigma \\ &= C_f(2\rho_\sigma)^{5/3} \quad \text{avec } C_f = 2.871u.a \end{aligned} \quad (1.125)$$

A l'origine, Becke et Edgecombe ont défini la fonction de localisation électronique pour un système à couche fermée. Et pour un tel système la densité électronique s'écrit comme suit :

$$\rho(\mathbf{r}) = 2\rho_\alpha = 2\rho_\beta \quad (1.126)$$

Les quantités $D_\sigma(\mathbf{r})$ et $D_\beta(\mathbf{r})$ sont définies respectivement par :

$$\begin{cases} D_\sigma(\mathbf{r}) = \tau_\sigma(\mathbf{r}) - \frac{1}{8} \frac{|\nabla\rho_\sigma(\mathbf{r})|^2}{\rho_\sigma(\mathbf{r})} \\ D_\beta(\mathbf{r}) = \tau_\beta(\mathbf{r}) - \frac{1}{8} \frac{|\nabla\rho_\beta(\mathbf{r})|^2}{\rho_\beta(\mathbf{r})} \end{cases} \quad (1.127)$$

De ces deux équations précédentes, on définit la quantité $D_{\sigma=\beta}(\mathbf{r})$ pour une couche fermée par :

$$D_\sigma(\mathbf{r}) = \tau_\sigma(\mathbf{r}) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla\rho_\sigma(\mathbf{r})|^2}{\rho_\sigma(\mathbf{r})} \quad (1.128)$$

$$\text{avec } \tau_\sigma(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\nabla\phi_i|^2 \text{ et } D_\sigma^0(\mathbf{r}) = C_f(\rho_\sigma)^{5/3} \quad (1.129)$$

On aboutit à l'expression de la fonction de localisation électronique $\eta(\mathbf{r})$ bornée dans l'intervalle $[0, 1]$ et ayant pour expression mathématique :

$$\eta(\mathbf{r}) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_\sigma(\mathbf{r})}{D_\sigma^0(\mathbf{r})}\right)^2} \quad (1.130)$$

La valeur $\eta = 1/2$ correspond au gaz homogène d'électrons, tandis qu'une valeur proche de 1 (répulsion de Pauli minimale associée à une énergie cinétique faible) est indicatrice des régions de présence des paires ou des coeurs atomique (fort appariement). Et les faibles valeurs indiquent plutôt les régions situées entre les paires.

1.4.3 Analyse topologique de la fonction ELF

L'analyse topologique de fonctions est basée sur la théorie des systèmes dynamiques gradients. Elle a été initiée par H. Poincaré [131] et a été largement inspirée par Bader dans sa théorie AIM [11, 12, 132, 133]. L'analyse topologique a été appliquée à la fonction ELF par B. Silvi et A. Savin [16] qui ont proposé une base rigoureuse à la liaison chimique et permettant de partitionner l'espace en différents domaines que l'on appelle bassin [134]. Dans la pratique, à chacun des points d'une grille formant un maillage de l'espace défini par un système moléculaire, correspond une valeur de la densité de la fonction ELF et de leurs gradients. Les gradients η forment un champ de vecteurs qui dessinent les lignes de champ appelées trajectoires. Ces dernières convergent vers deux types de points :

- les points errants pour lesquels $\nabla\eta(r) \neq 0$,
- les points critiques pour lesquels $\nabla\eta(r) = 0$.

Il existe deux sortes de points critiques : les maxima locaux de trajectoire que l'on appelle attracteurs et les minima locaux appelés séparatrices. Si on revient à la définition de η , un attracteur correspond donc à une zone de forte probabilité d'appariement électronique. De cette façon le système moléculaire est découpé en domaines de l'espace, les bassins séparés par des séparatrices.

Deux sortes de bassins existent : les bassins de cœur contenant les noyaux et les bassins de valence [135]. Un bassin de valence est dit monosynaptique s'il est connecté à un seul cœur, c'est donc une paire libre. Un bassin de valence est dit disynaptique s'il est relié à deux cœurs, c'est donc une liaison covalente. Et ainsi de suite. L'hydrogène est une exception puisqu'il est exclusivement défini par un bassin de valence : on parle de bassin protoné (Figure 1.5).

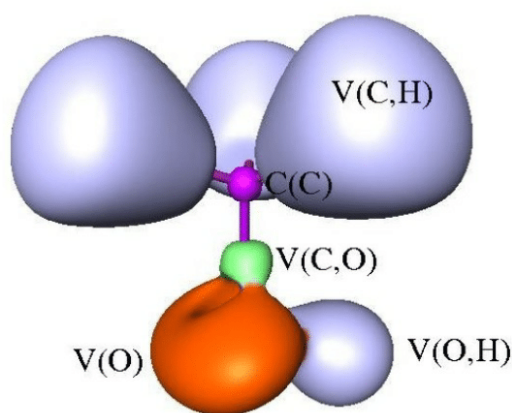


Figure 1.5: Représentation ELF du méthanol

1.4.4 Le bassin disynaptique $V(X,Y)$ et la liaison chimique

La présence ou l'absence d'un bassin di- ou polysynaptique dans une molécule est un élément fondamental puisqu'un tel bassin est un indicateur de l'existence d'une zone d'appariement entre les noyaux. Ceci correspond traditionnellement à la définition de la liaison covalente ou dative. L'absence d'un tel bassin est donc, à contrario, indicateur de liaison sans partage d'électrons (par exemple ionique).

1.4.5 Domaines de localisation

La notion de domaine introduite initialement par P. Mezey [134] est récurrente dans le formalisme topologique. En particulier le domaine de localisation définit un volume limité par une isosurface de points de la fonction ELF (η_s) où les points situés dans le domaine sont tels que $\eta > \eta_s$. Chaque domaine contient au minimum un attracteur. S'il n'en contient qu'un, le domaine est dit irréductible, sinon il est réductible. On considère généralement qu'un domaine de localisation irréductible délimité par une isosurface de la fonction ELF représente "une visualisation" du bassin correspondant. Pour identifier les domaines, un code couleur est assigné à chaque point de la fonction ELF suivant le bassin auquel ce point est attribué.

1.4.6 Propriétés topologiques de liaison issues de la fonction ELF

Pour finir cette présentation de l'analyse topologique de la fonction ELF, nous proposons de détailler les quantités reliées à l'analyse de population de la fonction ELF [136]

1.4.6.1 Population moyenne d'un bassin

La population moyenne d'un bassin \bar{N} s'obtient en intégrant la densité électronique dans le volume du bassin Ω [137] .

$$\bar{N} = \int_{\Omega} \rho(r) dr = \bar{N}^{\alpha} + \bar{N}^{\beta} \quad (1.131)$$

où les quantités \bar{N}^{α} et \bar{N}^{β} sont respectivement les contributions de spin α et β à la population moyenne.

1.4.6.2 Variance

La variance σ_{Ω}^2 d'un bassin [136, 138] représente l'incertitude sur la population de celui-ci, c'est à dire la fluctuation de population avec les autres bassins du système. Elle est définie par

la formule classique :

$$\sigma_{\Omega}^2 = \langle \bar{N}^2 \rangle_{\Omega} - \bar{N}_{\Omega}^2 \quad (1.132)$$

1.4.6.3 Fluctuation Relative.

La fluctuation relative λ_{Ω} d'un bassin est reliée à la délocalisation des populations des bassins entre eux [136, 138]. Elle est définie par :

$$\lambda_{\Omega} = \frac{\sigma_{\Omega}^2}{\bar{N}_{\Omega}^2} \quad (1.133)$$

λ_{Ω} est comprise entre 0 et 1. Et une valeur proche de 0 indique une excellente localisation des électrons dans le bassin.

Chapitre 2

Méthodes et outils informatiques

La chimie computationnelle appelée aussi chimie numérique est une nouvelle discipline qui permet de prévoir, d'analyser la structure et la réactivité chimique des molécules ou des systèmes de molécules au moyen de programmes informatiques. De nos jours grâce au développement de l'informatique avec les techniques de calcul plus sophistiquées, la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie. Le but étant d'obtenir par les calculs, des résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience comme par exemple les propriétés de l'état de transition

Dans ce chapitre nous présenterons les différentes théories utilisées dans cette thèse, les programmes et logiciels ainsi que la plateforme de calcul, le protocole de calcul et les méthodes computationnelles.

2.1 Méthodes

2.1.1 La théorie des catastrophes

2.1.1.1 Définition

La théorie des catastrophes est une méthode mathématique développée dans les années 1960 par René Thom dans son livre intitulé *Stabilité Structurale et Morphogénèse* paru en 1972 [139]. Dans le domaine de la topologie différentielle, elle est une branche de la théorie des bifurcations qui a pour but de construire le modèle dynamique continu le plus simple pouvant engendrer une morphologie, donnée empiriquement, ou un ensemble de phénomènes discontinus. Plus précisément, il s'agit d'étudier qualitativement comment les solutions d'équations dépendent

du nombre de paramètres qu'elles contiennent. Le terme "catastrophe" désigne le lieu où une fonction change brusquement de forme.

2.1.1.2 Théorème de la classification

Il existe sept formes de catastrophes possibles pour toutes les équations donnant, en fonction d'un certain nombre n de paramètres d'entrée, la valeur du potentiel V d'un système, si le nombre n de ces paramètres ne dépasse pas quatre. Chacune d'elles a reçu un nom en rapport avec sa forme.

Pour un paramètre (u) en entrée et une variable (x) en sortie, on a la catastrophe de type pli correspondant à la création de deux points critiques de différente parité. Concrètement elle transforme un point errant (point non critique) en deux points critiques de parité différente [140]. Elle est définie par le potentiel :

$$V = x^3 + ux \quad (2.1)$$

Où x représente la direction du vecteur Eigen correspondant à la Eigen valeur de la matrice Hessienne, et u le paramètre de contrôle de l'espace gouvernant la discontinuité. Pour $u > 0$, la première dérivée est positive pour tout x , et la catastrophe a lieu pour $u = 0$. Pour $u < 0$, la première et la seconde dérivée sont égales à zéro et deux points critiques sont localisés à $x = u/3$.

Pour deux paramètres (u et v) en entrée et une variable (x) en sortie, on a la catastrophe de type fonce qui transforme un point critique en trois dont deux ont la même parité et le troisième en parité opposée [140]. Elle peut être observée dans le processus de formation/rupture de liaison covalente. Le potentiel est donné :

$$V = \frac{1}{4}x^4 + \frac{1}{2}ux^2 + vx \quad (2.2)$$

Les points où la dérivée est nulle correspondent aux points critiques.

Pour trois paramètres (u , v et w) en entrée et une variable (x) en sortie, on définit la catastrophe de type queue d'aronde ayant pour potentiel :

$$V = x^5 + ux^3 + vx^2 + wx \quad (2.3)$$

Pour trois paramètres (u , v et w) en entrée et deux variables (x et y) en sortie, nous avons deux types de catastrophes ombilic hyperbolique (la vague) et elliptique (le poil) données respectivement par les équations suivantes :

$$V = x^3 + y^3 + uxy + vx + wy \quad (2.4)$$

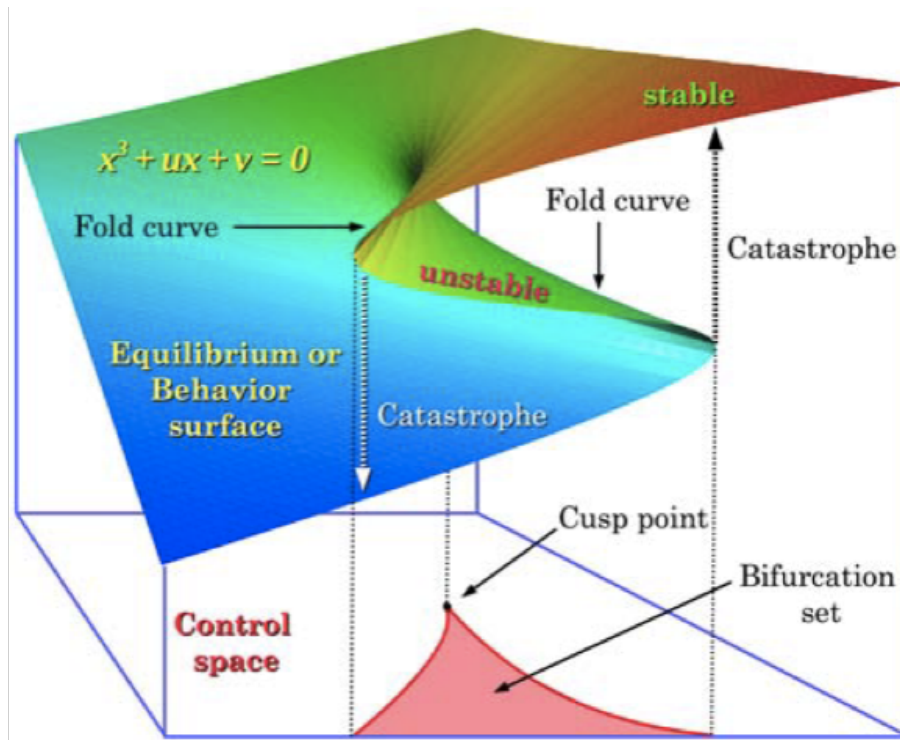


Figure 2.1: Représentation des catastrophes de type Fold et Cusp.

$$V = \frac{1}{3}x^3 - xy^2 + u(x^2 + y^2) + vx + wy \quad (2.5)$$

Pour quatre paramètres (u , v , w et t) en entrée, on a la catastrophe de type le papillon ayant une seule variable (x) en sortie et définie par :

$$V = x^6 + ux^4 + vx^3y + wx^2 + ty \quad (2.6)$$

Et de type ombilic parabolique (le champignon) pour deux variables (x et y) en sortie, le potentiel est défini par :

$$V = x^2y + y^4 + ux^2y + vy^2 + wx + ty \quad (2.7)$$

Avec cinq paramètres, il existe quatre formes de catastrophes supplémentaires ; ainsi, avec au plus cinq paramètres, il n'existe que onze formes de catastrophes distinctes. Quand il y a six paramètres ou plus, la classification des catastrophes devient infinie : des « modules » apparaissent. Toutefois seules les catastrophes de type pli, fronce et ombilic elliptique sont reconnues pour la décrire les réactions chimiques [14, 125].

2.1.2 La théorie d'évolution de la liaison (BET)

La théorie d'évolution de la liaison (BET) est une méthodologie développée par Krokidis et al. [14] consistant à utiliser la théorie de catastrophe (CT) de Thom pour étudier l'évolution

des topologies ELF le long du mécanisme réactionnel d'une réaction. La BET permet de classer les processus chimiques élémentaires en fonction de la variation de l'ordre synaptique ou du nombre morphique d'au moins d'un bassin. Les fondements mathématiques, ainsi que plusieurs cas où la BET a été appliquée avec succès, ont été révisés de manière exhaustive ces dernières années. Dans la conception de la BET, une réaction chimique est partitionnée en domaines de stabilité structurelle et séparée par des catastrophes [14]. Dans cette définition, un domaine de stabilité structurelle est un domaine où la structure moléculaire est constante tandis qu'une catastrophe illustre un changement au sein de la moléculaire qui peut être une rupture/formation de liaison. Et le passage d'un domaine à un autre se traduit par une catastrophe. Étant donné que le comportement topologique du champ gradient ELF peut être étudié dans la théorie des catastrophes (CT) [139], BET permet de trouver une relation directe entre la topologie ELF et l'évolution des processus de rupture/formation de liaison, des réarrangements de paires d'électrons le long d'une réaction chimique donnée.

Selon le modèle mathématique, un processus chimique correspond aux nombres et types de changements des points critiques des systèmes dynamiques se produisant lorsque les paramètres de l'espace de contrôle évoluent à partir du sous-ensemble initial des réactifs vers le sous-ensemble final des produits. Puisque les points critiques obéissent toujours à la formule de Poincaré-Hopf [131], ces derniers semblent être une forte contrainte régissant les mécanismes chimiques. L'espace de contrôle peut être considéré comme l'union de sous-ensembles dans lesquels tous les points critiques restent hyperboliques et les domaines de stabilité structurelle correspondant à des structures chimiques données.

2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité, DFT conceptuelle

La DFT conceptuelle parallèlement à la DFT fondamentale s'est développée vers la fin des années 1960. La tâche principale consiste de donner un cadre théorique précis à des concepts mal définis caractérisant la réactivité chimique. Sous l'appellation de G.R Parr [141], la DFT conceptuelle constitue une source fiable et fructueuse des concepts chimiques à savoir : le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité, la dureté chimique...etc.

2.1.3.1 Potentiel chimique électronique

D'après Parr, le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ [142] et donné par l'équation (2.8).

$$\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_V = \mu \quad (2.8)$$

2.1.3.2 Dureté globale et mollesse globale

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

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (2.9)$$

Où μ , $\rho(r)$ et $V(r)$ étant respectivement le potentiel chimique, la densité électronique et le potentiel externe du système. Les quantités μ , ρ peuvent être considérées respectivement comme la fonction de réponse aux perturbations dN et $\delta V(r)$. La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté globale η du système [143].

$$2\eta = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right) V(r) = \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} = \frac{1}{S} \quad (2.10)$$

S étant la mollesse globale du système. Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (2.11)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (2.12)$$

I et A sont respectivement le potentiel de la première ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Remarque : Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculées à partir des énergies des orbitales frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} comme suit :

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (2.13)$$

$$\eta = \varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO} \quad (2.14)$$

2.1.3.3 Indice d'électrophilicité globale

L'indice d'électrophilicité noté, ω est lié au potentiel chimique η par la relation suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.15)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire. On note que cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions Diels-Alder et les réactions 32 CAs [144–146]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène/diènophile) ou (dipôle/dipolarophile) et la faisabilité de cycloaddition a été trouvée [147].

2.1.3.4 Indice de nucléophilie globale

En 2008, Domingo et al. ont proposé l'indice de nucléophilie basé sur les énergies (ε_{HOMO}) d'une classe de molécules organiques. Cet indice de nucléophilie (N) empirique est défini comme suit.

$$N = \varepsilon_{HOMO}(Nu) - \varepsilon_{HOMO}(TCE) \quad (2.16)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencié par rapport à la molécule tétracyanoéthylène (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le cadre des cycloadditions polaires de Diels-Alder [148].

2.1.3.5 Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Les indices de Parr

Domingo a proposé de nouveaux indices de réactivité, appelée fonction de Parr d'électrophilicité P^+ , et de nucléophilicité P^- découlant de la distribution de la densité de spin [149, 150].

$$P^-(r) \approx \rho_s^{rc}(r) \quad \text{attaque nucléophile} \quad (2.17)$$

$$P^+(r) \approx \rho_s^{ra}(r) \quad \text{attaque électrophile} \quad (2.18)$$

Où $\rho_s^{rc}(r)$ et $\rho_s^{ra}(r)$ sont respectivement la densité de spin du radical cationique et anionique. Toutefois les densités de spin (ASD) condensées aux différents atomes des radicaux cationiques et anioniques nous donnent les différents indices locaux de la réactivité à savoir : fonction de Parr d'électrophilicité, P^+ et de nucléophilicité P^- .

Ainsi avec ces nouvelles fonctions de Parr, Domingo a redéfini l'électrophilie locale, ω_k et la nucléophilie locale, N_k .

Electrophilie et Nucléophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [149, 150] et défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et la fonction de Parr d'électrophilicité P^+ :

$$\omega_k = \omega P_k^+ \quad (2.19)$$

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k [149, 150] défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et la fonction de Parr de nucléophilicité P^- .

$$N_k = N P_k^- \quad (2.20)$$

2.2 Outils informatiques

2.2.1 Gaussian

Le logiciel de calcul Gaussian (version 3.0, 09 et 16) étant le logiciel le plus populaire de l'heure, est celui que nous avons choisi pour nos calculs (en particulier les versions Gaussian 09 et 16). Il contient plusieurs informations parmi lesquelles le type de calcul à effectuer (optimisation, énergie, fréquences, IRC etc.), les méthodes de calcul (HF, DFT, MP2 etc.), la charge et le spin de la molécule, les bases de calcul (STO-3G, 3-21G, 6-31G etc.), la polarisation (d,p etc.), les fonctions diffuses (+, ++) etc. Il enregistre les informations entrées sous forme de fichier d'entrée appelé « input » et régénère après calcul les résultats sous forme de fichier de sortie appelé « output ».

2.2.2 TopMod package 09

Le programme TopMod a été développé en France au Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université de Pierre-Marie Curie par l'équipe menée par Bernard Silvi [14]. Il permet de calculer la densité, le Laplacien de la densité et la fonction ELF sur une grille tridimensionnelle, l'assignation des bassins et le calcul des populations électroniques de ces derniers ainsi que de leur variance. Il utilise les fonctions d'onde de type wfn générés en fichier output grâce au programme Gaussian ou Gamess. Les modules de ce programme Topmod sont écrits en langage FORTAN 90 afin de permettre l'allocation à la mémoire dynamique. Afin d'effectuer un calcul ELF, trois sous programmes doivent être exécutés dans l'ordre suivant :

- Top_Grid 09 : calcul des fonctions locales (densité, Laplacien de la densité et fonction ELF) à partir d'un calcul gaussien (option out=wfn). Il permet de définir le choix de la taille et du pas de la grille. A la sortie, les fichiers contiennent la fonction locale calculée sur la grille, titrewfn_rho.sbf (densité), titrewfn_lap.sbf (Laplacien de la densité), titrewfn_elf.sbf (fonction de localisation électronique).
- Top_Bas 09 : séparation des bassins par parcours du gradient de la fonction locale. A la sortie, les fichiers contiennent les numéros des bassins de la densité (titrewfn_rbas.sbf) et de la fonction ELF (titrewfn_ebas.sbf).
- Top_Pop 09 : calcul des populations, fluctuations (etc ...) des bassins. Sortie des résultats à l'écran

2.2.2.1 Installation du programme TopMod 09

Le programme Topmod 09 nécessite une compilation avant toute installation et les étapes d'installations sont les suivantes.

- extraire les fichiers de l'archive topmod 09.tar (tarxvf topmod09.tar),
- editer le fichier Makefile et remplacer ifort par votre compilateur Fortran et ensuite affecter à DEST le nom de votre répertoire de fichiers exécutables,
- compilation via make all,
- copie des fichiers exécutables dans le répertoire DEST (sous root éventuellement) via make install,
- make clean.

2.2.2.2 Les démarches pour un calcul ELF

Le calcul des fonctions ELF via le logiciel Topmod requiert les étapes suivantes :

- dans un premier temps, il faut créer un fichier nommé WFN grâce avec le logiciel Gaussian, contenant la fonction d'onde du système exprimées en termes de spineurs α et β chacun avec une partie réelle et imaginaire,
- le programme Top_grid 09 prend en entrée le fichier WFN, en sortie trois fichiers sont générés à savoir : un fichier contenant les valeurs d'ELF, le second celles de la densité ρ et le dernier le laplacien $\nabla^2\rho$ pour chaque point de la grille,
- le module Top_bas 09 qui requiert en entrée les fichiers issus du Top_grid 09, crée en sortie un fichier qui contient le code d'attribution des différents points de grille à chaque bassin déterminé, et un fichier qui contient le code d'attribution des différents points de grille à

- chaque type de bassin déterminé, c'est-à-dire protoné, monosynaptique, disynaptique,
- le module Top_pop 09 effectue le calcul des populations des bassins et des moments électrostatiques.
- pour la recherche des points critiques, le programme search_so est utilisé car il permet entre autre d'obtenir la liste des points critiques trouvés, leur nature, et les trois valeurs propres de la matrice Hessienne.

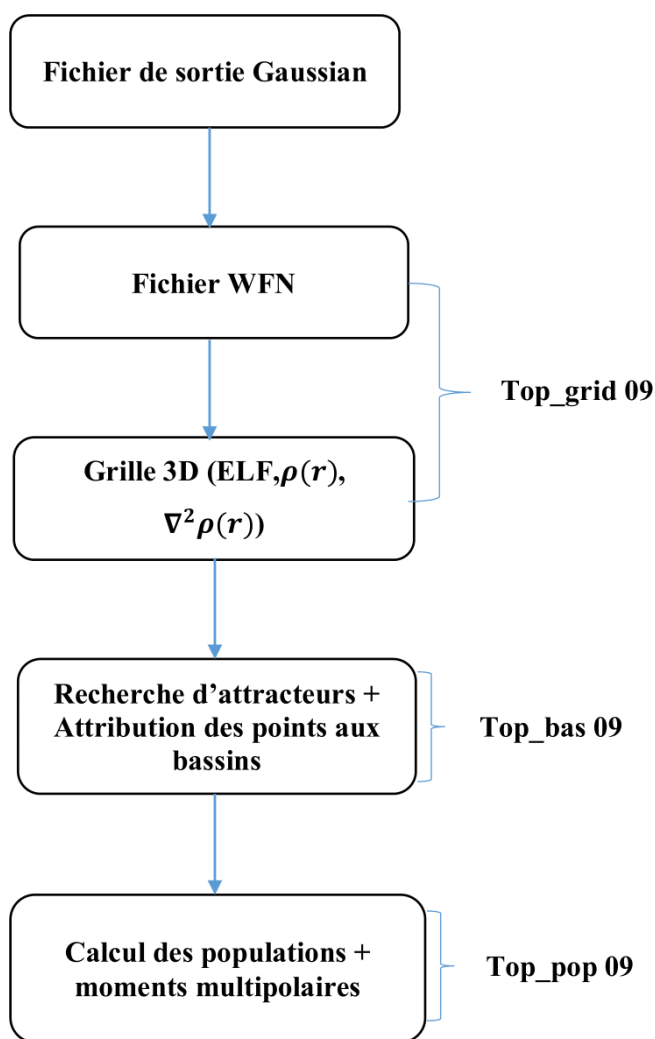


Figure 2.2: Organisation des modules Topmod 09.

2.2.3 GaussView

Le logiciel de calcul Gaussian et le logiciel de graphisme Gaussview [151] sont développés par la même firme à savoir Gaussian, Inc. et fonctionnent de concert. Ainsi, on peut lancer un calcul dans Gaussian à partir de la fenêtre Gaussview, ce que nous avons effectivement eu à faire pour certains de nos calculs. Ainsi, après avoir dessiné une molécule avec le logiciel Gaussview, la fenêtre de commande permet de faire en sorte que le logiciel Gaussian prenne immédiatement

le relais pour effectuer le calcul désigné. Cette fenêtre de lancement de calcul se présente ainsi qu'il suit :

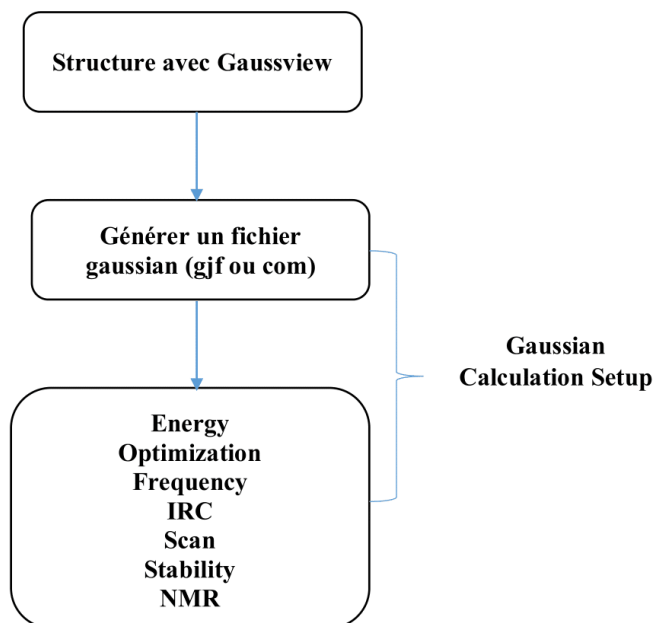


Figure 2.3: Les étapes de lancement d'un calcul Gaussian.

2.2.4 Drawmol

DrawMol (Figure 2.4) est une interface graphique développée à l'Université de Namur par Vincent Liège [152].

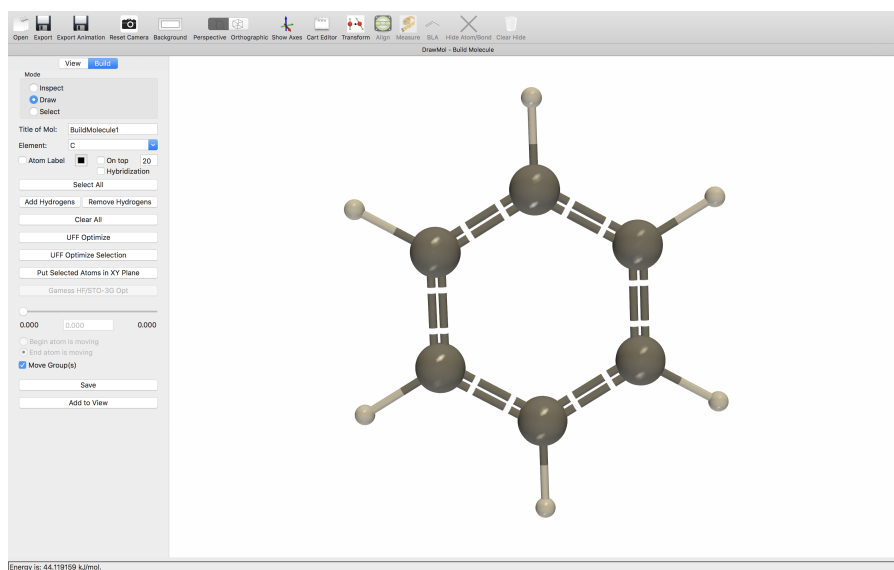


Figure 2.4: Interface de Drawmol

Il permet de construire et de visualiser les structures moléculaires et est exclusivement disponible sur Mac App Store. L'interface DrawMol est divisée en deux parties :

- un cadre vide (à droite) permettant de construire les molécules,
- deux onglets (à gauche); onglet "Construire", sélectionné au démarrage de Drawmol, permet de construire des structures moléculaires. Tandis que l'onglet "Affichage", activé automatiquement lors de l'ouverture d'un fichier, offre différentes options pour visualiser les structures moléculaires (issues des extensions XYZ, MDL molfile, Gaussian.log, Gaussian.fchk, Gamess.log, Dalton.out, Molpro.out.) ainsi que les propriétés moléculaires telles que le moment dipolaire, les orbitales moléculaires, les modes normaux de vibration, les isosurfaces ELF, ...etc.

2.2.5 DrawProfile

Tout comme Drawmol, Drawprofile (Figure 2.5) est une interface graphique puissante permettant de visualiser, générer et tracer des spectres. Cette application est exclusivement disponible sur Mac App Store [153].

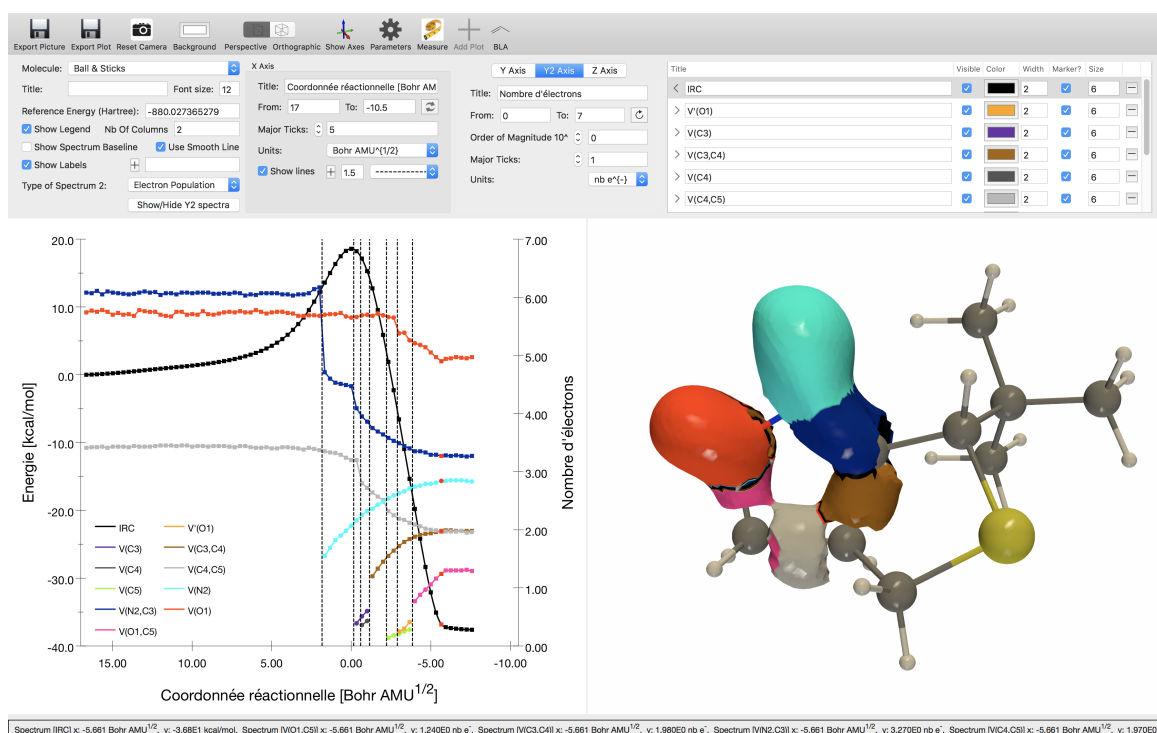


Figure 2.5: Interface de DrawProfile.

DrawProfile a les fonctionnalités suivantes :

- construction de la courbe énergétique en fonction des étapes d'optimisation géométrique,
- scan d'énergie en 1D et 2D,
- tracer l'énergie relative par rapport à une valeur de référence donnée.
- construction du profil énergétique en fonction de la coordonnée réactionnelle,

- visualisation des populations électroniques des bassins ELF le long de la coordonnée réactionnelle (Figure 2.5),
- construction la courbe de variation de distance, angle dièdre en fonction de la coordonnée de réaction.

2.2.6 Le programme TopModAnalysis.py

TopModAnalysis.py est un script codé en python et permettant de lancer en automatique un calcul TopMod. Ce programme développé à l'Université de Namur et permettant de lancer les calculs ELF via un job array (plusieurs fichiers de façon simultanée). Toutefois, lors de l'exécution du calcul on doit tenir compte du rayon et du pas de la grille qui sont respectivement de 5 et 0.1 bohr par défaut (figure 2.6).

```
[09:14:02]aiadjier@hercules:~/bin$ TopModAnalysis.py -h
Usage: TopModAnalysis.py [options] list_of_wfn_files

Options:
  -h, --help                show this help message and exit
  -p PATH, --path=PATH      Path to the bin directory where topmod09 is installed
  --padding=PADDING        Padding space (Bohr) in all directions around the
                           bounding box of the molecule to create the box.
                           Default: 5.0
  -s STEP, --step=STEP      Step size (Bohr) for the grid. Default: 0.1
  -t TYPE, --type=TYPE      Type of function elf or rho. Default: elf
  -a ACCURACY, --accuracy=ACCURACY
                           bas09 accuracy: 0: very high, 1: high, 2: medium.
                           Default: 1 (high)
  --threshold=THRESHOLD    pop09 integration threshold 10^-val. Default: 7

[09:14:37]aiadjier@hercules:~/bin$
```

Figure 2.6: Interface du programme TopModAnalysis.

2.2.7 Le programme AnalyzeTopModPopulation.py

Tout comme TopModAnalysis.py, AnalyzeTopModPopulation.py est un script codé en python permettant de regrouper les populations des bassins atomiques en fonction des points de l'IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) en un fichier avec une extension csv. Il a été développé pour faciliter le depouillement de l'analyse BET. L'interface de ce script est donné par la figure suivante :


```

[12:03:33]aiadjieu@hercules:~/PCCP/MP2/11/pop$ AnalyzeTopModPopulations.py -h
Usage: AnalyzeTopModPopulations.py [options] list_of_pop_files

Options:
  -h, --help            show this help message and exit
  -o OUTPUTFILE, --outputfile=OUTPUTFILE
                        Basename for the csv outputfile. Default: standard
                        output
  --threshold1=THRESHOLDPOP
                        Threshold on population difference. Default: 0.3 e
  --threshold2=THRESHOLDVOL
                        Threshold on volume difference. Default: 5.0 Bohr^3
  --threshold3=THRESHOLDDIST
                        Threshold on the distance between attractor
                        coordinates. Default: 0.1 Ang
  -s SEPARATOR, --separator=SEPARATOR
                        Separator for csv fields. Default: ';'
[12:04:57]aiadjieu@hercules:~/PCCP/MP2/11/pop$ █

```

Figure 2.7: Interface du programme AnalyzeTopModPopulation.py.

2.3 La plateforme de calcul

Tout débuta avec un ordinateur portable de marque HP (I5, 12RAM et 2,0Hz) dont les premières optimisations ont été effectués via ce dernier. Les calculs ont été également effectués sur la plateforme de calcul intensif du Consortium CECI (situé dans la région Wallonne en Belgique) qui regroupe toutes les universités francophones de la Wallonie. L'objectif de ce consortium est de fournir aux chercheurs un accès à des équipements informatiques puissants (clusters). Cette plateforme comporte 7 clusters (**Hercules**, **NIC4**, **Dragon1**, **Hmem**, **Zenobe**, **Vega**, **Lemaitre2** et **Lemaitre3**) installés et gérés localement sur les différents sites des universités participant au consortium, mais toutefois accessibles à tous les chercheurs des autres universités membres. Un identifiant (**aiadjieu@hercules** sur hercules par exemple) et un mot de passe unique est utilisés pour accéder à tous les clusters via SSH suivi du mon du cluster à accéder. Pour la réalisation de mon travail, les clusters suivants ont été utilisés pour les calculs.

2.3.1 Le cluster Hercules

Hébergé à l'Université de Namur, le cluster Hercules (Figure 2.8) est constitué de 900 cœurs répartis sur 65 nœuds de calcul. Il comprend principalement 32 nœuds de type Intel Sandy Bridge, chacun avec deux processeurs E5-2660 (8 cœurs, 2,2 GHz et 64 ou 128 Go de RAM) et 32 autres nœuds de calcul de type Intel Westmere avec deux processeurs X5650 à 6 cœurs 2,66 GHz et 36 Go, 72 Go (5 nœuds) ou 24 Go (5 nœuds) de RAM. Tous les nœuds sont interconnectés par un réseau Gigabit Ethernet et ont accès à trois systèmes de fichiers NFS

pour une capacité totale de 98 To. La maintenance est assurée par Frédéric Wautelet et l'accès dans le terminal se fait via la commande `ssh hercules`. La durée d'un calcul est de 63 jours et le maximum de job par utilisateur est de 48.

L'utilisateur dispose d'un espace de stockage de 200GB pour les calculs et l'accès à ce cluster se fait via la commande **ssh hercules**.

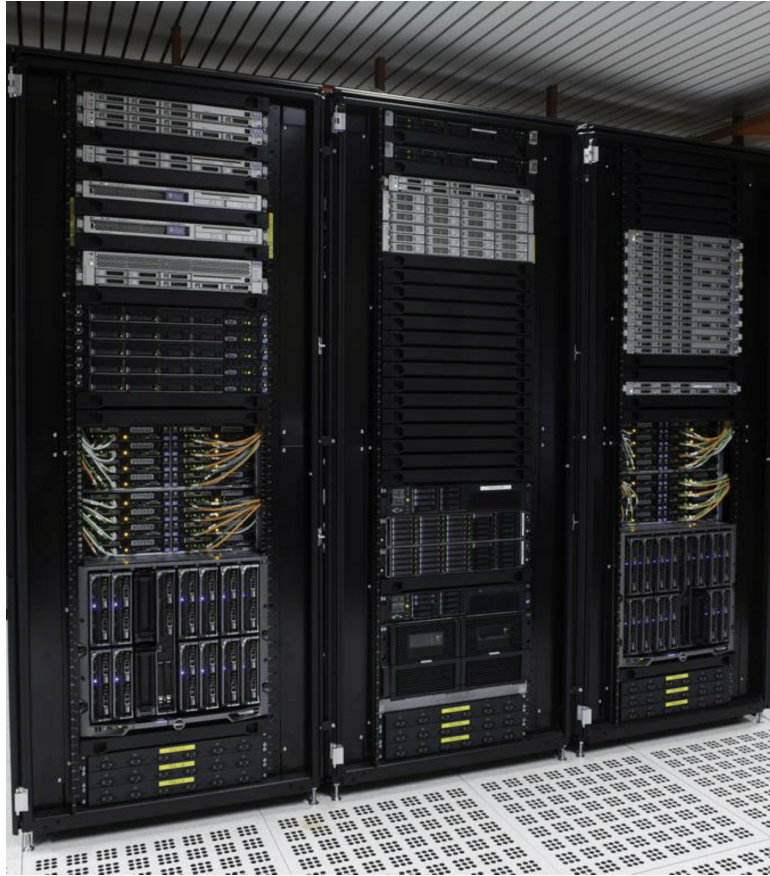


Figure 2.8: Cluster Hercules, Université de Namur, Belgique.

2.3.2 Le cluster NIC4

Localisé à l'Université de Liège, le cluster NIC4 est composé de 128 nœuds de calculs avec deux processeurs de marque Intel E5-2650 (8 coeurs chacun) d'une fréquence de 2.0 GHz et 64 GB de RAM (4 GB/core), tous interconnectés avec un réseau QDR Infiniband. Le temps de séjour d'un job est de 3 jours, toutefois l'utilisateur bénéficie d'une grande mémoire pour les jobs (soit 8Go/CPU) et un nombre de CPU élevé (4 au minimum)



Figure 2.9: Clsuter NIC4, Université Liège, Belgique

2.3.3 Le cluster Dragon1

Le cluster Dragon1 (Figure 2.10) est localisé à l'Université de Mons, et la maintenance est assurée par Sébastien Kozlowskyj.



Figure 2.10: Clsuter Dragon1, Université de Mons, Belgique

Ce cluster est constitué de 26 nœuds de calucl avec chacun deux processeurs (8 cœurs, 2.6 GHz de fréquence et 128 GB de RAM) de marque Intel Sandy Bridge (E5-2670). Les nœuds

de calcul sont interconnectés entre eux via un réseau Ethernet gigabit. En plus des nœuds précédents, deux nœuds supplémentaires disposant de deux GPU haut de gamme NVIDIA Tesla 2175 (448 cœurs, 6 Go GDDR5 et 515Gflops) y sont présents sur Dragon.

L'utilisateur dispose d'un répertoire de stockage de 21 Go, de 40 jobs au maximum et d'un temps de 51 jours de séjour pour les calculs.

2.3.4 Le cluster Hmem

Le Cluster HMEM (Université catholique de Louvain, Figure 2.11) a les caractéristiques suivantes :

- 17 nœuds de calcul à 48 cœurs (quatre processeurs de type AMD Opteron 6174 à 12 cœurs avec une fréquence de 2,2 GHz),
- 2 nœuds ayant une mémoire de 512 Go de RAM,
- 7 autres nœuds de 256 et 128 Go de RAM.

Tous ces nœuds sont interconnectés avec un réseau QDR Infiniband rapide et disposant d'un espace disque de stockage 1,7 To ayant une configuration RAID. Tous les disques locaux sont en outre rassemblés dans un système de fichiers global Fraunhofer (FHGFS) de 31 To.

Chaque utilisateur dispose d'un stockage (répertoire de calcul) de 50GB, avec un nombre maximum de 40 jobs. La durée d'un job est de 15 jours au maximum.



Figure 2.11: Cluster Hmem, Université Louvain-la-Neuve, Belgique

2.4 Protocole de calcul

2.4.1 Optimisation

On commence par dessiner avec Gaussview ou Drawmol la structure du réactif et du produit de la réaction étudiée. Les géométries de ces systèmes sont ensuite optimisées avec le logiciel Gaussian [154, 155]. Pour la détermination des états de transition, la méthode Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton (STQ) [156] est employée. Cette dernière se subdivise en trois familles à savoir :

- TS berny qui consiste à chercher une structure proche de l'état de transition et de procéder à une optimisation de cette structure avec la commande `opt=(Calcfc, TS, Noeigentest)`,
- QST2 consistant à déterminer l'état de transition à partir des structures de réactifs et produits via la commande `opt=(Calcfc, QST2)`,
- QST3 qui est l'association de méthodes TS berny et QST2.

2.4.2 Calcul des descripteurs et indices de la réactivité

Une fois ayant obtenu la géométrie optimisée des différents réactifs, on procède à la visualisation de cette dernière avec le programme GaussView [151] dans le but d'extraire les énergies des orbitales HOMO et LUMO (valeurs coloriées en jaune). A partir de ces énergies orbitales, on procède au calcul des descripteurs de la réactivité comme suit (voir section DFT conceptuelle) :

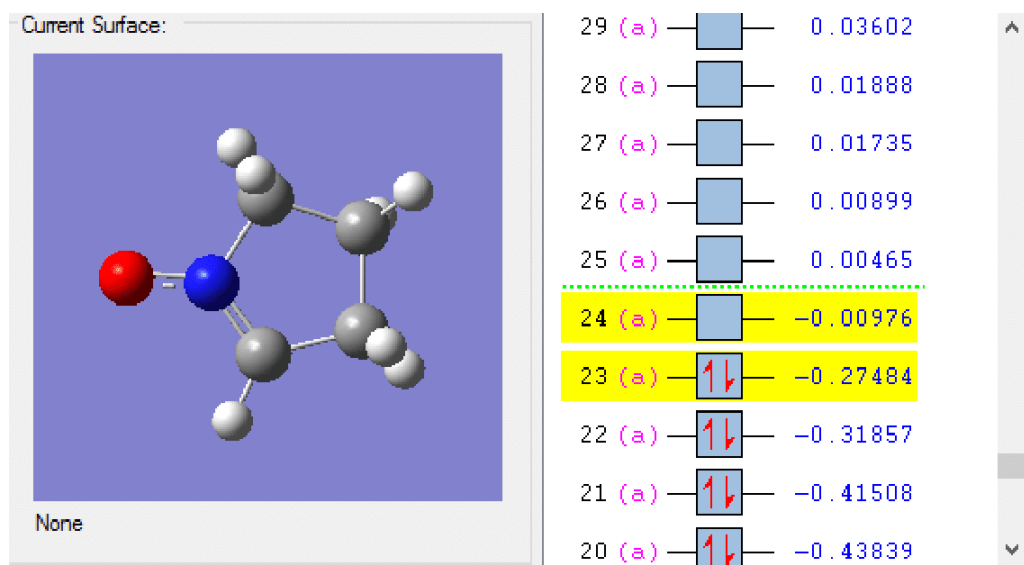


Figure 2.12: Énergies orbitales HOMO et LUMO de la nitron (pyroline-1-oxyde).

Pour le calcul des fonctions de Parr des réactifs, les étapes sont les suivantes :

- à partir de la Z-matrice de la molécule neutre optimisée, on effectue un calcul single point des coefficients de Parr de l'électrophilie en attribuant la charge $|-1|$ et la multiplicité 2 à la molécule (radical cationique),
- pour les coefficients de nucléophilie, on répète le même processus en attribuant la charge $|+1|$ et la multiplicité 2 à la molécule (radical anionique),
- une fois le calcul terminé, on parcourt le fichier.log (résultat) afin de retrouver la notation "Mulliken atomic spin densities".

Pour la nitroène (pyroline-1-oxyde), les inputs pour le calcul des indices de nucléophilie (P_k^-) et de d'électrophilie (P_k^+) sont donnés dans la figure 2.13.

# UM062X/6-311++g(d,p)		# UM062X/6-311++g(d,p)	
Charge = +1 Multiplicity = 2		Charge = -1 Multiplicity = 2	
C	-0.03079 1.16358 0.14189	C	-0.03079 1.16358 0.14189
C	1.3949 0.72205 -0.17511	C	1.3949 0.72205 -0.17511
C	1.38484 -0.79837 0.1036	C	1.38484 -0.79837 0.1036
C	-0.06532 -1.13885 -0.03422	C	-0.06532 -1.13885 -0.03422
N	-0.82671 -0.08869 -0.00889	N	-0.82671 -0.08869 -0.00889
O	-2.08256 -0.01566 -0.04938	O	-2.08256 -0.01566 -0.04938
H	-0.17701 1.49947 1.17045	H	-0.17701 1.49947 1.17045
H	-0.45734 1.8994 -0.53696	H	-0.45734 1.8994 -0.53696
H	1.6079 0.89687 -1.23056	H	1.6079 0.89687 -1.23056
H	2.13951 1.25383 0.41535	H	2.13951 1.25383 0.41535
H	2.01425 -1.35272 -0.59456	H	2.01425 -1.35272 -0.59456
H	1.7426 -1.02669 1.11414	H	1.7426 -1.02669 1.11414
H	-0.52417 -2.11447 -0.09749	H	-0.52417 -2.11447 -0.09749

Figure 2.13: Inputs pour le calcul des indices de Parr de la réactivité.

Mulliken spin densities		Mulliken spin densities	
1		1	
1 C	-0.006868	1 C	-1.057142
2 C	0.018539	2 C	-0.329179
3 C	-0.043209	3 C	-1.193634
4 C	0.401878	4 C	-0.087629
5 N	-0.126360	5 N	0.174288
6 O	0.711624	6 O	0.043829
7 H	0.002885	7 H	0.315112
8 H	0.000404	8 H	0.329523
9 H	-0.001913	9 H	0.436886
10 H	0.000492	10 H	0.689960
11 H	0.021783	11 H	0.758418
12 H	0.034644	12 H	0.475662
13 H	-0.013898	13 H	0.443906
Sum of spin densities = 1.00000		Sum of spin densities = 1.00000	

Figure 2.14: Les densités atomiques de spin issus du calcul des indices de Parr.

A partir de la figure 2.14, la grande valeur de 0,711 correspond au centre le plus nucléophile au sein de la nitrone tandis que celle de 0,758 au centre le plus électrophile au sein de la même molécule.

2.4.3 Détermination de la fonction ELF

A partir de la géométrie optimisée d'une molécule ou du calcul de IRC (pour l'étude BET), on génère de nouvelles inputs dans le but de déterminer la fonction d'onde (WFN) de cette molécule ou point de l'IRC. Un input pour un calcul WFN se présente comme suit (Figure 2.15) :

```
%chk=TS1T_00048.chk
%mem=900MB
#P wB97XD/6-311++G** scf=(qc,maxcycle=500) guess=mix NoSymm stable=opt out=wfn

TS1T.log

O 1
C 3.2307877174 -0.9164322935 0.5342362500
C 2.0336427174 -1.4723922935 0.6657342500
C 1.1254617174 -1.8292972935 -0.4780227500
C -0.5916822826 -0.1213262935 -0.6363687500
C -1.9159662826 0.2364117065 0.0817312500
C -2.3136722826 1.6709837065 -0.2807717500
C -2.9976842826 -0.7349732935 -0.4051987500
C 0.4678217174 0.8806627065 -0.3874337500
N 1.4143907174 1.5401867065 -0.3375357500
O 2.4049627174 2.2180137065 -0.2484107500
H 1.0677077174 -2.9166312935 -0.5795237500
H 1.5050347174 -1.4252072935 -1.4256707500
H -3.1649962826 -0.6286732935 -1.4819647500
H -3.9432802826 -0.5248022935 0.1021072500
H -2.7200262826 -1.7703532935 -0.2002367500
H -1.5936652826 2.3994627065 0.1018512500
H -3.2889932826 1.9032097065 0.1547292500
H -2.3925222826 1.8047107065 -1.3646897500
H -0.7690522826 -0.1080082935 -1.7238437500
H 3.8555657174 -0.7059612935 1.3944942500
H 3.6262777174 -0.6336302935 -0.4373417500
H 1.6487687174 -1.7251622935 1.6514502500
O -0.2162062826 -1.4202682935 -0.2412547500
C -1.7328032826 0.1078687065 1.5975002500
H -0.9336422826 0.7634737065 1.9575182500
H -2.6566572826 0.3934757065 2.1080642500
H -1.4867382826 -0.9182052935 1.8746932500

TS1T_00048.wfn
```

Figure 2.15: Input pour un calcul de la fonction d'onde.

Une fois générée, la fonction WFN de la molécule à chaque point de l'IRC, on procède au calcul des populations ELF via le programme TopModAnalysis.py en précisant le pas et le rayon (0,05-0,2 bohr) de la grille d'intégration.

2.4.4 Méthodes computationnelles

Pour la réaction 32CA entre la pyrroline-1-oxyde et l'éthyle acrylate, les optimisations des structures ont été effectuées à l'aide du Gaussian 03 [157] et 09 [155]. Les paramètres géométriques des réactifs, états de transition et produits ont été optimisés avec plusieurs fonctionnelles et bases, de la méthode AM1 (Austin Method 1) à ω B97X-D/cc-pVTZ. Les états de transition ont été confirmés par l'analyse de la fréquence vibrationnelle et caractérisés aussi par l'existence d'un seul mode vibrationnel imaginaire (une seule fréquence négative). L'IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) a été tracé afin de vérifier l'inter connectivité entre l'état de transition et les deux minima (réactifs et produits). Pour l'analyse topologique BET, les fonctions d'onde ont été obtenues à chaque point des courbes IRC issues des méthodes de calcul B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p). L'analyse ELF a été réalisée avec le programme TopMod 09 [14] en considérant un cube de 0,05 bohr et la visualisation s'est faite avec Gaussview.

Quant à la réaction IM32CA des nitrones cycliques, la fonctionnelle MPWB1K [158] et la base 6-311G(d) ont été utilisées pour les optimisations. La prise en compte des effets du solvant (benzene) a été réalisée avec le modèle PCM (polarizable continuum model) développé par Tomasi. Pour l'étude BET, nous avons considéré un cube de 0,02 bohr et la visualisation des bassins attracteurs ELF s'est faite toujours avec Gaussview [151].

Pour la troisième réaction (l'oxyde acetonitrile et les dérivés du 7-Oxanorbornène), la méthode de calcul ω B97X-D/6-311G(d) a été utilisée aussi bien pour les optimisations que l'analyse BET avec un grille d'intégration de 0,2 bohr. La prise en compte du solvant s'est faite via le modèle de solvation IEF-PCM [159].

Enfin pour la réaction IM32CA des nitriles oxydes insaturées, toutes les optimisations de géométrie (réactifs et état de transition (TS)) et calculs d'énergie ont été réalisés à l'aide du Gaussian 16 [154] en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) en combinaison avec les fonctions d'échange corrélation, B3LYP [128], B3LYP (D3) [160], M06-2X [114], M06-2X(D3) [160] et, ω B97X-D [161] et la base 6-311++G(d,p) ainsi qu'au niveau MP2 [87]. De plus, des calculs single point à partir des géométries MP2 ont également été effectuées au niveau d'approximation CCSD(T) [162] avec la même base 6-311++G(d,p). Le formalisme des équations intégrales du modèle de continuum polarisable (IEF-PCM) développé par le groupe [159] de Tomasi a été utilisé afin de prendre en compte les effets du solvant (benzène). Les points stationnaires ont été caractérisés par des calculs de fréquence vibratoire afin de vérifier le nombre de fréquences imaginaires (zéro pour le minimum local et un pour le TS). Les courbes IRC [163] ont été évaluées en utilisant la méthode d'intégration de second ordre de Gonzalez-Schlegel

[164, 165] afin de confirmer que le profil énergétique relie l'état de transition (TS) aux deux minima. Le transfert global de densité électronique [166] (GEDT) a été calculé par la somme des charges atomiques naturelles (q), obtenues par une analyse de population naturelle (NPA) [167–169] des atomes appartenant à chaque constituant (f) de l'état de transition ; $GEDT = \sum q_f$. Pour l'analyse topologique au sein de la théorie BET, la fonction d'onde a été obtenue pour chaque point des IRC au niveau $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ et l'analyse ELF a été réalisée au moyen du programme TopMod [14] en considérant une grille cubique de 0,2 bohr. Les positions des bassins ELF ont été visualisées à l'aide des codes DrawMol et DrawProfile [152, 153].

Le processus concerté/non-concerté et la synchronicité sont des concepts fondamentaux de la réactivité chimique utilisés pour définir la nature du mécanisme réactionnel d'une réaction donnée. Ces concepts nous permettent d'établir une relation temporelle entre les processus de formation/rupture de la liaison chimique le long du chemin réactionnel. Si ces processus se produisent simultanément, alors le mécanisme est défini comme étant synchrone et concerté, mais s'ils se produisent à différents moments (l'un après l'autre), le mécanisme de la réaction sera asynchrone. Une relation entre ces concepts temporels et les quantités spatiales peut être trouvée en analysant les SSD (domaines de stabilité structurels). Pour vérifier la validité de cette relation, et utiliser la position de variation (changement de SSD) entre les différents SSD comme indicateur de la synchronicité d'un processus particulier, nous définissons les équations suivantes à utiliser pour un minimum de trois de SSD.

$$S_y = 1 - \frac{2}{n(n-1)(S_f - S_0)} \sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n (S_j - S_i) \quad (2.21)$$

où

- n est le nombre de domaines de stabilité structurel (SSD),
- S_0 et S_f sont respectivement les valeurs initiale et finale de l'IRC, et
- S_i et S_j sont les points de l'IRC où a lieu un changement structural (apparition des SSD).

Cette équation (2.21) permet de calculer la synchronicité S_y dont la valeur maximal est égal à 1. Et les valeurs minimales de S_y^{min} peuvent être calculées en utilisant l'équation 2.22.

$$S_y^{min} = 1 - \frac{2(\sum_{i=n}^n (n-i) - \sum_i^{n/2} (n-2i))}{n(n-1)} \quad (2.22)$$

L'équation (2.23) suivant nous permet de calculer la synchronicité absolue.

$$S_y^{abs} = \frac{S_y - S_y^{min}}{1 - S_y^{min}} \quad (2.23)$$

Chapitre 3

Résultats et discussion

En essayant de mieux comprendre les changements (évolution) de la liaison chimique au cours des réactions organiques, la Bond Evolution Theory (BET) [14] s'est avérée être un outil méthodologique très utile. Cette théorie applique les concepts de Théorie des Catastrophes (CT) de René Thom [139] à l'analyse topologique du champ de gradient de la fonction ELF. Cette méthode quantique permet de comprendre les changements des liaisons chimiques le long d'un chemin réactionnel et donc d'établir la nature du réarrangement électronique associé à un mécanisme moléculaire donné.

Dans ce chapitre, nous présenterons des résultats issus de l'étude topologique de quatre réactions 32CAs dans l'optique d'expliquer les différentes étapes de rupture et formation des liaisons chimiques le long de ces dernières.

3.1 Réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène cyclique (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate

L'objectif primordial des chimistes théoriciens est celui de pouvoir expliquer et comprendre les caractéristiques fondamentales d'une formation ou rupture des liaisons chimiques le long du mécanisme réactionnel donné, rôle essentiel dans le contrôle et la prédiction de la vitesse d'une réaction. Suivant les travaux de Bader, Krokidis et Silvi [14] ont proposé la théorie d'évolution de liaison (BET) qui associe la fonction de localisation électronique (ELF) [15] et la théorie de catastrophe de René Thom [139] pour l'étude du mécanisme réactionnel [21]. Sur le plan de BET, une réaction chimique est vue comme une séquence de processus chimiques élémentaires séparés par des catastrophes. Cette analyse de BET pourra nous permettre de décrire le mécanisme moléculaire et sa stéréosélectivité en montrant la connexion entre la mécanique quantique et

les processus de formation/rupture de liaison, expliquant comment le transfert de la densité électronique se fait le long du chemin réactionnel.

Dans ce présent travail, une étude systématique sur l'aspect mécanistique de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène cyclique (pyrroline-1-oxide) et l'éthyle acrylate (Schéma 3.1) a été analysée et décrite en prélude de la théorie d'évolution de liaison (BET).

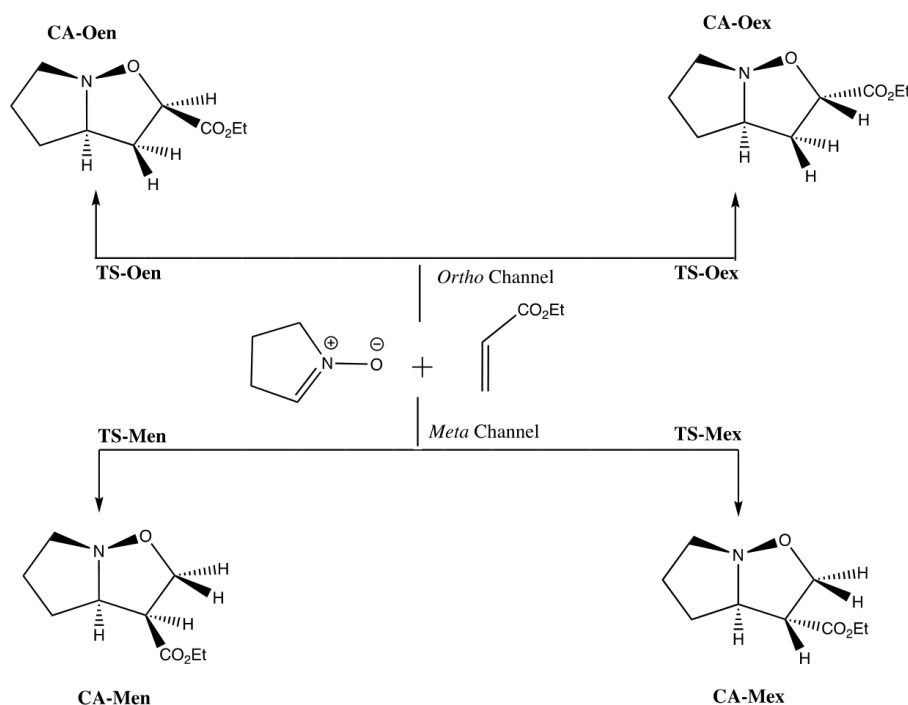


Schéma 3.1: Mécanisme réactionnel de la réaction de cycloaddition entre la nitroène et l'éthyle acrylate.

3.1.1 Analyse des indices de la réactivité par la DFT conceptuelle

Les valeurs des potentiels et durétés électroniques, des indices d'électrophilie et nucléophilie des réactifs (nitroène et éthyle acrylate) sont regroupés dans le Tableau 3.1.

Tableau 3.1: Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des réactifs en eV.

Réactifs	μ	η	ω	N
B3LYP/6-31G(d)				
Nitroène	-2,91	5,47	0,77	3,45
Ethyle acrylate	-4,28	6,21	1,47	1,74
M06-2X/6-311G++(d,p)				
Nitroène	-3,87	7,22	1,04	3,43
Ethyle acrylate	-5,01	9,02	1,40	1,38

Nous constatons d'après ce tableau que :

- le potentiel chimique de la nitrone ($-2,91 \text{ eV}$ à B3LYP/6-31G(d), $-3,87 \text{ eV}$ à M06-2X/6-311G++(d,p)) est supérieur à celui de l'éthyle acrylate ($-4,28 \text{ eV}$, $-5,01 \text{ eV}$) signifiant que le transfert de charge aura lieu de la nitrone vers l'éthyle acrylate montrant le caractère nucléophile du dipôle (nitrone) et le caractère électrophile pour le dipolarophile (éthyle acrylate),
- la différence d'indice d'électrophilicité entre les deux réactifs étant très faible, $\Delta\omega=0,70$ ($0,36$) eV , prévoit un caractère polaire faible pour cette réaction de cycloaddition.

Les indices statiques d'électrophilie locale ω_k et de nucléophilie locale N_k sont des descripteurs fiables pour la prédiction de l'interaction électrophilie-nucléophilie la plus favorisée pour la formation d'une liaison chimique entre deux atomes. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de $\omega_k = \omega P_k^+$) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de $N_k = N P_k^-$) de la molécule nucléophile. Nous avons utilisé les fonctions de Parr d'électrophilie locale afin de calculer de l'électrophilie ω_k et de nucléophilie locale (Figure 3.1) pour le calcul de N_k .

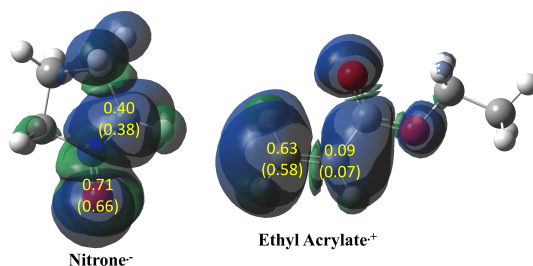


Figure 3.1: Cartographe 3D de la densité de spin atomique (ASD) des fonctions de Parr du radical anionique (nitrone) et radical cationique (éthyle acrylate).

Afin de déterminer les centres électrophiles et nucléophiles au sein des réactifs, les indices de Parr ont été calculées et rapportées dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2: Les fonctions de Parr de la nucléoplicité et d'électrophilicité de la pyrroline-1-oxide et l'éthyle acrylate calculées en fonction des méthodes de calcul.

Réactifs	B3LYP/6-31G(d)		M06-2X/6-311G++(d,p)		
	P_k^-	P_k^+	P_k^-	P_k^+	
Nitrone	O1	0,66	0,16	0,71	0,04
	N2	-0,06	0,36	-0,13	0,17
	C3	0,38	0,47	0,40	0,08
Éthyle acrylate	C4	0,31	0,58	0,46	0,63
	C5	0,38	0,07	0,50	0,09

D'après le tableau 3.2, l'atome de carbone C4 de l'acrylate d'éthyle est le centre le plus électrophile avec $\omega_k=0,85 \text{ eV}$ ($0,88$ avec M06-2X). La nitrone possède le grand centre nucléophile

sur l'atome d'oxygène O1, $N_k=2,27$ eV (2,43 avec M06-2X). Ainsi, le centre nucléophile de la nitrone (atome d'oxygène O1) et le centre électrophile du dipolarophile (atome C5) permettront l'attaque nucléophile de la nitrone sur l'éthyle acrylate permettant ainsi d'expliquer la formation du régioisomère-méta.

3.1.2 Aspects énergétiques et géométriques

Pour l'étude de cette réaction 32CA entre la pyrroline-1-oxyde et l'éthyle acrylate, quatre chemins réactionnels ont été étudiés à travers deux chemins regioisomériques (ortho et méta) voir schéma 3.1. Le tableau 3.3 nous donne les paramètres thermodynamiques d'activation des états de transitions calculées avec différentes fonctionnelles et bases dans le but de déterminer la fonctionnelle et la base appropriées pour cette étude.

Tableau 3.3: Paramètres thermodynamiques des états de transition à 25°C pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la pyrroline-1-oxyde et l'éthyle acrylate calculées en fonction des méthodes de calcul.

Méthodes de calcul		TS-Oen	TS-Oex	TS-Men	TS-Mex
AM1	ΔH°	20,08	21,84	17,73	18,55
	ΔG°	33,95	35,24	30,94	31,39
B3LYP/6-31G(d)	ΔH°	9,54	10,90	10,36	10,65
	ΔG°	23,43	23,86	24,07	23,75
B3LYP/6-31++G(d,p)	ΔH°	14,32	14,71	15,00	14,61
	ΔG°	27,96	28,01	28,45	27,83
HF/Def2TZV	ΔH°	31,16	31,03	21,52	21,44
	ΔG°	45,31	44,84	35,29	34,98
MP2/6-31G(d)	ΔH°	-2,18	-1,39	2,53	3,34
	ΔG°	11,61	12,07	15,74	16,64
B97D/cc-pVTZ	ΔH°	5,43	6,66	7,77	8,46
	ΔG°	19,32	19,62	21,62	21,82
ω B97X-D/cc-pVTZ	ΔH°	8,49	9,51	7,47	8,54
	ΔG°	22,73	23,29	21,73	22,03
M06-2X/6-311++G(d,p)	ΔH°	6,69	7,53	4,21	5,98
	ΔG°	20,91	21,36	18,43	19,10
M06-2X/cc-pVTZ	ΔH°	7,70	8,51	5,32	6,60
	ΔG°	20,08	21,84	17,73	18,55

Il en ressort de ce tableau 3.3 :

- les méthodes de calculs B3LYP/6-31G(d), MP2/6-31G(d) et B97D/cc-pVTZ prévoient un mécanisme favorable via le chemin ortho/endo, tandis B3LYP/6-311++G(d,p) prévoit également un mécanisme ortho/endo favorable avec une faible enthalpie d'activation (malgré l'état de transition TS-Mex présentant la plus petite énergie libre de Gibbs),

— la méthode HF/Def2TZV prévoit TS-Mex comme l'état de transition le plus favorable tandis que les autres (AM1, M06-2X/6-311++G(d,p), ω B97X-D/cc-pVTZ et M06-2X/cc-pVTZ) préconisent plutôt un mécanisme favorable via le chemin méta/endo.

Pour la suite de notre étude mécanistique portant sur la réaction de cycloaddition entre la nitrone cyclique et l'éthyle acrylate, les méthodes de calcul suivantes B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p) seront utilisées [170, 171].

Les énergies relatives d'activation en phase gazeuse et dans le dichlorométhane (DCM) des espèces engagées dans cette cycloaddition sont contenues dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4: Energies relatives d'activation, en kcal/mol calculées avec les fonctionnelles B3LYP/6-31G(d) et M0-2X/6-311G++(d,p) pour les espèces engagées dans la réaction de cycloaddition entre la nitrone et l'éthyle acrylate.

	B3LYP/6-31G(d)		M0-2X/6-311G++(d,p)	
	Gaz	DCM	Gaz	DCM
TS-Oen	8,75	11,48	5,84	10,63
TS-Oex	11,50	12,47	7,78	10,42
TS-Men	9,53	12,22	3,11	6,90
TS-Mex	9,94	11,91	5,11	8,33
CA-Oen	-11,08	-9,83	-21,70	-18,96
CA-Oex	-13,25	-11,48	-23,33	-20,00
CA-Men	-19,17	-16,04	-30,52	-25,66
CA-Mex	-19,84	-17,23	-30,56	-26,43

En phase gazeuse les énergies d'activation (avec la méthode B3LYP/6-31G(d)) des TSs sont : 8,75 (TS-Oen), 11,50 (TS-Oex), 9,53 (TS-Men) et 9,94 (TS-Mex) kcal/mol préconisant un mécanisme favorable via l'approche ortho car le TS-Oen est 0,78 kcal/mol inférieur TS-Men et 2,75 kcal/mol à TS-Oex. Celles des produits varient entre -11,08 et -19,84 kcal/mol suggérant ainsi un caractère exothermique et irréversible de cette cycloaddition.

Contrairement à la méthode B3LYP/6-31G(d), les résultats issus de la méthode M06-2X/6-311++G(d,p) préconisent un mécanisme favorable via l'approche méta car TS-Men est 2,73 kcal/mol inférieur à TS-Oen et 2,00 kcal/mol à TS-Mex.

Tenant compte du solvant, le dichlorométhane (DCM), ces énergies d'activation augmentent en atteignant les valeurs de 11,48 (TS-Oen), 12,47 (TS-Oex), 12,22 (TS-Men) et 11,91 (TS-Mex) kcal/mol, traduisant une large solvatation des réactifs (nitronne et éthyle acrylate) par rapport aux TSs et produits. Ainsi en présence du DCM, la régiosélectivité établie en phase gazeuse demeure inchangée car l'état de transition le plus favorable TS-Oen est maintenant 0,99 kcal/mol énergétiquement plus stable que TS-Oex et 0,74 kcal/mol que TS-Men. Les mêmes

observations ont été enregistrées pour la méthode M06-2X/6-311++G(d,p) avec TS-Men 3,73 kcal/mol inférieur à TS-Oen.

Les valeurs relatives d'enthalpie et énergie libre de Gibbs des points stationnaires engagés dans cette cycloaddition ont été calculées et rassemblées dans le tableau 3.5.

Tableau 3.5: Enthalpies (ΔH°) et énergies libres de Gibbs relatives (ΔG°) des espèces en kcal/mol, calculées à 25°C engagées dans la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate.

	B3LYP/6-31G(d)				M06-2X/6-311++G(d,p)			
	Gaz		DCM		Gaz		DCM	
	ΔH°	ΔG°	ΔH°	ΔG°	ΔH°	ΔG°	ΔH°	ΔG°
TS-Oen	9,54	23,43	12,44	26,48	6,69	20,91	11,41	25,48
TS-Oex	10,90	23,86	13,36	27,05	7,53	21,36	11,20	25,96
TS-Men	10,36	24,07	13,18	27,04	4,21	18,43	7,99	22,81
TS-Mex	10,65	23,75	12,83	26,34	5,98	19,10	9,17	22,38
CA-Oen	-17,04	-2,63	-7,00	-8,08	-26,32	-11,58	-16,06	-1,07
CA-Oex	-16,57	-2,86	-8,66	-5,96	-26,07	-12,22	-17,08	-2,34
CA-Men	-16,31	-2,23	-13,06	1,40	-26,81	-11,92	-22,60	-7,87
CA-Mex	-17,51	-3,69	-14,24	0,10	-27,33	-13,67	-23,21	-8,57

D'après le tableau 3.5, l'analyse d'enthalpie relative indique que pour la fonctionnelle B3LYP, l'approche ortho toujours favorable via TS-Oen demeure inchangé avec une valeur d'enthalpie $\Delta H^\circ = 9,54$ kcal/mol comparé autres TSs, TS-Oex (10,90), TS-Men (10,36) et TS-Mex (10,65). Pas contre avec M06-2X, comme dans l'analyse de l'énergie électronique d'activation, TS-Men (4,21) est cinétiquement plus stable que TS-Mex (5,98), TS-Oen (6,69) et TS-Oex (7,53).

Les énergies libre de Gibbs sont 23,43 (20,91), 23,86 (21,36), 24,07 (18,43) et 23,75 (19,10) kcal/mole pour les états de transition, TS-Oen, TS-Oen, TS-Men et TS-Mex, respectivement. Ces valeurs indiquent que la réaction est ortho-régiosélective et endo-stéréosélective, où, la formation des cycloadduits est exothermique avec des valeurs comprises entre -2,23 et -13,67 kcal/mol. Toutefois, on remarque que la formation des cycloadduits méta est favorisée cinétiquement et thermodynamiquement par rapport aux cycloadduits ortho.

Pour ces réactions 32CA, la figure 3.2 illustre la structure des quatre TSs optimisées avec B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p). Les géométries de ces TSs sont relativement invariantes vis-à-vis des méthodes de calcul, car pour le chemin réactionnel méta les longueurs des liaisons C-C sont de 2,312 Å avec B3LYP/6-31G(d) (2,352 Å avec M06-2X/6-311++G(d,p)) pour TS-Men tandis que pour l'addition exo (TS-Mex), ces valeurs sont respectivement de 2,309 Å et de 2,334 Å. Par ailleurs, les longueurs des liaisons C-O sont de 1,867 (1,838 avec M06-2X)

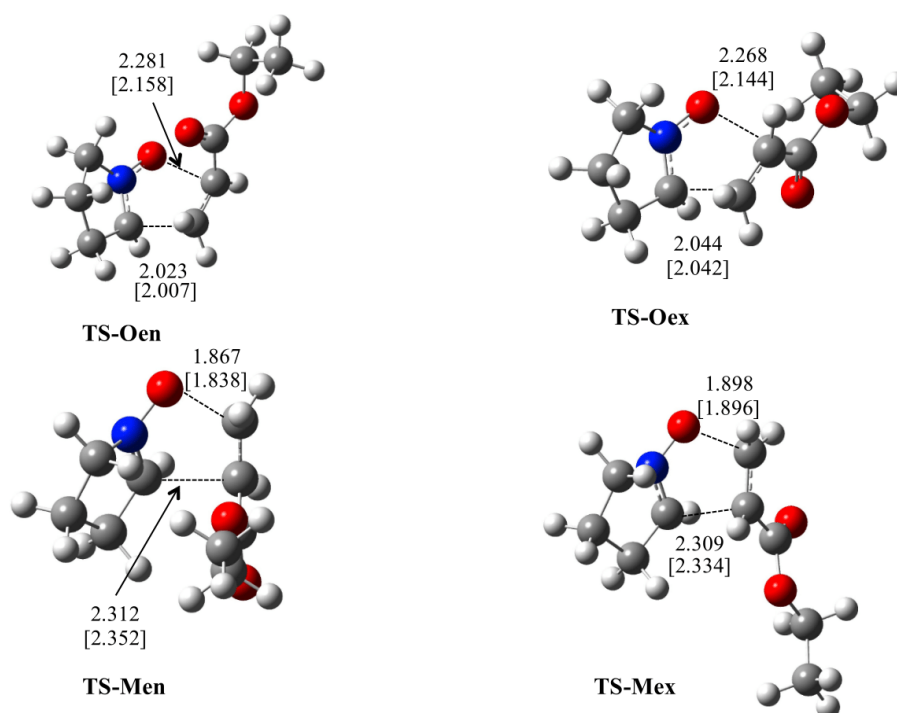


Figure 3.2: Géométries (phase gazeuse) des TSs engagés dans la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate. Distances en angströms avec B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p) (valeurs en crochets).

et 1,898 (ou 1,896) Å, respectivement pour les approches endo et exo (TS-Men et TS-Mex).

Pour le chemin ortho, la longueur des liaisons C-O aux TS sont de 2,281 (2,188 avec M06-2X/6-311++G(d,p)) et 2,268 (2,144 avec M06-2X/6-311++G(d,p)) Å, pour les additions endo et exo à la nitroène, tandis que la valeur des liaisons C-C sont de 2,023 (2,007) et 2,044 (2,042) Å respectivement pour les approches endo et exo de la nitroène sur l'éthyle acrylate.

La nature polaire de ces réaction 32CA peut être évaluée en analysant le transfert global de la densité électronique (GEDT) à l'état de transition. Les charges atomiques partagées entre la nitroène et l'acrylate d'éthyle ont été calculées à l'aide de la méthode NBO (Natural Bond Orbital) [168]. Les transferts de la densité électronique globale (GEDT) transférés de la nitroène à l'éthyle acrylate sont : 0,12 |e| (0,10 |e| avec M06-2X) à TS-Oen, 0,10 |e| (0,11 |e| avec M06-2X) à TS-Oex, 0,11 |e| (0,11 |e| avec M06-2X) à TS-Men et 0,11 |e| (0,11 |e| avec M06-2X) à TS-Mex. Celles-ci indiquent que le flux d'électrons se produira de la nitroène à l'éthyle acrylate et ces résultats sont en accord avec les indices de réactivité issues de la DFT conceptuelle (voir section DFT conceptuelle). De plus, les faibles valeurs des GEDTs suggèrent le caractère polaire faible de cette réaction 32CA.

3.1.3 Etude de l'évolution de la liaison (BET) associée à la réaction 32CA entre la nitrone (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate

Nous avons mené une étude BET détaillée du mécanisme associé à la réaction 32CA entre l'éthyle acrylate et la pyrroline-1-oxyde à travers quatre chemins réactionnels ortho (endo et exo) et méta (/endo et exo) avec les méthodes de calcul suivants, B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p) afin de tester la robustesse de l'étude topologique et sa dépendance vis-à-vis des méthodes de calcul aux quelles les fonctions d'ondes ont été obtenues.

3.1.3.1 Etude BET du chemin réactionnel ortho/endo

L'étude du chemin ortho/endo lors de la réaction de cycloaddition entre la pyrroline-1-oxyde et l'éthyle acrylate par la théorie de l'évolution de la liaison indique que le processus ait lieu à travers sept domaines de stabilité structurale avec les deux fonctionnelles (domaine où la structure est constante, Figures 3.3 et 3.4) bien que certaines différences ont été répertoriées. Ces figures donnent également les positions des valeurs ELF de différents bassins des produits (isoxazolidines) à différentes fonctionnelles (B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p)).

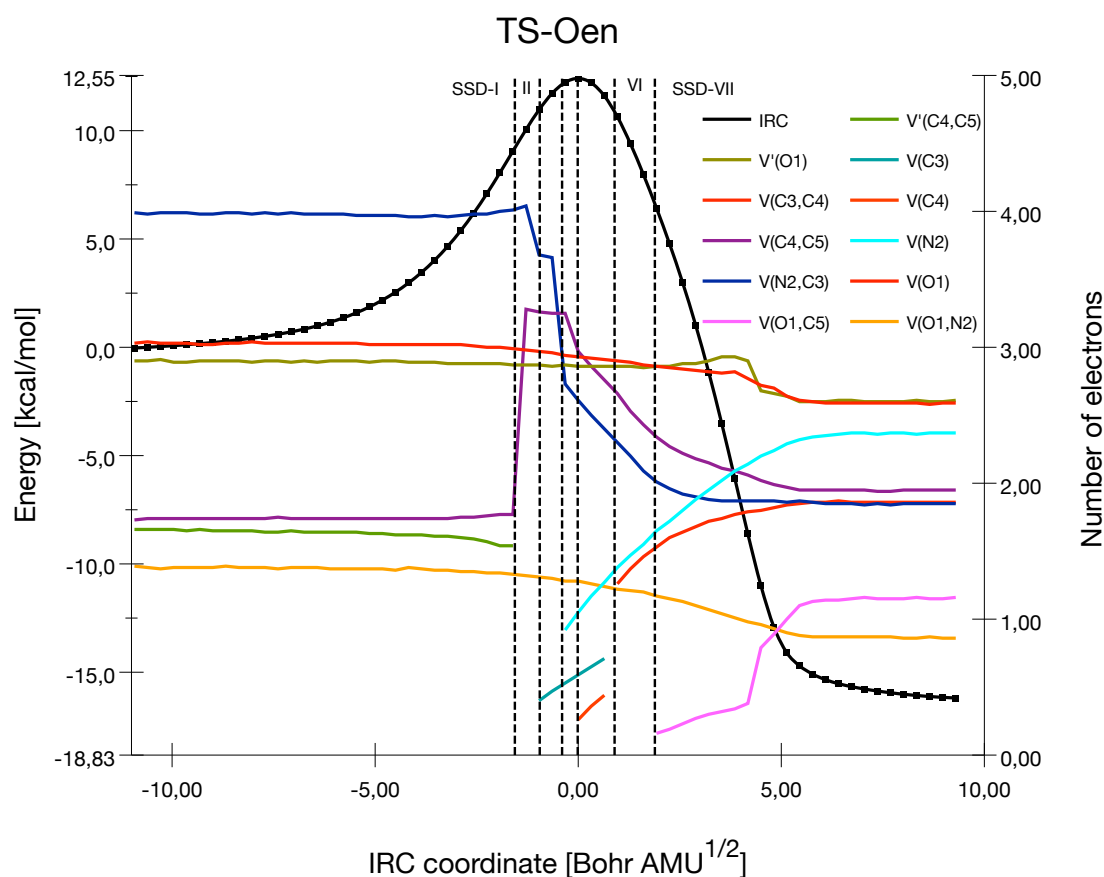


Figure 3.3: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Oen.

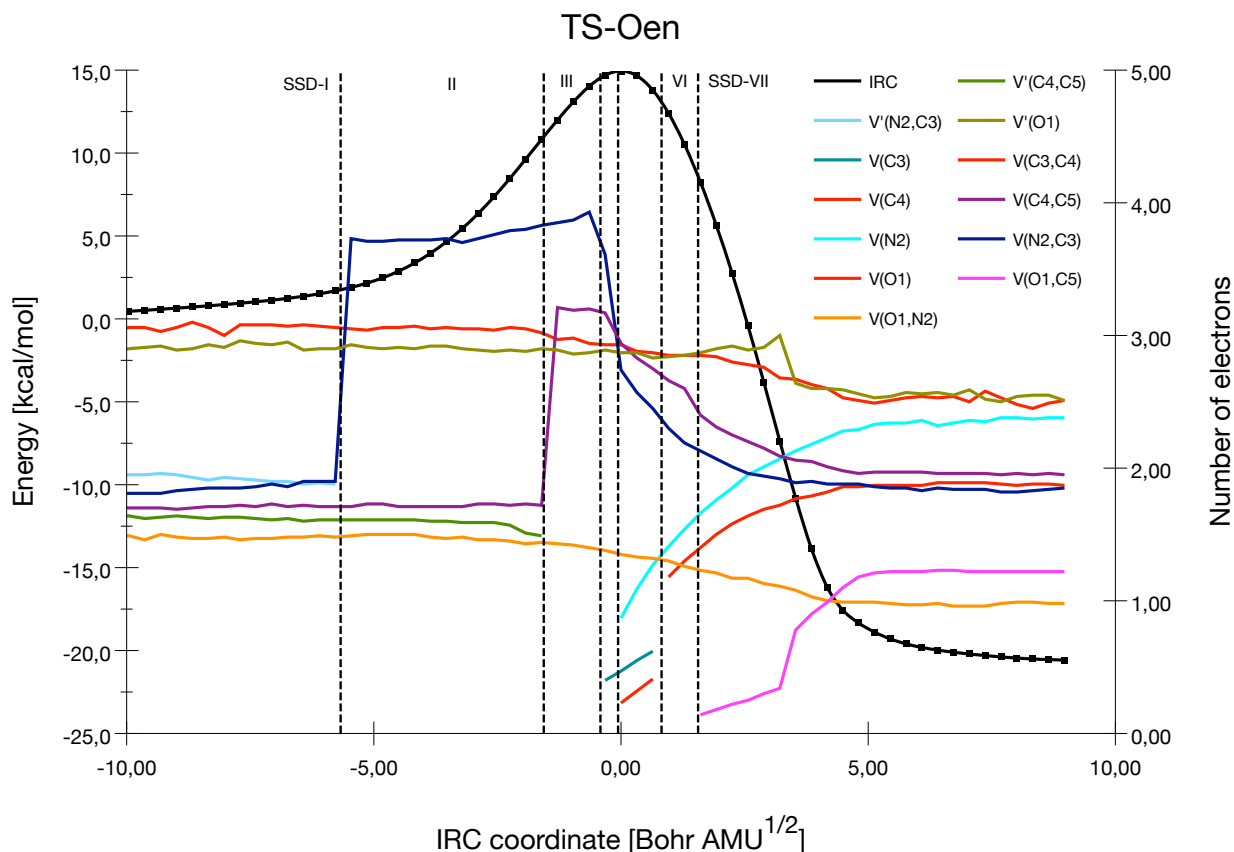


Figure 3.4: Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Oen.

Le premier domaine (SSD-I) correspond aux différentes topologies de bassins des réactifs. Nous avons vingt-un bassins localisés dans la pyrroline-1-oxyde, donc six bassins cœurs pour les, sept bassins protonés, six bassins disynaptiques entre les atomes lourds (C, N, O) et deux bassins monosynaptiques (O1) sur l'oxygène. Pour l'éthyle acrylate vingt-cinq bassins sont répertoriés à savoir : sept bassins cœurs, huit bassins protonés, sept bassins disynaptiques et trois bassins monosynaptiques. Notons ici que le double disynaptique $V(C4,C5)$ encerclé en rouge (Figures 3.5-3.6) symbolise la double liaison C4-C5 dans l'éthyle acrylate. Pour la fonctionnelle M06-2X/6-311++G(d,p), à ce domaine SSD-I nous avons vingt-deux bassins dû à la présence de la double bassin $V(N2,C3)$ (Figure 3.6).

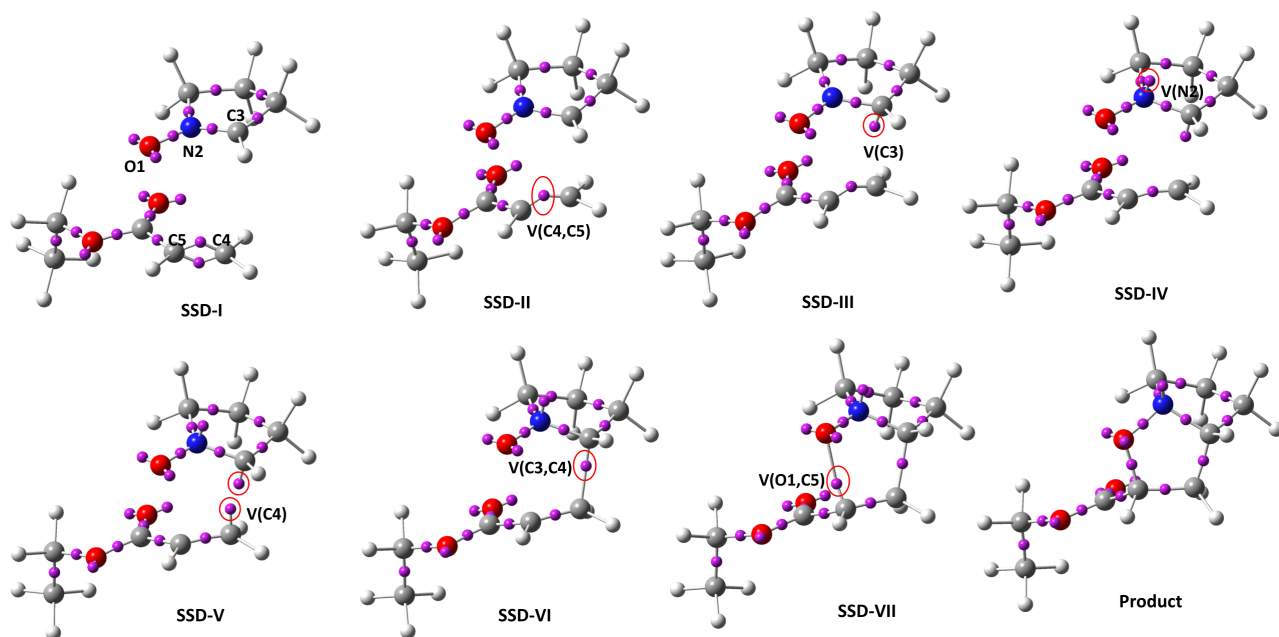


Figure 3.5: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oen obtenu avec B3LYP/6-31G(d).

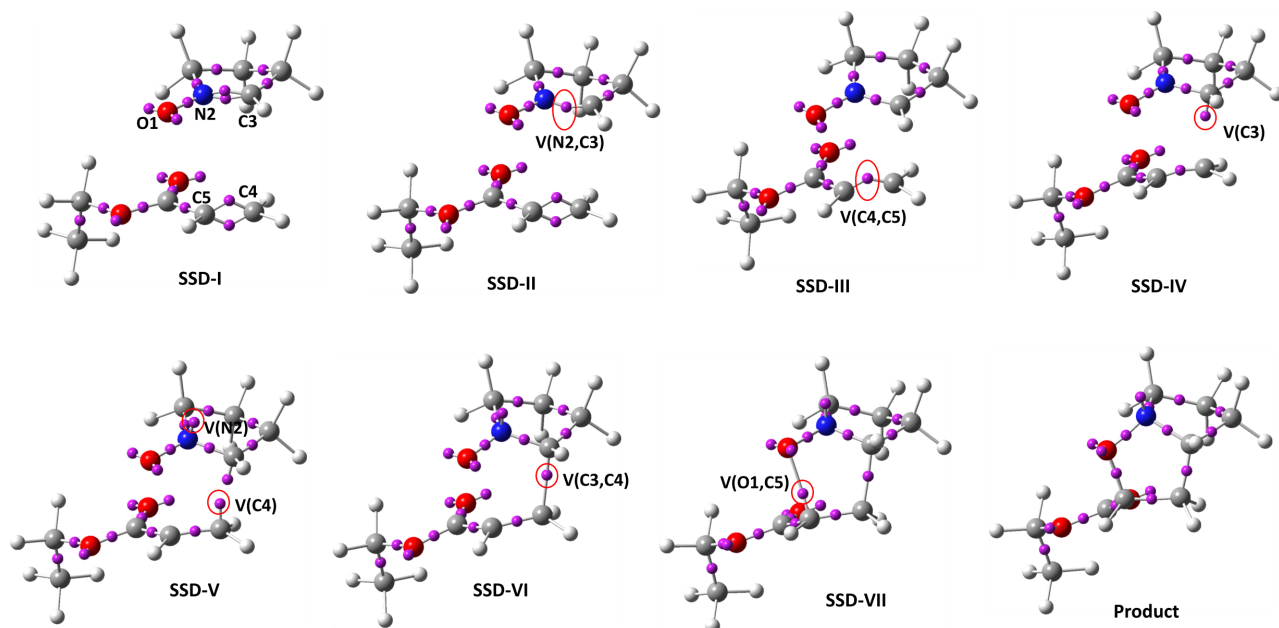


Figure 3.6: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oen obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).

Dans le deuxième domaine SSD-II, on enregistre le premier changement de topologie avec la disparition du double bassin disynaptique $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ en un seul bassin disynaptique (Figure 3.5). Ce changement topologique correspond à la première catastrophe qui est de type fronce. La population électronique du nouveau $V(C4,C5)$ d'une valeur de $3,29 |e|$ émane de la somme de deux bassins précédents. Contrairement à la méthode B3LYP/6-31G(d), le double bassin disynaptique $V(N2,C3)$ enregistré au SSD-I avec M06-2X/6-311++G(d,p) s'est

transformé en un unique bassin $V(N2,C3)$ avec $3,00 |e|$ (Figure 3.4) comme population. Cette disparition du double bassin $V(N2,C3)$ en un seul correspond à notre première catastrophe de type fronce (Cusp).

Dans le domaine SSD-III avec B3LYP/6-31G(d), nous avons la création d'un bassin monosynaptique $V(C3)$ pointé vers l'atome C4 (Figure 3.6) et traduisant la deuxième catastrophe toujours de type pli (Fold). Ce nouveau bassin monosynaptique possède une population électronique de $0,47 |e|$ à la fin du domaine tandis que celle du bassin $V(N2,C3)$ diminue de $0,39 |e|$. Ainsi la population de ce nouveau bassin monosynaptique découle de la dépopulation du $V(N2,C3)$ qui continue de croître jusqu'aux domaines SSD-IV et SSD-V. Comparativement à B3LYP/6-31G(d), avec la M06-2X/6-311++G(d,p) dans ce domaine, on observe plutôt comme au domaine précédent (SSD-II) la perte du second bassin disynaptique $V'(C4,C5)$ correspondant à la catastrophe de type fronce pour générer un seul unique bassin $V(C4,C5)$ intégrant $3,22|e|$ (Figure 3.4).

Au domaine quatre (SSD-IV), on observe également la troisième catastrophe (type pli) avec création d'un autre bassin monosynaptique $V(N2)$ autour de l'atome d'azote et possédant une population électronique de $0,93 |e|$. Cette population correspond exactement à celle perdue par le bassin disynaptique $V(N2,C3)$ dans ce même domaine. En plus cette population du bassin $V(N2)$ continue de croître au détriment du bassin disynaptique $V(N2,C3)$ jusqu'au domaine SSD-V. Avec la fonctionnelle M06-2X/6-311++G(d,p) nous enregistrons plutôt la création du bassin monosynaptique $V(C3)$ dont la densité électronique découle aussi de la réduction électronique du bassin disynaptique $V(N2,C3)$. Cette densité électronique (population) atteint la valeur de $0,4 |e|$ le long du domaine tandis que celle de $V(N2,C3)$ décroît de $0,33 |e|$ (Figure 3.4).

Au cinquième domaine (SSD-V), on assiste à l'apparition d'un bassin monosynaptique $V(C5)$ avec une population électronique augmentant jusqu'à $0,43 |e|$ le long du domaine et pointé vers l'atome C4 symbolisant la quatrième catastrophe, toujours de type pli. Cependant cette population dérive de la réduction électronique du bassin $V(C4,C5)$ qui enregistre une perte électronique de $0,49 |e|$. A la fin de ce domaine SSD-V, les bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V(C4)$ possèdent chacun respectivement $0,71$ et $0,43 |e|$. Contrairement à la méthode B3LYP/6-31G(d), avec la méthode M06-2X/6-311++G(d,p), le bassin $V(C3)$ maintient sa population électronique croissante le long du domaine SSD-V, toutefois les catastrophes majeures sont enregistrées avec l'apparition des bassins monosynaptiques $V(N2)$ et $V(C4)$ dont les populations émanent des bassins respectifs $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$. Dans ce domaine SSD-V, les bassins $V(N2)$ et $V(C4)$ ont pour populations électroniques respectivement $1,27$ et $0,41 |e|$, tandis les bassins disynaptiques $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$ enregistrent une réduction électronique de $1,21$

et 0,44 $|e|$ chacun.

Toutefois au domaine six (SSD-VI), la distance atomique C3-C4 s'est notablement réduit et a la valeur de 1.91 Å car le système est prêt à procéder au premier des deux changements topologiques importants. On assiste à la disparition des deux bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V(C4)$, au profit de la création d'un nouveau bassin disynaptique $V(C3,C4)$. La création de ce bassin disynaptique $V(C3,C4)$, traduit la cinquième catastrophe qui est de type Cusp et correspond à la formation de la première liaison carbone-carbone (C3-C4). Pour atteindre ce but, la population électronique du bassin $V(C3,C4)$ dérive de la réduction respectif des bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V(C4)$ dont les densités électroniques (0,71 et 0,43 $|e|$ avec B3LYP/6-31G(d), 0,62 et 0,41 $|e|$ avec M06-2X/6-311G++(d,p)) ont totalement disparu et en plus du bassin $V(C4,C5)$ qui a enregistré une perte électronique de 0,33 $|e|$ (B3LYP) ou 0,15 $|e|$ (M06-2X). A la fin de la catastrophe, le bassin $V(C3,C4)$ possède une population de 1,46 $|e|$ avec B3LYP ou 1,29 $|e|$ avec M06-2X tandis que le transfert électronique de population du bassin $V(N2,C3)$ vers $V(N2)$ suit toujours son cours le long du domaine augmentant la population du bassin $V(N2)$ de 0,27 $|e|$ (0,26 avec M06-2X) pour atteindre la valeur finale de 1,53 $|e|$ avec M06-2X.

Le dernier changement topologique ayant lieu au septième domaine (SSD-VII) correspond au second changement topologique important et consistant à l'apparition d'un autre bassin disynaptique $V(O1,C5)$ qui traduit à la formation de la liaison carbone-oxygène (O1-C5) dont la distance est de 2.11 Å et la dernière catastrophe (type fonce). La population de ce bassin disynaptique $V(O1,C5)$ est de 0,16 $|e|$ au début du domaine de stabilité structurelle, mais croit rapidement jusqu'atteindre la valeur de 1,15 $|e|$. Cette population émane de plusieurs dépopulations : la contribution des doubles bassins monosynaptiques ($V(O1)$ et $V'(O1)$) de 0,26 $|e|$ chacun, suivi du bassin $V(O1,N2)$ de 0,20 $|e|$ et finalement celle du bassin $V(C5,C6)$ qui enregistre une perte électronique de 0.41 $|e|$. On note également à ce domaine, une nette augmentation de la densité électronique du bassin monosynaptique $V(N2)$ qui est dû à la réduction respective des bassins, $V(N2,C3)$ (0,23 $|e|$), $V(O1,N2)$ (0.11 $|e|$) et même $V(N2,C3)$ bassin (0,20 $|e|$). Aussi le flux électronique entre les bassins $V(C4,C5)$ et $V(C3,C4)$ continue son cours avec 0,40 $|e|$ transférés (Figures 3.3-3.4).

3.1.3.2 Etude BET du chemin réactionnel méta/endo

L'étude du chemin méta/endo par la théorie de l'évolution de la liaison indique que le processus a lieu aussi à travers sept domaines de stabilité structurelle (SSD) avec B3LYP/6-31G(d)

et six SSD avec M06-2X/6-311G++G(d,p). Les figures 3.7 et 3.8 nous donnent également la densité électronique des différents bassins ELF dans les SSD.

Au domaine SSD-I, nous avons les mêmes topologies comme dans le cas du chemin ortho/endo (décrit avec B3LYP/6-31G(d) plus haut) correspondant aux différents bassins des réactifs avec les deux fonctionnelles. Dans le domaine SSD-II, on enregistre la première catastrophe de type fonce qui correspond à la réduction du double bassin $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ en un seul car la population électronique du bassin secondaire $V'(C4,C5)$ disparaît avec l'augmentation de celle du bassin $V(C4,C5)$ dans les deux cas d'étude dont la densité égale à celle des deux bassins au domaine SSD-I.

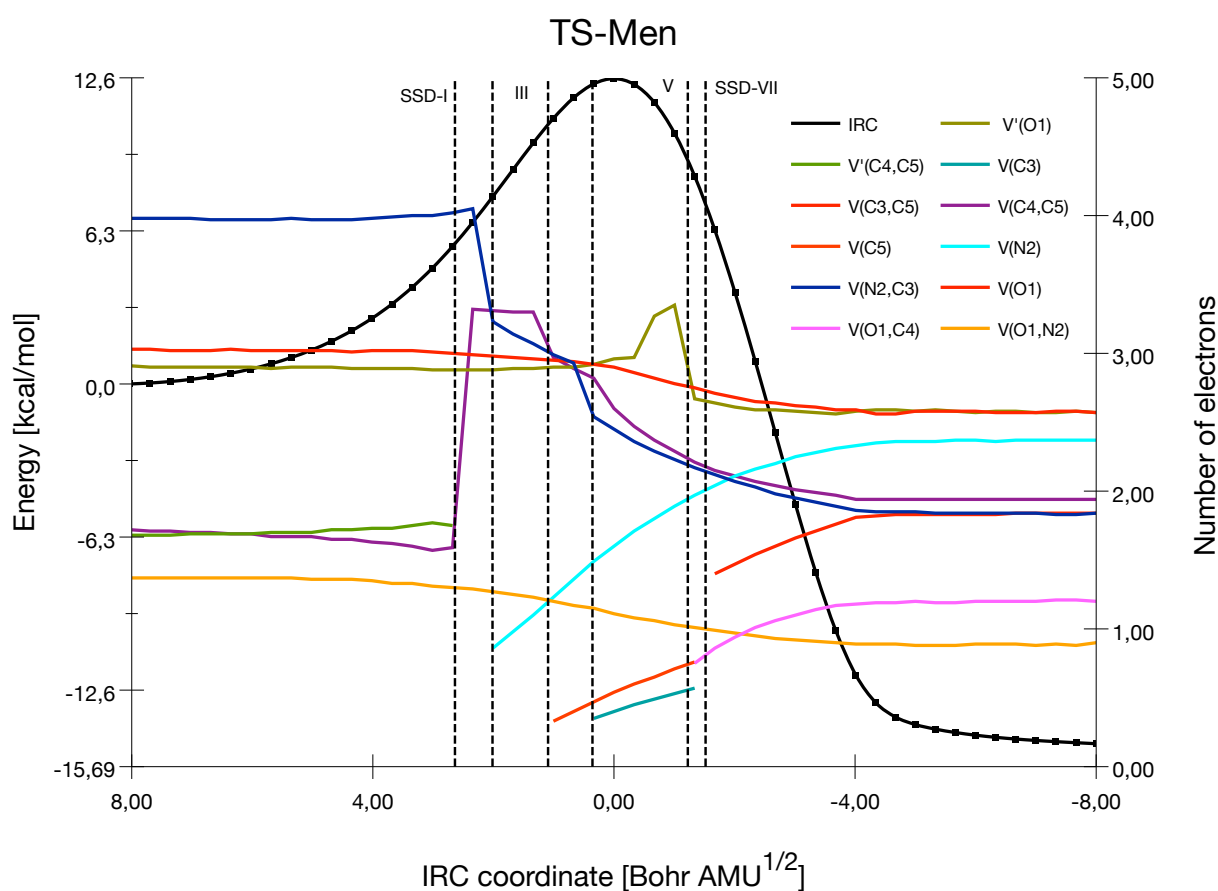


Figure 3.7: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Men.

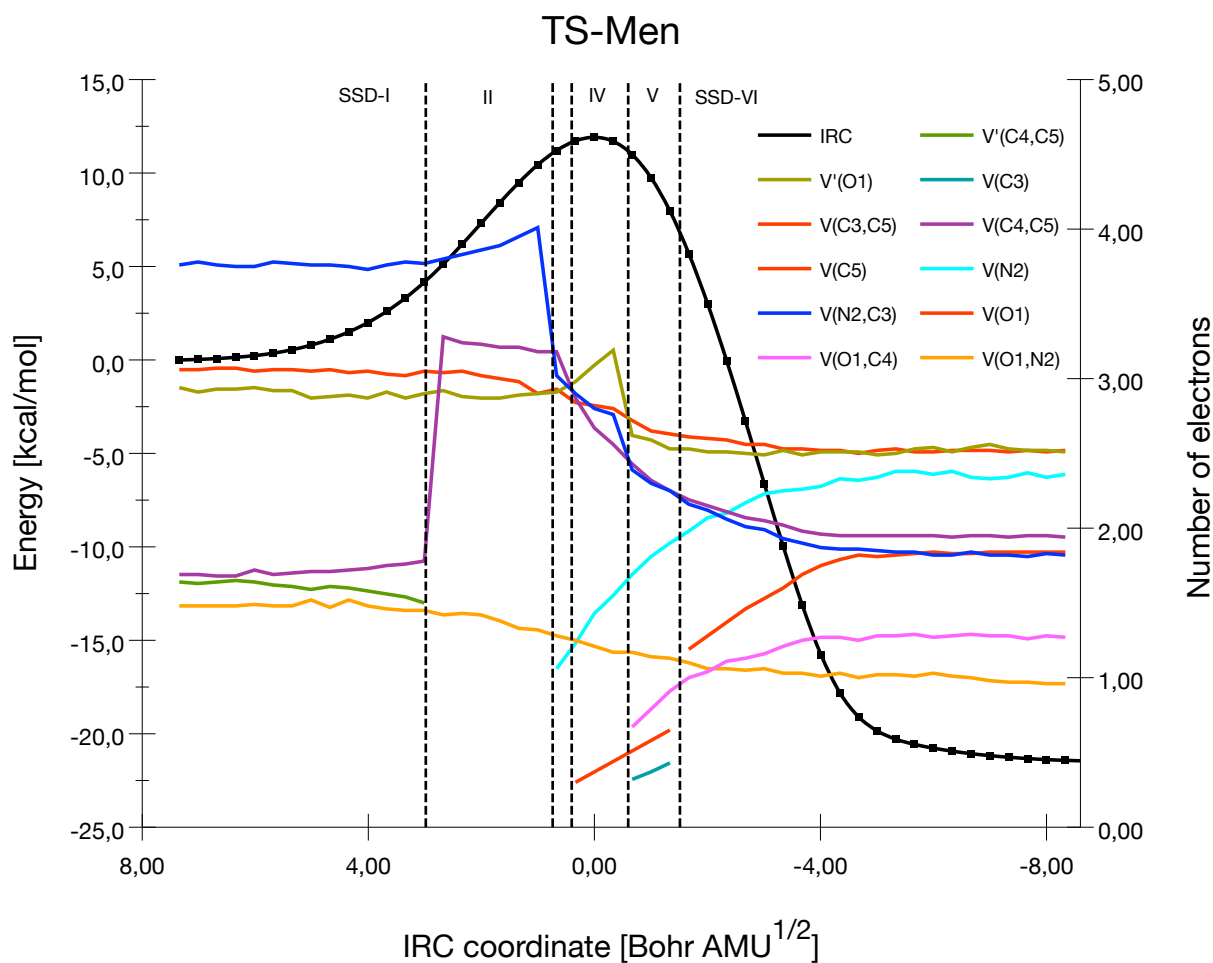


Figure 3.8: Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Men.

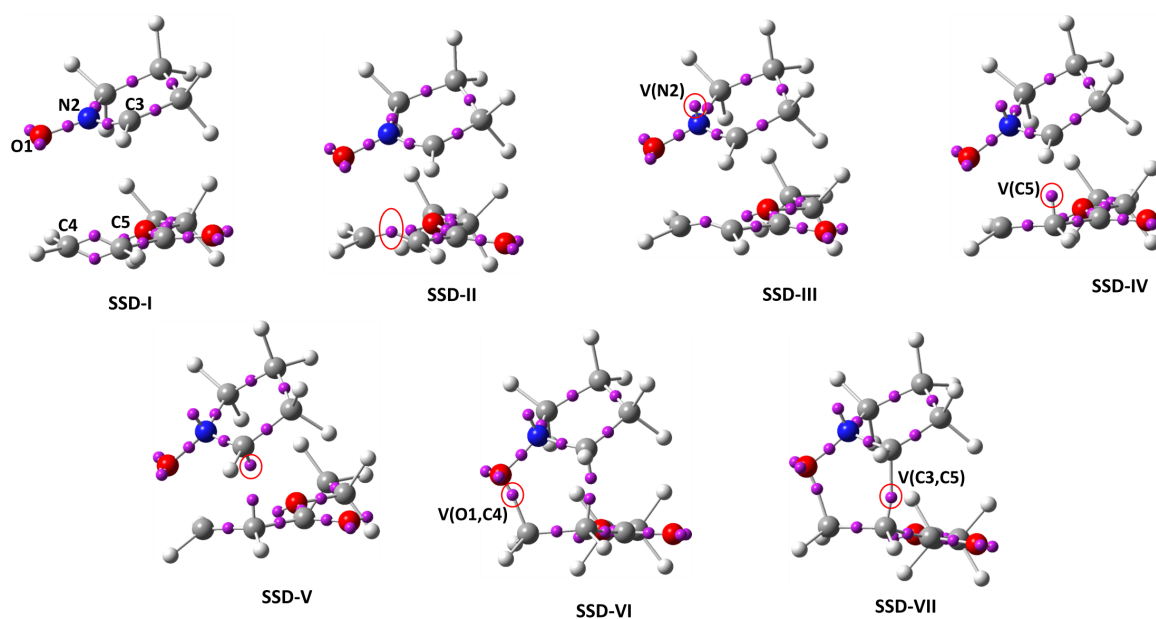


Figure 3.9: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Men obtenu avec B3LYP/6-31G(d).

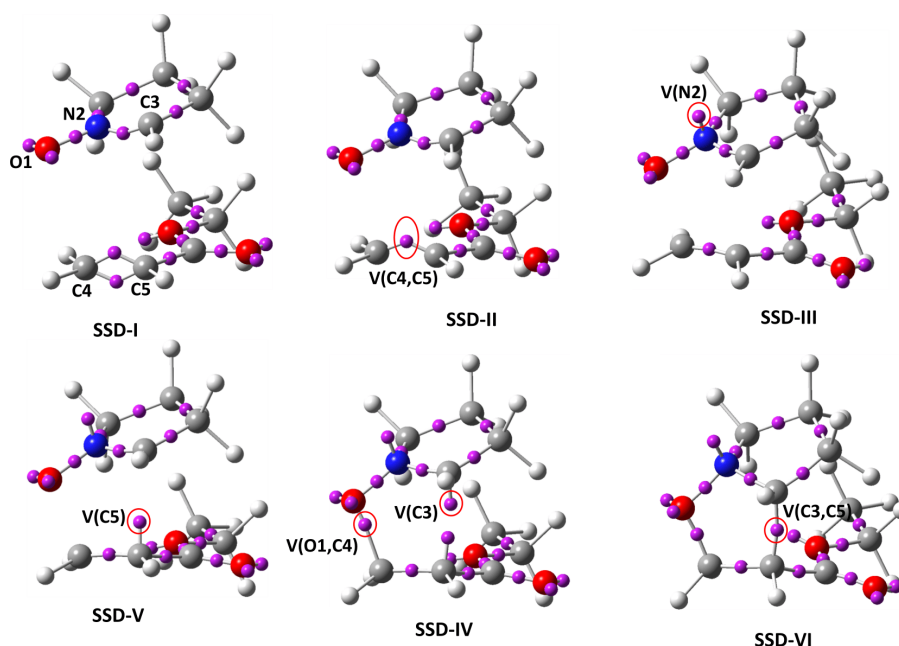


Figure 3.10: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Men obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).

Après cette similitude d'apparition de la première catastrophe avec le chemin ortho/endo, on note quelques différences dans les domaines de stabilité structurelle. Au domaine SSD-III, l'apparition du bassin monosynaptique $V(N2)$ correspondant à la deuxième catastrophe (type pli) dont la population croît jusqu'à $1,13 |e|$ pour B3LYP/6-31G(d) et $1,07 |e|$ pour M06-2X/6-311G++G(d,p) (Figures 3.7-3.8) tandis que celle du bassin disynaptique $V(N2,C3)$ décroît de $1,00 |e|$ le long du domaine de stabilité structurelle (SSD-III). On note la création du nouveau bassin monosynaptique $V(C5)$ au domaine SSD-IV dont la population électronique évolue jusqu'à atteindre une valeur de $0,41 |e|$ (ou $0,46 |e|$ avec M06-2X/6-311G++G(d,p)). Cette population électronique découle de la dépopulation électronique du bassin disynaptique $V(C4,C5)$ qui a subi une perte de $0,42 |e|$ dans ce domaine. En plus la population du bassin monosynaptique $V(N2)$ continue de croître au détriment de celle du bassin $V(N2,C3)$.

Enfin la création du bassin monosynaptique $V(C3)$ a eu lieu au domaine SSD-V. Notons ici que l'apparition du bassin monosynaptique sur l'éthyle acrylate a lieu plutôt sur l'atome C5 ($V(C5)$) contrairement sur l'atome C4 (cas ortho) car la formation de la liaison C-C aura lieu entre le carbone C3 de la nitroène et l'atome C4 de l'éthyle acrylate. Avec la fonctionnelle M06-2X, en plus de ce nouveau bassin $V(O1,C4)$ crée, on enregistre également la création d'un nouveau bassin monosynaptique $V(C3)$. L'apparition de ces deux nouvelles catastrophes correspond aux domaines SSD-V et SSD-VI avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d). Nous pouvons conclure donc que l'étude faite avec M06-2X/6-311G++G(d,p) a lieu à travers six SSD comparé à sept avec B3LYP. Cette différence est due à la double catastrophe ou nouveaux bassins

($V(O1,C4)$ et $V(C3)$) ayant lieu au domaine SSD-V. Le bassin $V(C3)$ dérive du bassin $V(N2,C3)$ qui subit une forte dépopulation avec l'augmentation d'une densité de $0,32 |e|$ pour le bassin monosynaptique $V(N2)$. La densité électronique du bassin $V(O1,C4)$ est de $0,89 |e|$ émanant des bassins monosynaptiques $V(O1)$ et $V'(O1)$.

Au domaine SSD-VI avec B3LYP/6-31G(d), on enregistre le premier changement topologique majeur de notre étude qui est la création du bassin disynaptique $V(O1,C4)$ traduisant la formation de la liaison O1–C4. Contrairement au cas ortho, le bassin $V(O,C)$ symbolisant la liaison C–O se forme en premier que le bassin $V(C-C)$ appartenant à la formation de la liaison C–C. Car la dernière catastrophe enregistrée est l'apparition du bassin disynaptique $V(C3,C5)$ illustrant la dernière liaison formée C3–C5. Avec la M06-2X/6-311G++G(d,p), à ce stage, nous assistons plutôt à la formation de la dernière liaison C–C due à la création du bassin disynaptique $V(C3,C5)$.

3.1.3.3 Etude BET des chemins réactionnels ortho/exo et méta/exo

Contrairement aux travaux de Domingo [172] portant sur l'étude (BET) d'une nitroène acyclique, nous avons également exploré les chemins réactionnels exo à la recherche de différences par rapport à la description topologique des processus endo détaillés ci-dessus.

Le chemin ortho/exo peut être décrit également du point de vue topologique par une de série sept SSD. On note une différence par rapport aux résultats du chemin ortho/endo car le bassin monosynaptique $V(N2)$ apparaît avant le bassin $V(C3)$. A l'exception de cette différence d'apparition des bassins topologiques ($V(N2)$ à ortho/exo et $V(C3)$ à ortho/endo) la description topologique est équivalente pour les deux chemins ortho.

Avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d), six domaines SSD ont été trouvés au lieu de sept (M0-2X/6-311G++(d,p)), voir figure 3.13. Cette différence provient de la catastrophe de type fronce ayant lieu entre les domaines de stabilités structurelles SSD-I et SSD-II, et expliquant la fusion des deux bassins disynaptiques $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$, mais aussi l'apparition du bassin monosynaptique $V(C3)$, qui précède l'apparition du $V(N2)$. La formation du bassin $V(C3,C4)$ a eu lieu en premier tandis que le bassin $V(O1,C5)$ finalise le processus topologique.

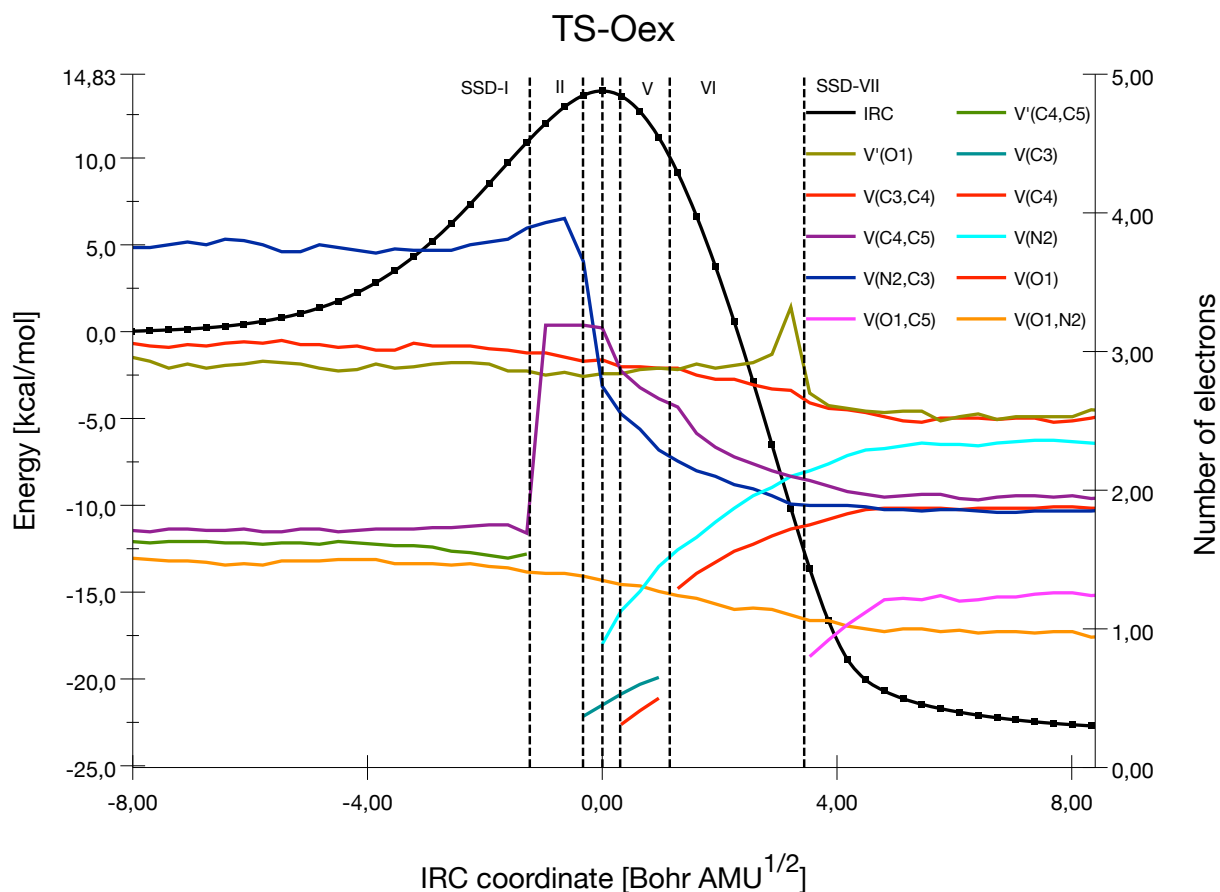


Figure 3.11: Population électronique des bassins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Oex.

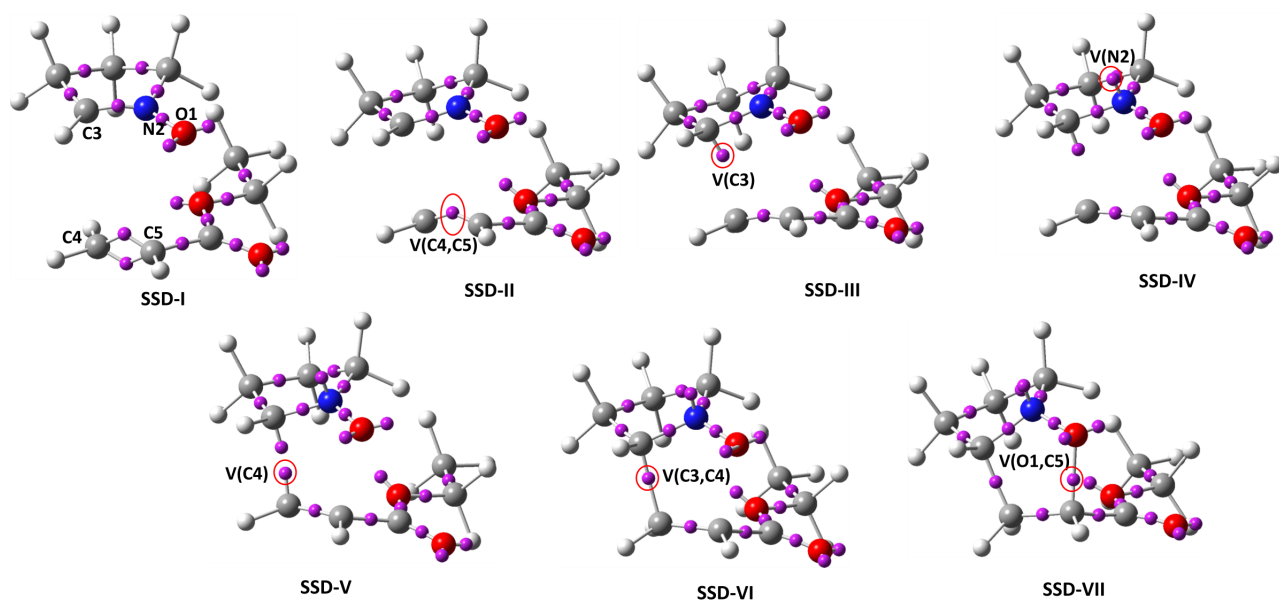


Figure 3.12: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oex obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).

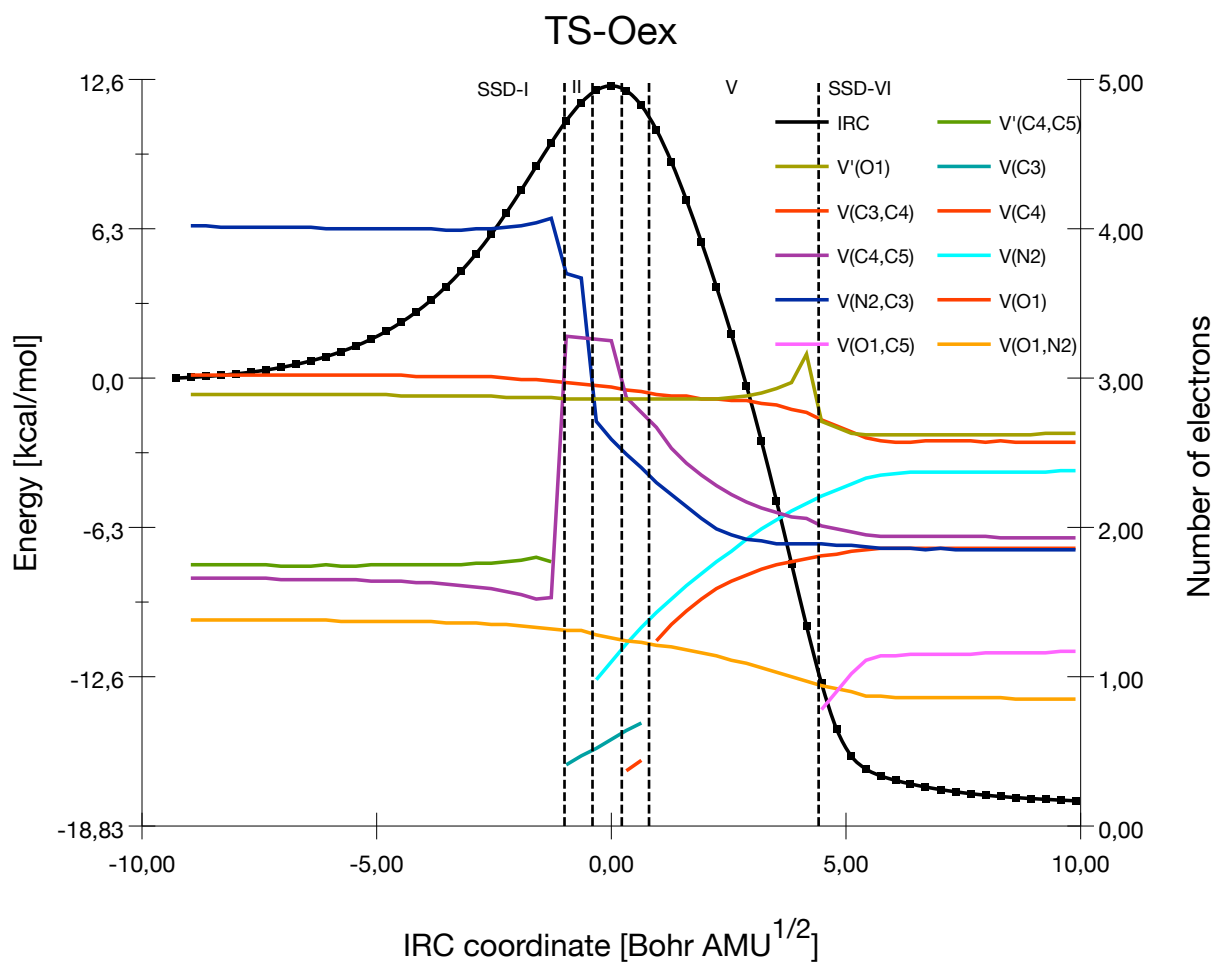


Figure 3.13: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Oex.

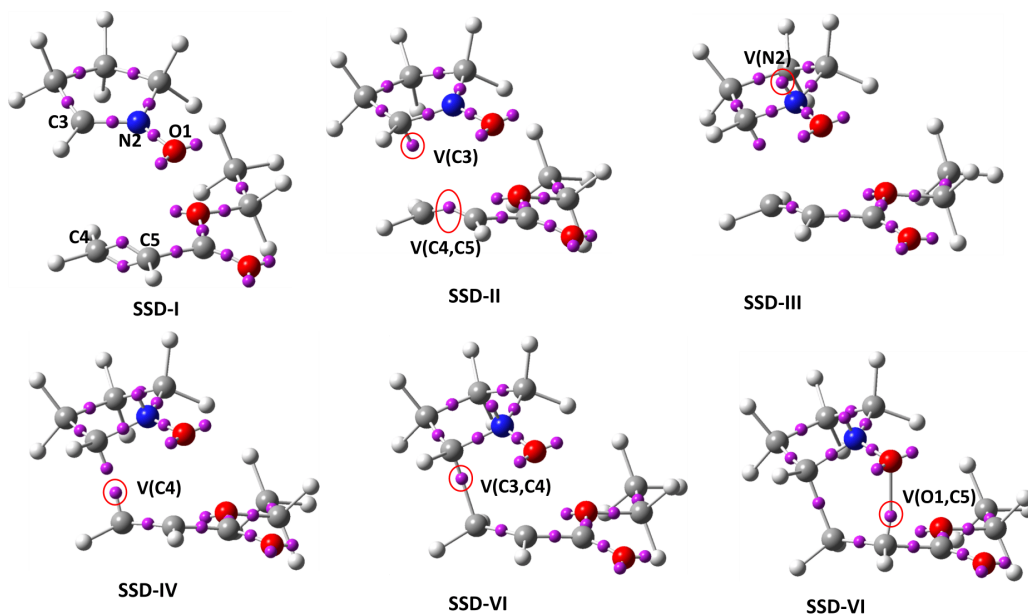


Figure 3.14: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Oex obtenu avec B3LYP/6-31G(d).

Concernant le chemin méta/exo, l'étude BET a lieu dans le même ordre topologique que dans le chemin méta/endo à savoir via sept domaines de stabilité structurale (SSD). Les changements topologiques ont lieu dans le même ordre qu'au chemin réactionnel TS-Men (avec B3LYP), à savoir : (i) la fusion des deux bassins $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ au domaine SSD-II en un seul bassin avec une population de 3,33 $|e|$ (Figure 3.15), (ii) la création des bassins $V(N2)$, $V(C5)$ et $V(C3)$ respectivement aux domaines SSD-III, SSD-IV et SSD-V découlant de la dépopulation des bassins disynaptiques $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$ (Figure 3.15), (iii) les liaisons $O1-C4$ et $C3-C5$ emanent de la création des bassins disynaptiques $V(O1,C4)$ et $V(C3,C5)$ dont les populations électroniques sont de 0,78 et 1,43 $|e|$, en début des domaines SSD-VI et VII (Figure 3.16).

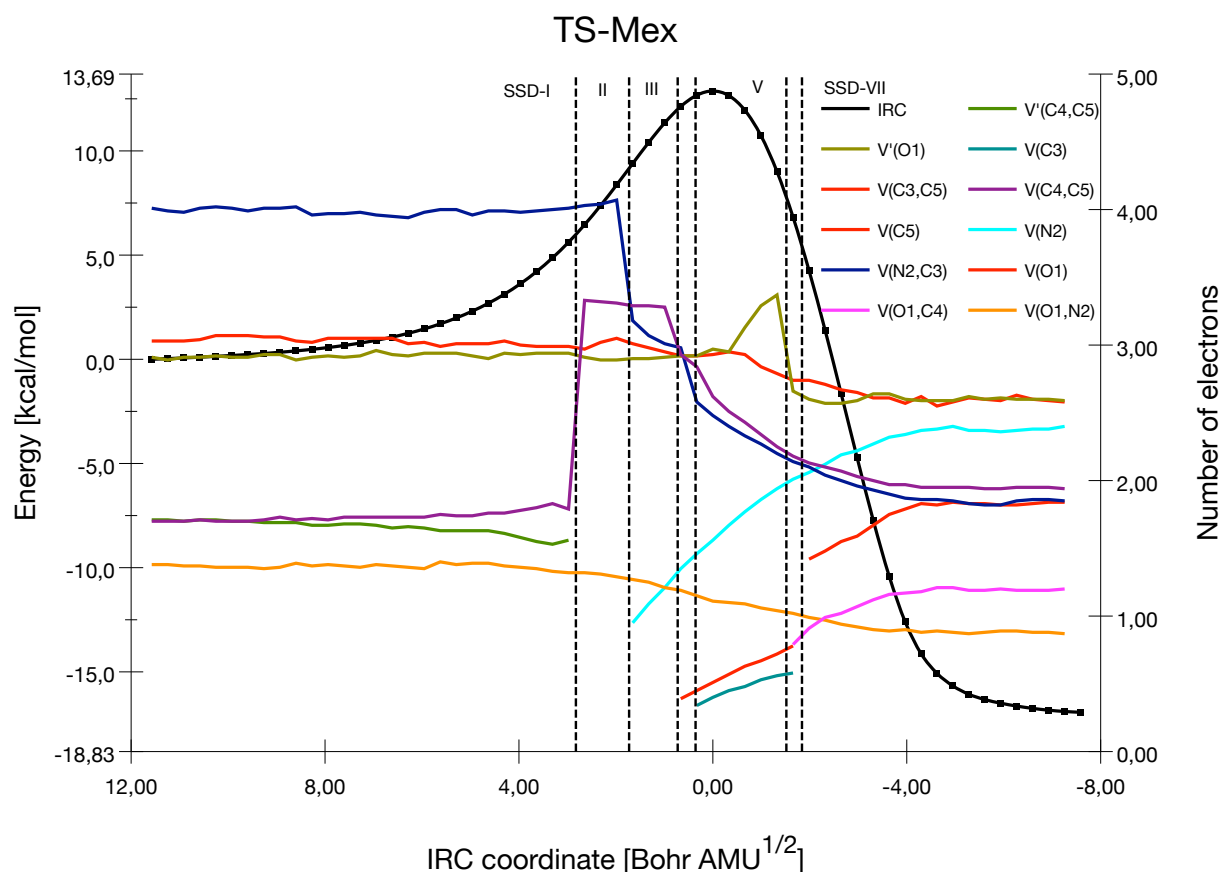


Figure 3.15: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé à TS-Mex

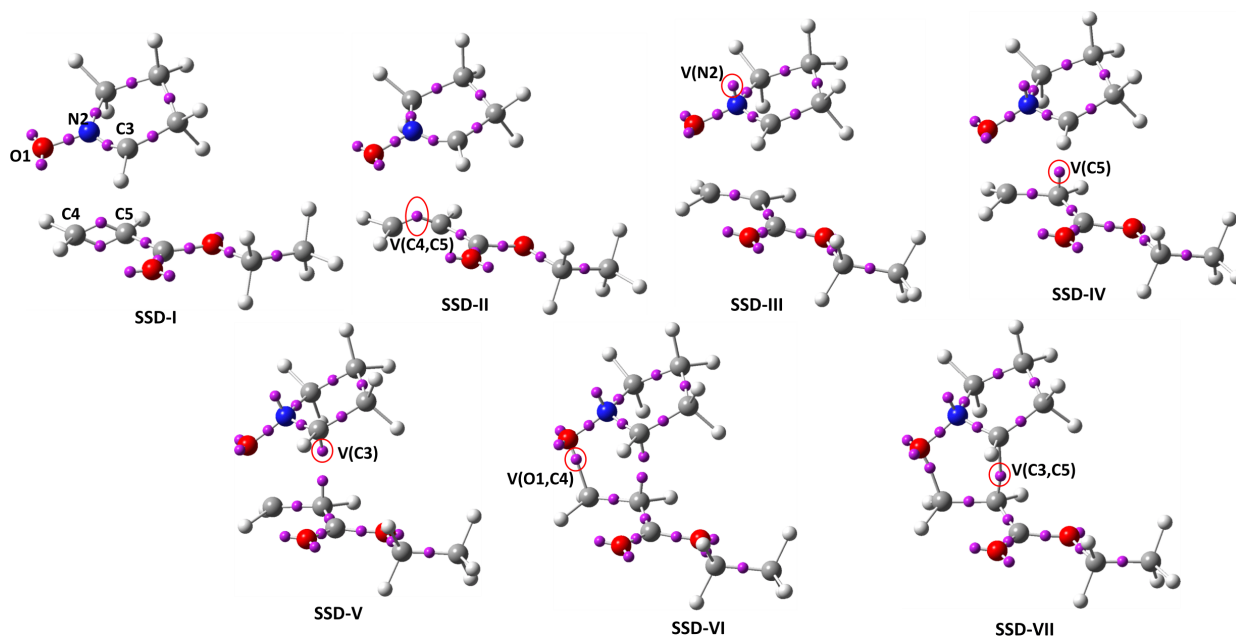


Figure 3.16: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Mex obtenu avec M06-2X/6-311++G(d,p).

3.1.4 Evaluation de la synchronicité le long de la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate

Le tableau 3.6 comporte les valeurs de la synchronicité calculées pour chaque chemin réactionnel de la réaction 32CA entre la nitroène et l'éthyle acrylate.

Tableau 3.6: Valeurs de la synchronicité absolue (S_y^{abs}), pourcentage de localisation des TSs(%) sur l'IRC, nombre de catastrophes (N) et l'ordre d'apparition des bassins avec B3LYP/6-31G(d). Les valeurs obtenus avec M06-2X/6-311++G(d,p) sont entre crochets.

	Ortho/endo	Ortho/exo	Méta/endo	Méta/exo
S_y^{abs}	0,85 [0,88]	0,88 [0,91]	0,76 [0,79]	0,80 [0,89]
IRC(%)	51,1 [51,4]	53,8 [63,1]	56,3 [46,2]	56,9[46,6]
N	7 [7]	6 [7]	7 [6]	7 [7]
Ordre d'apparition des bassins le long de l'IRC	C3 ; N2 ; C5 C-C ; C-O [C3 ; N2+C5] [C-C ; C-O]	C3 ; N2 ; C4 C-C ; C-O [N2 ; C3 ; C5] [C-C ; C-O]	N2 ; C5 ; C4 C-O ; C-C [N2 ; C5] [C3+C-O ; C-C]	N2 ; C5 ; C3 C-O ; C-C [N2 ; C5 ; C3] [C-O ; C-C]

D'après ce tableau 3.6, la valeur calculée de la synchronicité est de $S_y^{abs}=0,85$ avec la méthode B3LYP/6-31G(d), tandis que l'état de transition TS-Oen a été localisé à 51,1% le long de l'IRC du chemin réactionnel TS-Oen et ayant un caractère intermédiaire partagé entre les réactifs et le produit (CA-Oen). Avec la fonctionnelle M06-2X, la synchronicité absolue est un peu plus

élevée ($S_y^{abs}=0,88$) dû à la coïncidence d'apparition des bassins V(C3) et V(O1,C4). De plus, le TS-Oen a été localisée plus tôt le long de l'IRC, à 51,4% de celui-ci, et dans ce sens, le TS apparaît avoir toujours un caractère intermédiaire entre les réactifs et le produit.

Quant au chemin TS-Men, la synchronicité des changements topologiques est de 0,80, légèrement supérieur à celui trouvée pour le processus TS-Oen (0,67). Celle-ci permet de décrire ainsi les modifications topologiques moins synchrones que dans le cas TS-Oen correspondant. Le TS a été localisé à 56,9% de l'IRC, et pratiquement identique plus ou moins comme dans le cas TS-Oen. Au niveau M06-2X, sept domaines peuvent également être trouvés dans le même ordre que l'analyse avec la fonctionnelle B3LYP. La synchronicité absolue est de 0,89, également moins synchrone que le cas ortho correspondant. Le TS se trouve à 46,6% de l'IRC.

Pour le chemin TS-Oex, la synchronicité absolue (S_y^{abs}) est de 0,88 (B3LYP/6-31G(d)), très élevée et légèrement supérieure à celle du chemin ortho/endo (0,85). Cependant l'état de transition TS-Oex a été localisé à une position assez tardive (à 63,1%) le long de l'IRC. Quant à la méthode M06-2X/6-311++G(d,p), la valeur calculée de S_y^{abs} est de 0,91, et qui est quasi similaire à celle trouvée pour le chemin ortho/endo (0,88). Cette valeur décrit ces changements topologiques très synchrones et ayant lieu dans une région centrale le long de l'IRC car le TS-oex a été localisé à 53,8% de l'IRC.

Pour la synchronicité des changements topologiques ayant lieu entre les différents domaines le long du chemin réactionnel TS-Mex, les valeurs calculées sont $S_y^{abs}=0,89$ pour M06-2X/6-311G++(d,p) et $S_y^{abs}=0,80$ à B3LYP/6-31G(d). Ces dernières sont légèrement supérieures à celles trouvées pour le processus méta/endo et légèrement moins synchrones que le cas ortho correspondant. Le TS-Mex a été localisé à 46,6% de l'IRC avec M06-2X/6-311G++(d,p) (56,9% avec B3LYP/6-31G(d)), plus ou moins que TS-Men.

Le mécanisme de la réaction 32CA entre la nitroène (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate peut être rationalisé en utilisant les flèches classiques bouclées pour les mouvements électroniques accompagnant la rupture des liaisons chimiques, la formation de nouvelles liaisons chimiques ou le réarrangement de paires d'électrons, ainsi que les transitions associant des simples liaisons aux doubles liaisons ou inversement (Figure 3.17), récupérant ainsi la représentation classique de Lewis.

En utilisant ce type d'analyse, on peut conclure que cette réaction peut être disséquée en quatre étapes consécutives : la première donne lieu à la réorganisation des couches de valence moléculaire des atomes N2 et C3, dans laquelle la double liaison N2-C3 a enregistré une diminution de sa population pour devenir une simple liaison. La deuxième partie du chemin réactionnel peut être vue comme une réorganisation de la couche de valence des atomes C4 et

C5, dans laquelle la double liaison C4-C5 se transforme également en une simple liaison. Dans la troisième et quatrième étapes, le long du chemin ortho, les liaisons C3-C4 et O1-C5 sont formées, tandis que la liaison O1-C4 est formée avant la liaison C3-C5 le long du chemin méta. Cette représentation de la figure 3.17 est confirmée par la séquence des catastrophes rapportées dans les études BET. Par conséquent, ce type de réaction peut être analysée à partir des réarrangements de la densité électronique fournis par BET, dans lesquels les processus de rupture/formation de liaison ont lieu de manière consécutive, écartant ainsi la nature concertée de ces réactions 32CA.

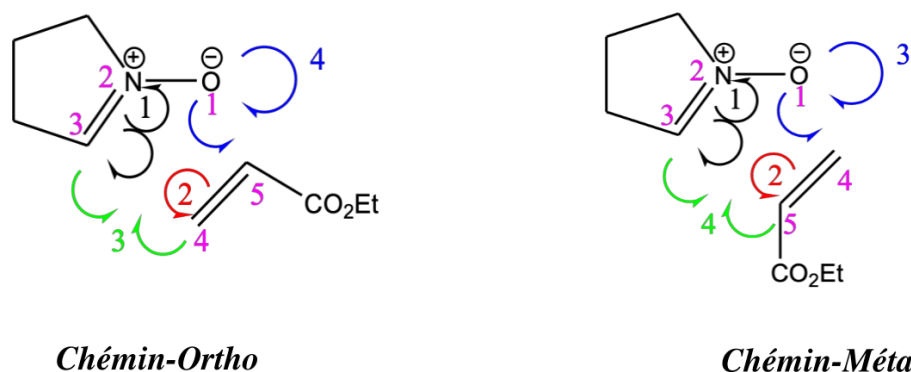
*Chémin-Ortho**Chémin-Méta*

Figure 3.17: Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.

3.2 Réaction 32CA intramoléculaire des nitrones cycliques

L'intérêt porté aux études synthétiques et théoriques sur les réactions de cycloaddition intramoléculaires 32CA (IM32CA) s'est considérablement accru au cours de ces dernières décennies en raison de leurs applications potentielles [173, 174]. En 2012, Hodges et al [175]. ont rapporté qu'en chauffant la molécule de l'isoxazolidine bicyclique, 1 (mélange inséparable d'isomère Z/E, 9 :1) dans un tube scellé à 190 °C contenant du toluène, les isoxazolidines bicycliques fusionnées (3 et 4) étaient obtenues avec un rendement de 89% et un rapport de 91 :9 (Schéma 3.2). L'isoxazolidine 3 (majoritaire) a été obtenue par une réaction IM32CA de la nitrone cyclique Z-2. Cette isoxazolidine fusionnée provient de l'approche exo de la double liaison C4-C5 conjuguée de la nitrone cyclique Z-2 sur la fonction nitrone de cette dernière, tandis que l'isoxazolidine 4 (mineure) provient d'une approche endo de la double liaison C4-C5 conjuguée de la nitrone de l'isomère E-2.

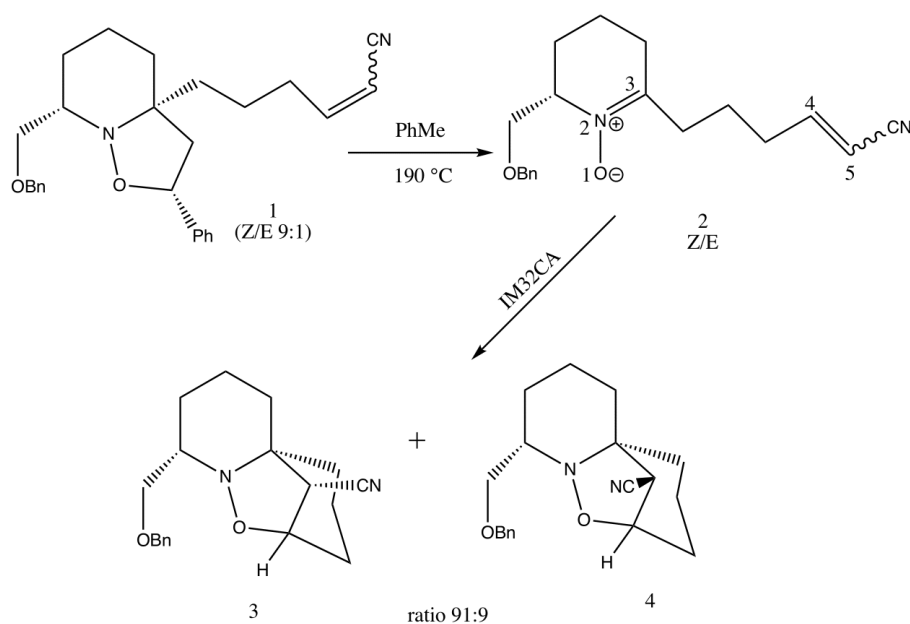


Schéma 3.2: Réaction de Domino de l'isoxazolidine bicyclique, 1.

Notre but dans cette du travail, est celui de réaliser une étude MEDT (Molecular Electron density Theory) de la réaction IM32CA des nitrones cycliques Z-2 et E-2 [175] afin de comprendre les régio- et stéréosélectivités observées expérimentalement. En plus de cette étude énergétique, une analyse BET sera réalisée pour matérialiser la formation des différentes liaisons le long du processus réactionnel.

3.2.1 Analyse des indices de la réactivité par la DFT Conceptuelle

De nombreuses études consacrées aux réactions de Diels-Alder et 32CA ont montré que l'analyse des indices de réactivité définis dans la DFT Conceptuelle (CDFT) constituait un outil puissant permettant de comprendre la réactivité dans les réactions de cycloaddition polaire. La faisabilité des réactions 32CA de type ZW dépend de leur nature polaire, i. e. le caractère nucléophile du dipôle et du caractère électrophile du dérivé d'éthylène [20]. En conséquence, l'analyse des indices de réactivité à l'état fondamental des réactifs permet de caractériser leur réactivité dans les réactions 32CA de type ZW. Les indices globaux, à savoir le potentiel chimique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N des nitrones cycliques (Z-2 et E-2) et des composés (2 et 3, voir schéma 3.3) sont donnés dans le tableau 3.7.

Tableau 3.7: Potentiel chimique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des nitrones cycliques (Z-2 et E-2) et des composés (2 et 3) calculées avec MPWB1K/6-311G(d).

Réactifs	μ	η	ω	N
E-2	-3,63	6,63	0,99	3,45
Z-2	-3,50	6,50	0,94	3,64
2	-2,82	7,34	0,54	3,91
3	-4,53	8,31	1,23	1,72

Le potentiel chimique [141, 176] de la nitrone cyclique 2, $\mu = -2,82 \text{ eV}$, est supérieur à celui de l'éthylène substitué 3, $\mu = -4,53 \text{ eV}$, suggérant que le transfert global de la densité électronique (GEDT) se fera de la nitrone cyclique vers l'éthylène 3. L'indice d'électrophilie ω de la nitrone cyclique 2 est de $0,54 \text{ eV}$, tandis que son indice de nucléophilie N [148] est de $3,91 \text{ eV}$. Selon l'échelle d'électrophilie/nucléophilie, la nitrone cyclique 2 est classée comme électrophile marginal et nucléophile fort.

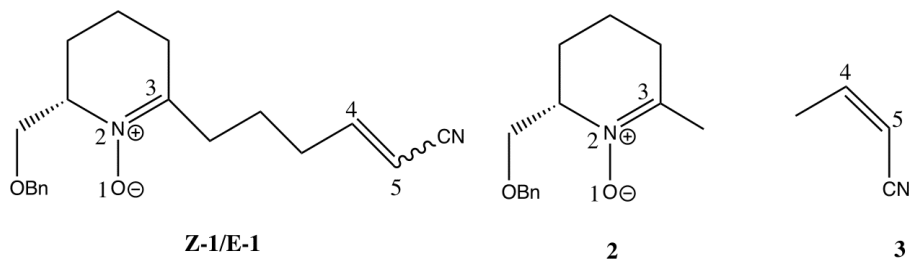


Schéma 3.3: Structure des composés Z/E-2, 2 et 3.

D'autre part, l'indice ω d'électrophilie de la nitrile α,β -insaturée (3) est de $1,23 \text{ eV}$ (considéré comme un électrophile fort), alors que son indice de nucléophilie N est de $1,72 \text{ eV}$ (considéré comme un nucléophile modéré). En conséquence, la nitrone cyclique 2 et la nitrile 3 participeront respectivement en tant que bon nucléophile et électrophile à une réaction 32CA de type ZW polaire.

Les indices d'électrophilie ω des nitrones Z-2 et E-2 sont respectivement de $0,94$ et $0,99 \text{ eV}$, se situant à la limite d'électrophiles forts. Par ailleurs, les indices N de la nucléophilie des nitrones (Z-2 et E-2) sont respectivement de $3,64$ et $3,45 \text{ eV}$, et permettent de classer ces dernières comme nucléophiles forts. L'indice d'électrophilie ω de la nitrone Z-2 est inférieur de $0,29 \text{ eV}$ à celui du nitrile 3, tandis que son indice de nucléophilie N est proche de celui du nitrone cyclique 2.

En approchant la paire non symétrique électrophile/nucléophile le long d'un processus polaire, le chemin réactionnel le plus favorable est celui associé à l'interaction initiale entre le

centre (atome) le plus électrophile de l'électrophile et le centre (atome) le plus nucléophile du nucléophile. Récemment, Domingo a proposé les indices Parr d'électrophilie (P_k^+) et de nucléophilie (P_k^-) comme un outil puissant pour étudier la réactivité locale dans les processus chimiques polaires et ioniques.

Nous avons analysé les fonctions Parr (P_k^+ et P_k^-) des nitrones cycliques (Z-2 et E-2) afin de caractériser les centres les plus électrophiles et nucléophiles de ces espèces lors des réactions IM32CA (Tableau 3.8).

Tableau 3.8: Les fonctions de Parr de la nucléophilicité et d'électrophilicité des nitrones cycliques (Z-2 et E-2) calculées avec MPWB1K/6-311G(d).

Atomes	Z-2		E-2	
	P_k^+	P_k^-	P_k^+	P_k^-
O1	0,04	0,73	0,04	0,73
N2	0,10	-0,04	0,13	-0,03
C3	0,08	0,27	0,12	0,26
C4	0,38	0,00	0,34	0,00
C5	0,15	0,00	0,14	0,00

L'analyse des fonctions de Parr de l'électrophilie (P_k^+) sur les sites réactifs des nitrones (Z-2 et E-2) indique que le l'atome de carbone C4 est le centre le plus électrophile, avec une valeur P_k^+ de 0,38 (Z-2) et 0,34 (E-2). D'autre part, l'analyse des fonctions Parr de nucléophilie (P_k^-) indique que l'oxygène de la nitrone O1, avec une valeur de P_k^- égale à 0,73, est le centre le plus nucléophile. Notez ici que l'atome d'oxygène de la nitrone O1 est trois fois plus nucléophile que le carbone C3 ($P_k^-=0,27$) de la même molécule. Par conséquent, il est prévisible que l'attaque nucléophile /électrophile le plus favorable le long des réactions IM32CA aura lieu entre l'atome d'oxygène O1 (centre le plus nucléophile) et le carbone C4 (centre le plus électrophile) de ces nitrones (Z-2 et E-2).

3.2.2 Aspects énergétiques et géométriques

Pour ces réactions IM32CA des nitrones cycliques Z-2 et E-2, deux voies réactionnelles régioisomériques sont possibles (Schéma 3.4). Ces voies régioisomériques sont associées à la formation des liaisons simples O1–C4 (voie ortho ou pontée) et O1–C5 (voie méta ou fusionnée).

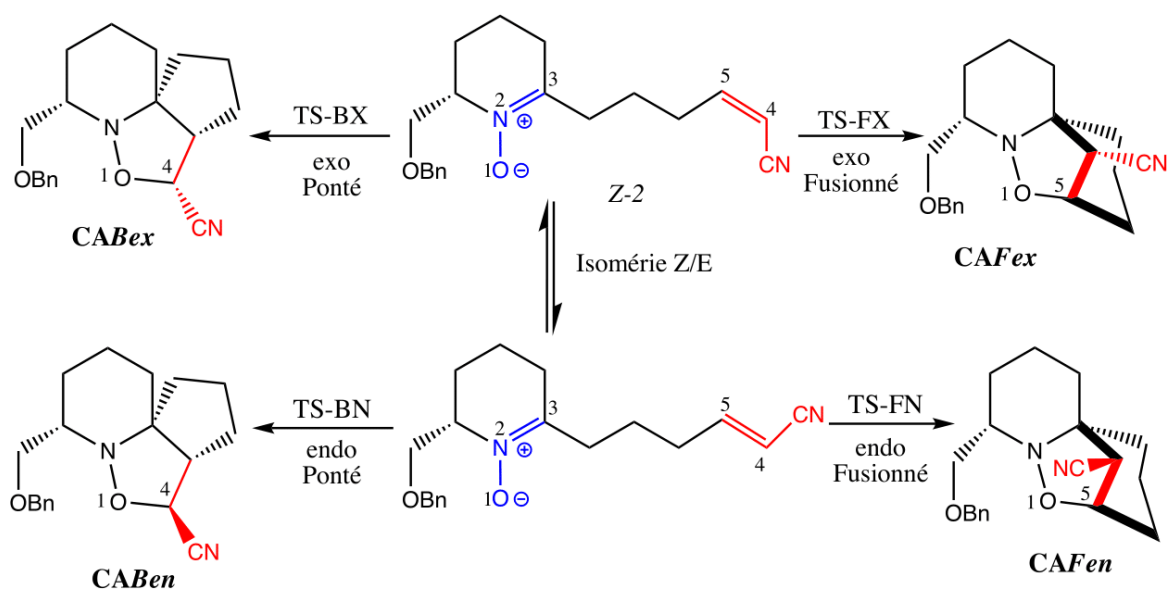


Schéma 3.4: Réaction 32CA intramoléculaire des nitrones cycliques Z/E-2.

Les énergies d'activation associées aux deux chemins réactionnels (fusionné et ponté) sont : 14,9 (TS-FX), 16,7 (TS-BX), 15,3 (TS-FN) et 16,2 (TS-BN) kcal/mol. Quant à l'énergie d'activation des différents isoxazolidines, ces valeurs valent : -27,4 (CA-Fex), -21,0 (CA-Bex), -25,2 (CA-Fen) et -20,9 (CA-Ben) kcal/mol (Tableau 3.9). L'énergie d'activation de l'approche exo fusionné (TS-FX) est la plus faible comparée aux TSs et favorisant ainsi la formation du cycloadduit CA-Fex comme étant le produit cinétique. En plus, en présence du solvant (toluène), le TS-FX est inférieur de 1,52, 0,33 et 1,33 respectivement pour TS-BX, TS-FN et TS-BN. La formation des cycloadduits CA-Fex, CA-Bex, CA-Fen et CA-Ben est exothermique par 27,40, 20,95, 25,24 et 20,92 kcal/mol. La cyclisation fusionnée (exo et endo) demeure plus stable que la cyclisation pontée.

En considérant la base 6-311G(d,p), les mêmes observations ont été enregistrées. Toutefois, on note un abaissement des énergies d'activation et de réaction (Tableau 3.9).

Tableau 3.9: Energies relatives d'activation (Z/E-2), en kcal/mol calculées pour la réaction de cycloaddition intramoléculaire.

	MPWB1K/6-311G(d)		MPWB1K/6-311G(d,p)	
	Gaz	Toluene	Gaz	Toluene
TS-FX	14,88	15,89	13,78	14,97
TS-BX	16,74	17,41	16,24	16,47
CA-Fex	-27,40	-25,59	-27,53	-26,02
CA-Bex	-20,95	-19,25	-21,16	-19,72
TS-FN	15,26	16,22	18,25	18,10
TS-BN	16,16	17,22	18,48	18,97
CA-Fen	-25,24	-23,43	-21,50	-20,40
CA-Ben	-20,92	-19,35	-18,22	-17,22

Les valeurs des propriétés thermodynamiques des espèces engagées dans la réaction IM32CA des nitrones Z/E-2 sont regroupées dans le tableau 3.10. D'après ce tableau, au niveau MPWB1K/6-311G(d), les enthalpies d'activation associées aux deux chemins régioisomériques sont 14,72 (TS-FX) et 16,15 (TS-BX), et 15,06 (TS-FN) et 15,84 (TS-BN) kcal/mol; la formation de l'isoxazolidine correspondant est exothermique par 23,89 (CA-Fex) et 17,98 (CA-Bex) et 22,85 (CA-Fen) et 19,02 (CA-Ben) kcal/mol. La même tendance a été aussi observée avec la base étendue 6-311G(d,p) avec l'enthalpie d'activation du TS-FX qui est 1,36 et 3,22 kcal/mol plus stable que TS-BX et TS-FN.

Tableau 3.10: Enthalpies (ΔH) et énergies libres de Gibbs (ΔG) en kcal/mol, calculées à 190°C pour la réaction de cycloaddition intramoléculaire des nitrones Z/E-2.

	MPWB1K/6-311G(d)		MPWB1K/6-311G(d,p)	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
TS-FX	14,72	21,42	13,41	14,22
TS-BX	16,15	22,88	14,77	17,08
CA-Fex	-23,89	-18,11	-25,76	-21,05
CA-Bex	-17,98	-13,40	-19,87	-16,69
TS-FN	15,06	20,95	16,63	18,10
TS-BN	15,84	21,96	17,28	18,81
CA-Fen	-22,85	-14,49	-20,17	-17,02
CA-Ben	-19,02	-11,42	-17,06	-13,41

Les géométries des TSs associées aux quatre chemins réactionnels de cette réaction IM32CA sont données dans la figure 3.18). Aux TS-F (fusionnés), les longueurs des liaisons C-C/C-O sont de 2,403/1,814 Å à TS-FX, 2,325/1,836 Å à TS-FN, tandis qu'aux TS-B (pontés) les

longueurs de liaisons C–C/C–O valent 2,063/2,114 Å à TS-BX et 2,058/2,085 Å à TS-BN. Dans ces réactions IM32CA, les TS-F favorables sont plus asynchrones que les TS-B et dans ces TS-F, la courte distance C–O correspond à l'interaction entre le centre le plus nucléophile (l'oxygène O1) et le centre le plus électrophile (le carbone C4).

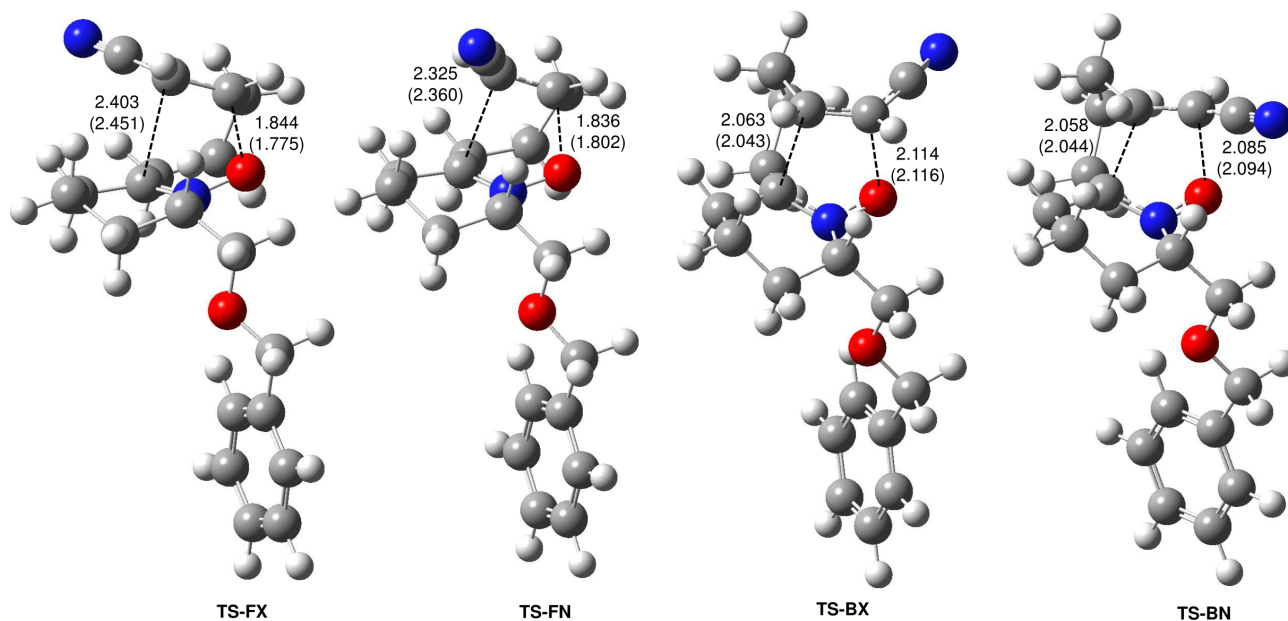


Figure 3.18: Géométries optimisées avec MPWB1K/6311G(d) TSs en phase gazeuse et solvant (valeurs en parenthèses) engagés dans la réaction 32CA. Distances en Angströms.

3.2.3 Analyse topologique ELF associée à la réaction IM32CA des nitrones cycliques (Z-2 et E-2)

3.2.3.1 Analyse topologique ELF des TSs engagés dans la réaction IM32CA des nitrones cycliques Z/E-2

L'analyse topologique ELF de la nitrone cyclique Z-2, révèle la présence d'un bassin disynaptique $V(O1,N2)$ associé à la liaison $O1-N2$ et intégrant 1,43 $|e|$, deux bassins disynaptiques $V(N2,C3)$ intégrant un total de 3,91 $|e|$ comme population électronique, lié à la double liaison $N2-C3$ et enfin deux bassins disynaptiques $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ avec un total de population de 3,40 $|e|$, associée à la double liaison $C4-C5$ du fragment nitrile α, β -insaturé (Tableau 3.11).

Au TS-FX, $d(C3-C4)=2,403$ Å et $d(O1-C5)=1,814$ Å, des changements topologiques importants sont observés par rapport à la nitrone Z-2. Les deux paires de bassins $V(N2,C3)$ et $V'(N2,C3)$, $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ fusionnent en un bassin disynaptique unique $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$ intégrant respectivement 2,90 $|e|$ et 2,79 $|e|$. Cette fusion est due à la dépopulation électronique des doubles liaisons $N2-C3$ et $C4-C5$. D'autre part, un nouveau bassin monosynap-

tique $V(N2)$ avec une population de $1,31 |e|$ qui est apparu sur l'atome d'azote $N2$ de la nitrone. De plus, un autre bassin monosynaptique $V(C4)$ avec $0,43 |e|$ de population électronique peut être observé sur le carbone $C4$. Ce bassin $V(C4)$, créé sur le centre le plus électrophile de nitrone $Z-2$, est important pour la formation de la liaison $C3-C4$. La densité électronique associée au monosynaptique $V(N2)$ bassin (observé aussi pour $TS-BX$), provient principalement de la forte dépopulation de la liaison $N2-C3$, tandis que celle du bassin monosynaptique $V(C4)$ provient de la dépopulation électronique de la liaison $C4-C5$.

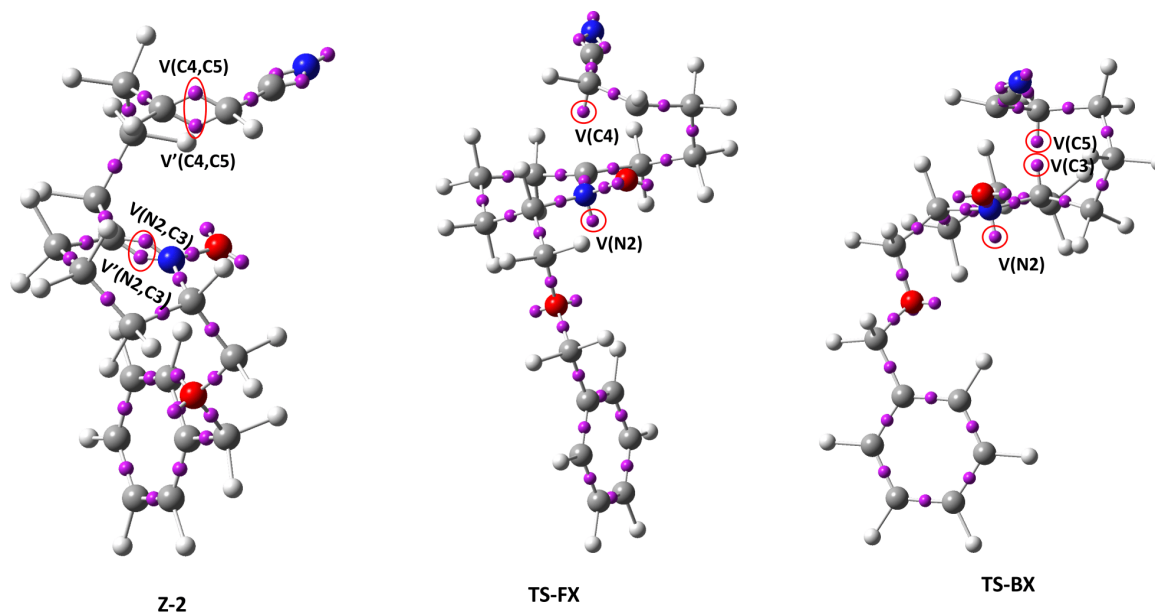


Figure 3.19: Représentation des bassins attracteurs ELF de la nitrone cyclique $Z-2$, $TS-FX$ et $TS-BX$.

Au $TS-BX$, $d(C3-C5)=2,063\text{\AA}$ et $d(O1-C4)=2,126\text{\AA}$, similairement au $TS-FX$, les deux paires de bassins $V(N2,C3)/V'(N2,C3)$ et $V(C4,C5)/V'(C4,C5)$ présents dans la nitrone $Z-2$ ont fusionnés en deux bassins disynaptiques $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$ avec respectivement $2,52 |e|$ et $2,90 |e|$, et ces nouveaux bassins ($V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$) émanent de la dépopulation des multiples liaisons $N2-C3$ et $C4-C5$. Le bassin monosynaptique $V(N2)$, lié au doublet libre sur l'azote $N2$ est également observée avec une population de $1,28 |e|$. Cependant, contrairement au $TS-FX$, deux nouveaux bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V(C5)$ intégrant respectivement, $0,51 |e|$ et $0,36 |e|$ sont observés sur les atomes de carbone $C3$ et $C5$. Ces deux bassins monosynaptiques sont nécessaires pour la formation de la liaison $C3-C5$.

Pour les TSs , $TS-FN$ ($d(C3-C4)=2,325\text{\AA}$ et $d(O1-C5)=1,836\text{\AA}$) et $TS-BN$ ($d(C3-C5)=2,058\text{\AA}$ et $d(O1-C4)=2,085\text{\AA}$), les mêmes changements topologiques ont été enregistré (Tableau 3.11 et Figure 3.20).

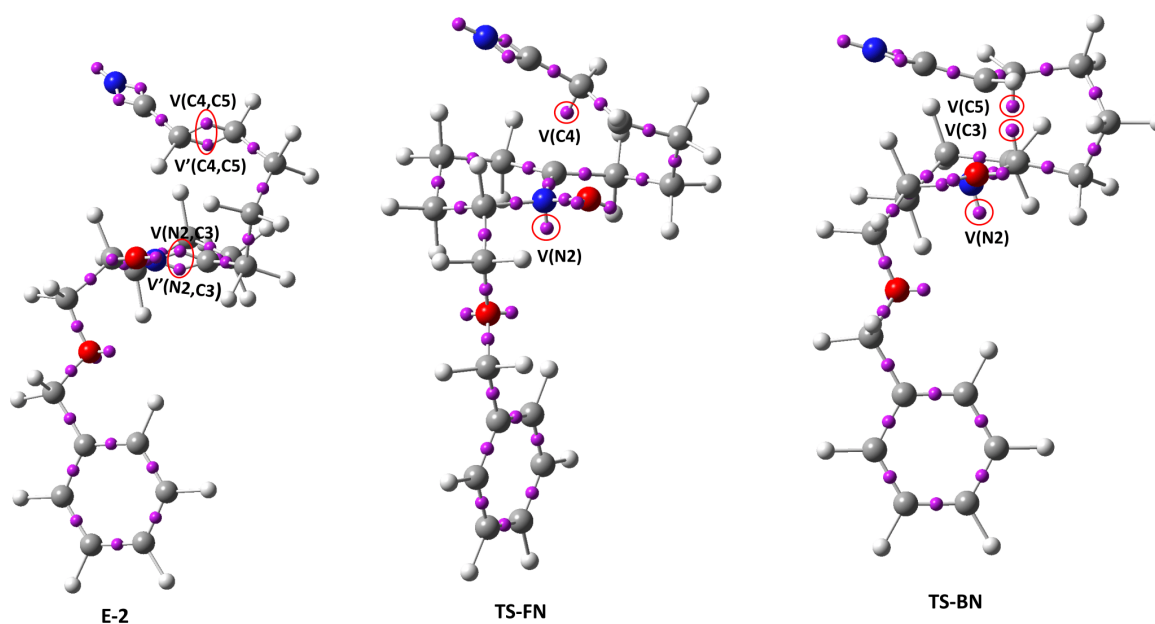


Figure 3.20: Représentation des bassins attracteurs ELF de la nitronne cyclique E-2, TS-FN et TS-BN.

Tableau 3.11: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ des bassins de valence ELF de Z-2, E-2, TS-FX, TS-BX, TS-FN et TS-BN.

	Z-2	E-2	TS-FX	TS-BX	TS-FN	TS-BN
V(O1,N2)	1,43	1,41	1,24	1,34	1,23	1,32
V(O1)	3,07	3,09	3,13	2,96	3,04	2,92
V'(O1)	2,89	2,93	2,83	2,84	2,82	2,82
V(N2,C3)	1,98	1,95	2,90	2,52	2,94	2,47
V'(N2,C3)	1,93	1,92				
V(C4,C5)	1,71	1,71	2,79	2,90	2,83	2,86
V'(C4,C5)	1,69	1,65				
V(N2)			1,31	1,28	1,25	1,29
V(C3)				0,51		0,51
V(C4)			0,43		0,47	
V(C5)				0,36		0,40

3.2.3.2 Analyse BET du chemin réactionnel TS-FX

L'analyse BET du chemin réactionnel le plus favorable (TS-FX) pour cette réaction 32 IMCA indique que la réaction a eu lieu à travers huit domaines de stabilité structurale (SSD) (Figure 3.21).

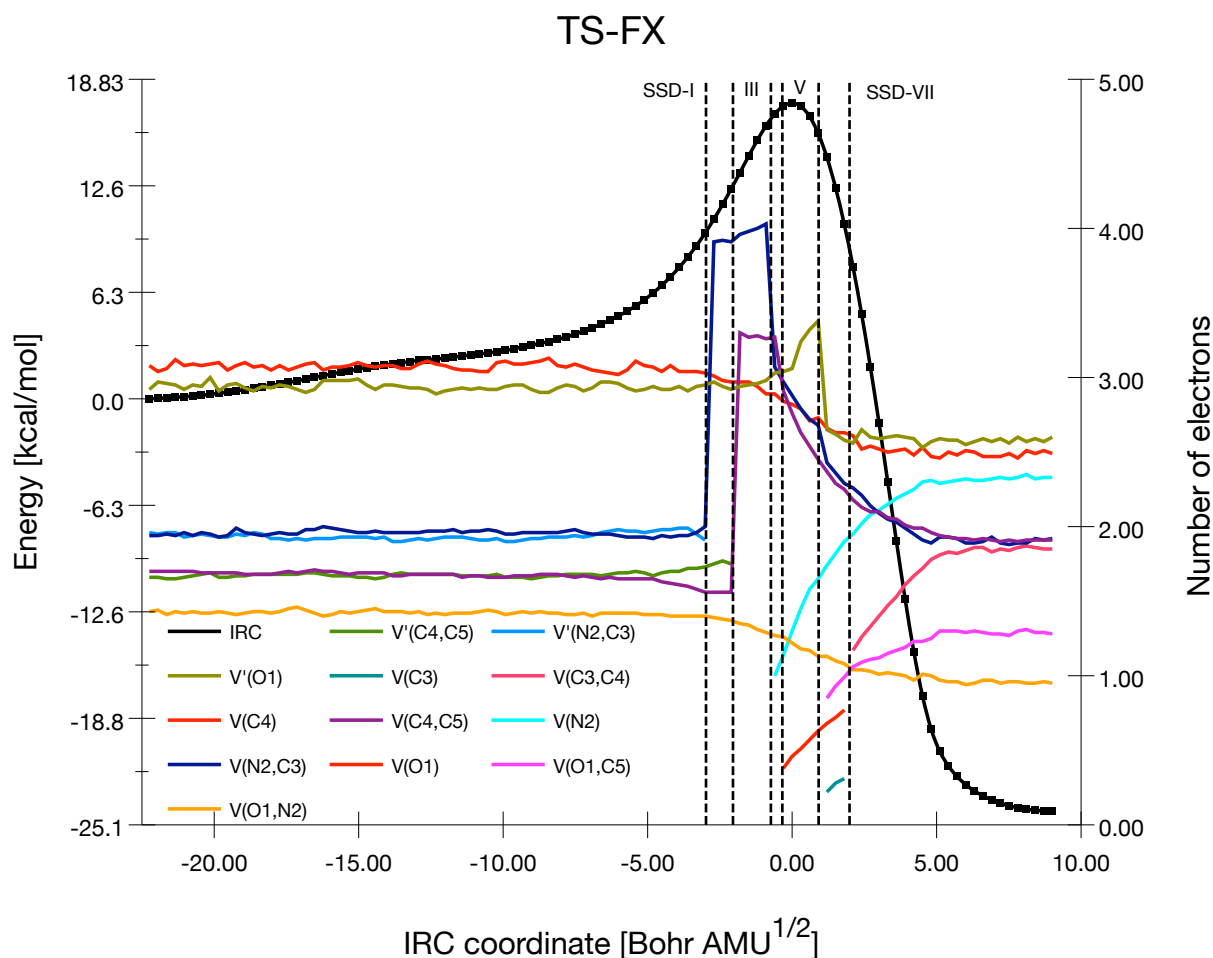


Figure 3.21: Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FX.

Au premier domaine (SSD-I), le système réactionnel présente les différents bassins attracteurs participant à la formation des liaisons O1–C5 et C3–C4. On note dans ce domaine, les bassins : V(O1) et V'(O1) (avec 3,08 et 2,92 $|e|$), V(O1,N2) (1,42 $|e|$) et les deux bassins V(C4,C5) et V'(C4,C5) (1,7 et 1,66 $|e|$).

Le passage du domaine SSD-I au SSD-II se traduit par une catastrophe de type Cusp qui est dû à la transformation du double bassin V(N2,C3) (Figure 3.22) en un seul ayant une population de 3,91 $|e|$. Tout comme le domaine précédent, au SSD-III on note le même changement topologique autour des bassins V(C4,C5) et V'(C4,C5).

Contrairement aux domaines SSD-II et SSD-III, le domaine SSD-IV est caractérisé par la formation des bassins V(C4) et V(N2) symbolisant respectivement la création d'un pseudo radical autour de l'atome C5 et le doublet électronique sur l'atome d'azote N2. En fin de ce domaine, la population électronique de ces deux bassins croît de 0,38 à 0,63 $|e|$ pour V(C4) et de 1,14 à 1,65 $|e|$ pour V(N2). Cette densité des bassins précédents continue de croître pour atteindre les valeurs de 0,68 et 1,74 $|e|$ (V(C4) et V(N2)) au domaine SSD-V. En plus, de

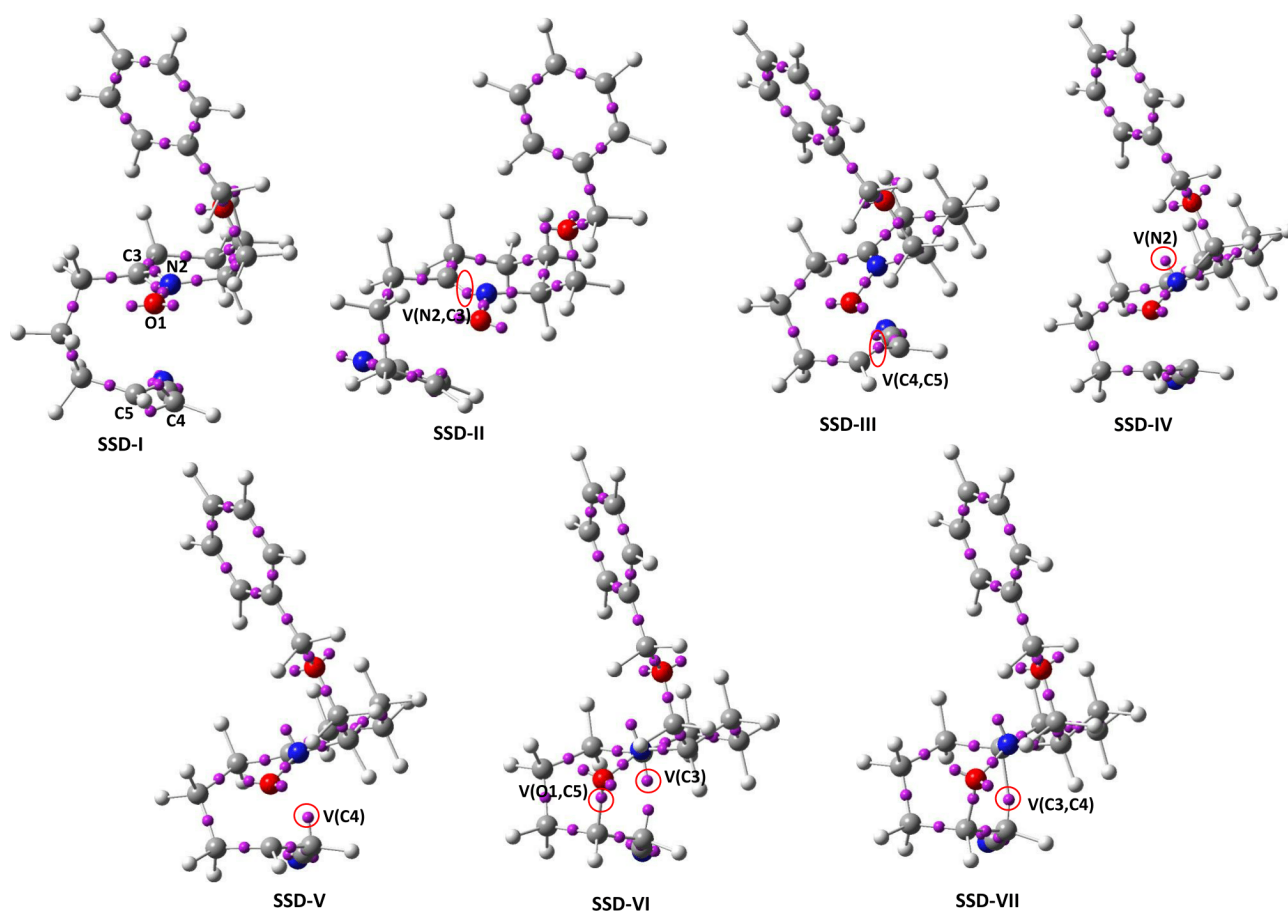


Figure 3.22: Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-FX.

cette croissance, on note la présence du bassin $V(C3)$ avec $0,22 |e|$ et du bassin disynaptique $V(O1,C5)$ avec une densité de $0,85 |e|$ illustrant la première liaison $O1-C5$. La population de ce bassin $V(O1,C5)$ émane de la réduction des deux bassins monosynaptique $V(O1)$ et $V'(O1)$ qui ont perdu respectivement $0,07 |e|$ ($V(O1)$) et $0,79 |e|$ ($V'(O1)$). Toutefois les populations des bassins $V(C3)$ et $V(C4)$ sont assez peuplés et prêts à fusionner entre eux pour former la dernière liaison $C3-C4$ au prochain domaine.

Une fois peuplés, les deux bassins $V(C3)$ et $V(C4)$ fusionnent au domaine SSD-VI en générant le bassin $V(C3,C4)$ qui illustre le dernier changement topologique et traduisant la liaison $C3-C4$. La population de ce bassin $V(C3,C4)$ est de $1,17 |e|$ en début mais atteint une valeur de $1,85 |e|$.

3.2.3.3 Analyse BET du chemin réactionnel TS-BX

L'évolution de la densité électronique le long de la réaction IM32CA via le chemin TS-BX analysée topologiquement par la BET révèle que le processus a eu lieu via six domaines de

stabilité structurelle (SSD) (Figure 3.23).

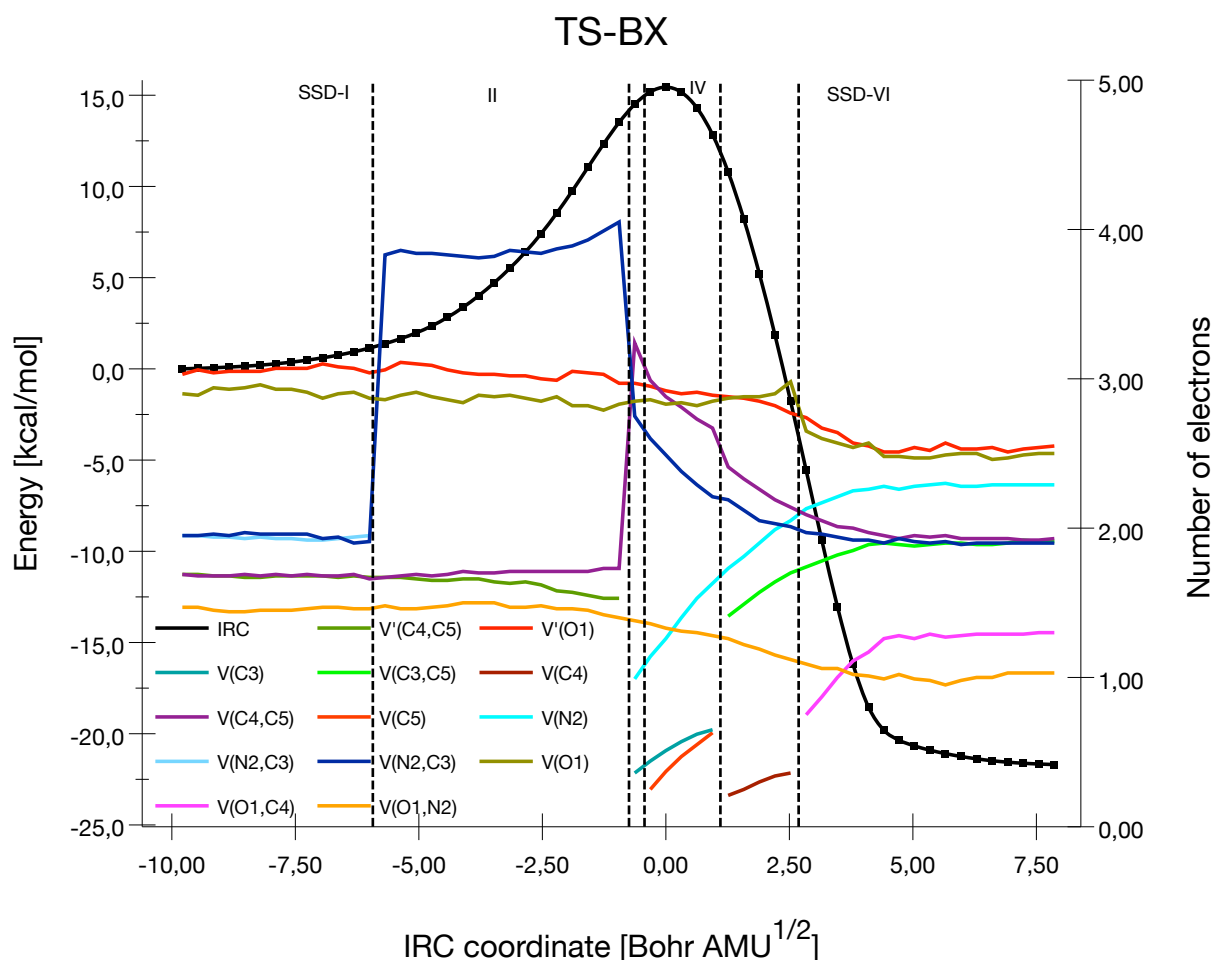


Figure 3.23: Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-BX.

Le domaine SSD-I correspond aux topologies des différents bassins atomiques engagés dans la formation des liaisons C3–C5 et O1–C4. On note la présence de deux bassins monosynaptiques V(O1) et V'(O1) avec une densité électronique de 5,93 $|e|$, associés tous aux doublets libres sur l'oxygène O1, deux bassins V(N2,C3) et V'(N2,C3) illustrant la double liaison N2-C3 et intégrant au total 3,90 $|e|$. En plus des précédents bassins, on note également un bassin disynaptique V(O1,N2) lié à la simple liaison O1-N2 et deux bassins disynaptiques V(C4,C5) et V'(C4,C5) avec chacun 1,69 $|e|$ de densité pour la double liaison C4-C5 (Figure 3.24).

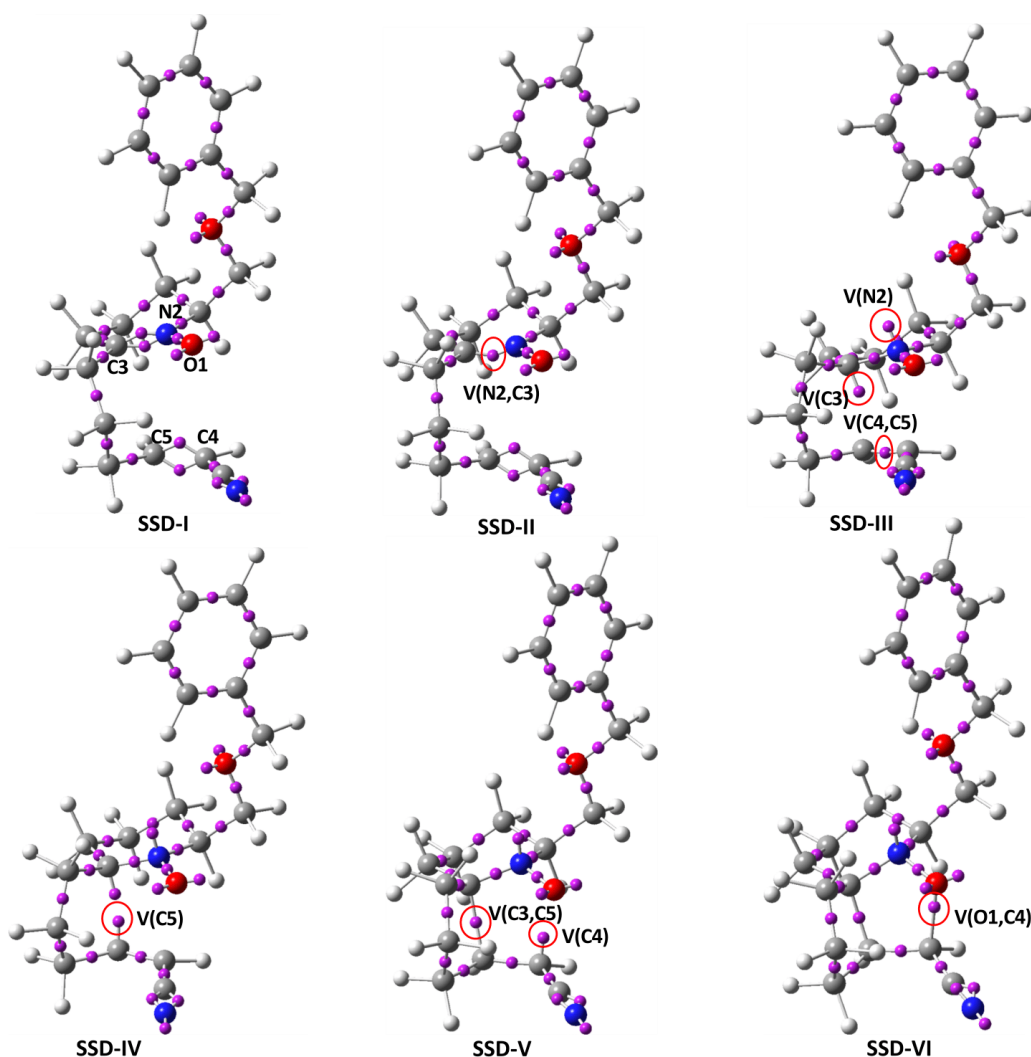


Figure 3.24: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-BX.

Au domaine SSD-II, les deux bassins $V(N2,C3)$ et $V'(N2,C3)$ fusionnent en un unique bassin disynaptique $V(N2,C3)$ intégrant $3,83 |e|$. Cette transformation correspond à la catastrophe de type Cusp. La réduction de la densité électronique de ces différents bassins $V(N2,C3)$ débute au domaine SSD-III avec la création de deux bassins monosynaptique $V(C3)$ et $V(N2)$ dû à la disparition du second bassin $V'(N2,C3)$ au domaine précédent. Ces nouveaux bassins $V(C3)$ et $V(N2)$ possèdent $0,36$ et $0,99 |e|$ en début de domaine. En plus de ces deux catastrophes, les deux bassins $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ émergent en un seul bassin (catastrophe de type Cusp) avec une population électronique de $3,24 |e|$. Les populations des bassins $V(C3)$ et $V(N2)$ atteignent $0,63$ et $1,63 |e|$ (Figure 3.23).

Cette réduction des bassins $V(C4,C5)$ génère la création d'un autre bassin monosynaptique autour de l'atome de carbone C5 avec $0,25 |e|$ de population électronique le long du domaine SSD-IV.

Au domaine SSD-V, les deux monosynaptiques créés aux domaines SSD-III et SSD-IV dis-

paraissent au profit d'un nouveau bassin $V(C3,C5)$ avec une population de 1,41 $|e|$ et illustrant la première liaison C–C. On note aussi le long de ce domaine l'apparition du bassin monosynaptique $V(C4)$ intégrant 0,21 $|e|$.

Enfin le dernier changement topologique (création du bassin $V(O1,C4)$) a eu lieu au domaine SSD-VI (Figure 3.24). La population de ce bassin est de 0,75 $|e|$ en début mais atteint la valeur de 1,3 $|e|$ en fin du domaine SSD-VI.

3.2.3.4 Analyse BET du chemin réactionnel TS-FN et TS-BN

L'analyse BET des chemins réactionnels TS-FN et TS-BN associés à la réaction IM32CA des nitrones cycliques (Z-2 et E-2) permet de faire des observations suivantes sur l'évolution de la formation des liaisons C–C et O–C. Pour le chemin régioisomérique TS-FN, le processus réactionnel est subdivisé en huit domaines de stabilité structurelle (Figure 3.25).

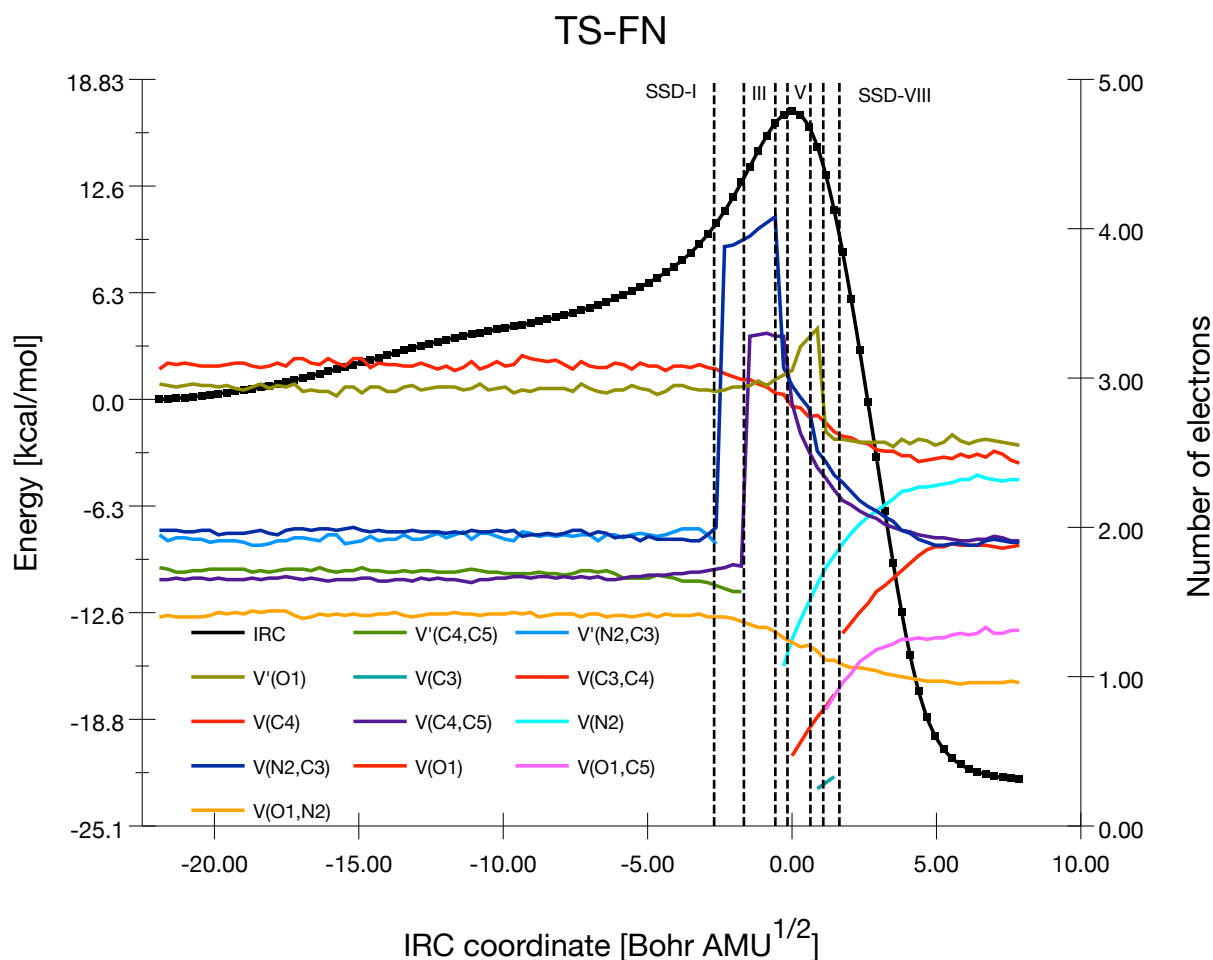


Figure 3.25: Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FN.

La figure 3.26 suivante illustre l'ordre d'apparition des différents bassins mono et disynap-

tiques le long du chemin réactionnel TS-FN. Comparativement au chemin TS-FN, les bassins $V(N2)$, $V(C4)$ et $V(C3)$ apparaissent de façon consécutive dans les domaines SSD-IV, V et VI (Figure 3.26). Malgré cette différence d'apparition des monosynaptiques précédents, les disynaptiques $V(O1,C5)$ et $V(C3,C4)$ traduisant la formation des liaisons $O1-C5$ et $C3-C4$ ont lieu aux deux derniers domaines (VII et VIII) de l'IRC.

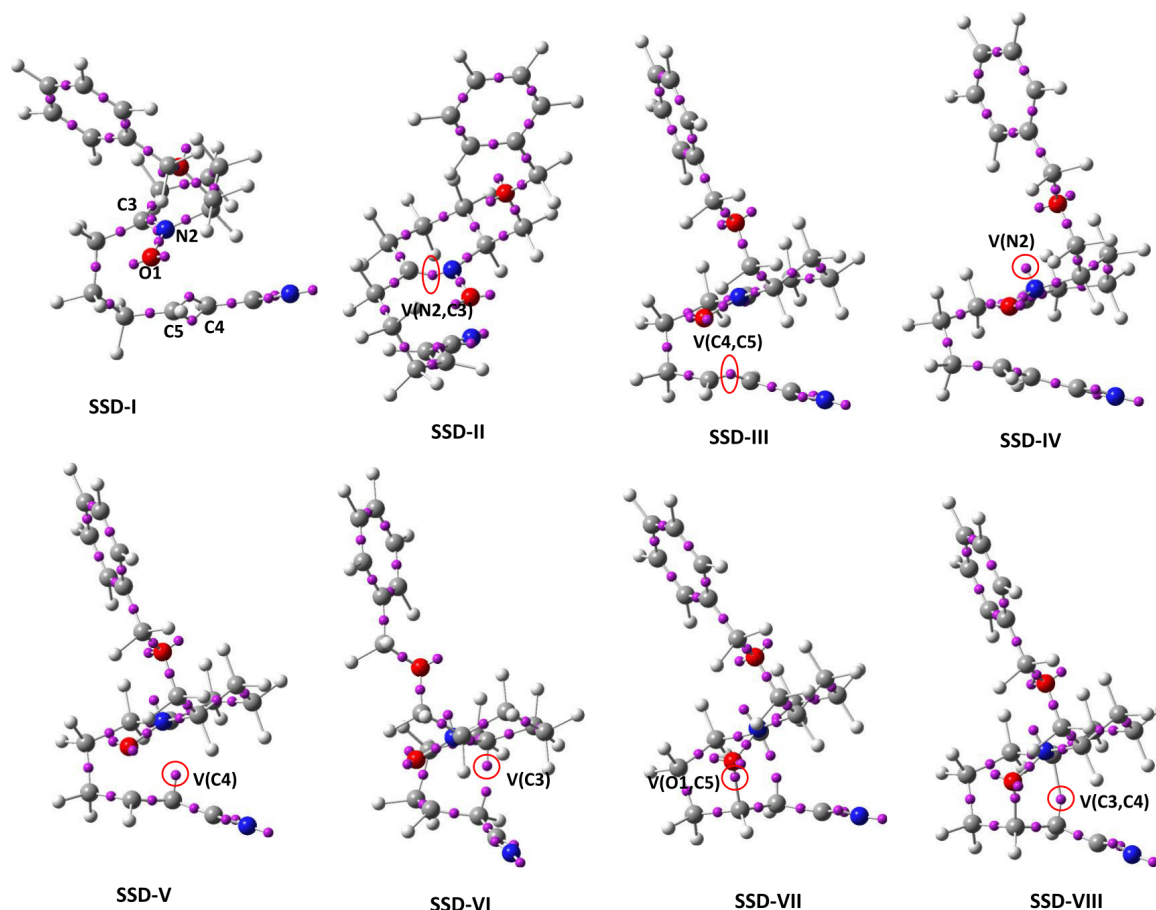


Figure 3.26: Représentation des bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-FN.

Tout comme le chemin TS-FN, une série de huit SSD est nécessaire pour le chemin TS-BN (Figure 3.27). Les premiers domaines SSD-I, II et III sont identiques (Figures 3.28 et 3.26). Cependant aux domaines IV, on enregistre la présence des bassins $V(C3)$ et $V(N2)$ contrairement au chemin TS-FN où seul le $V(N2)$ est présent. Ce domaine est quasi identique à celui du chemin TS-BX, où on notait en plus de ces deux bassins $V(C3)$ et $V(N2)$, un seul bassin disynaptique $V(C4,C5)$.

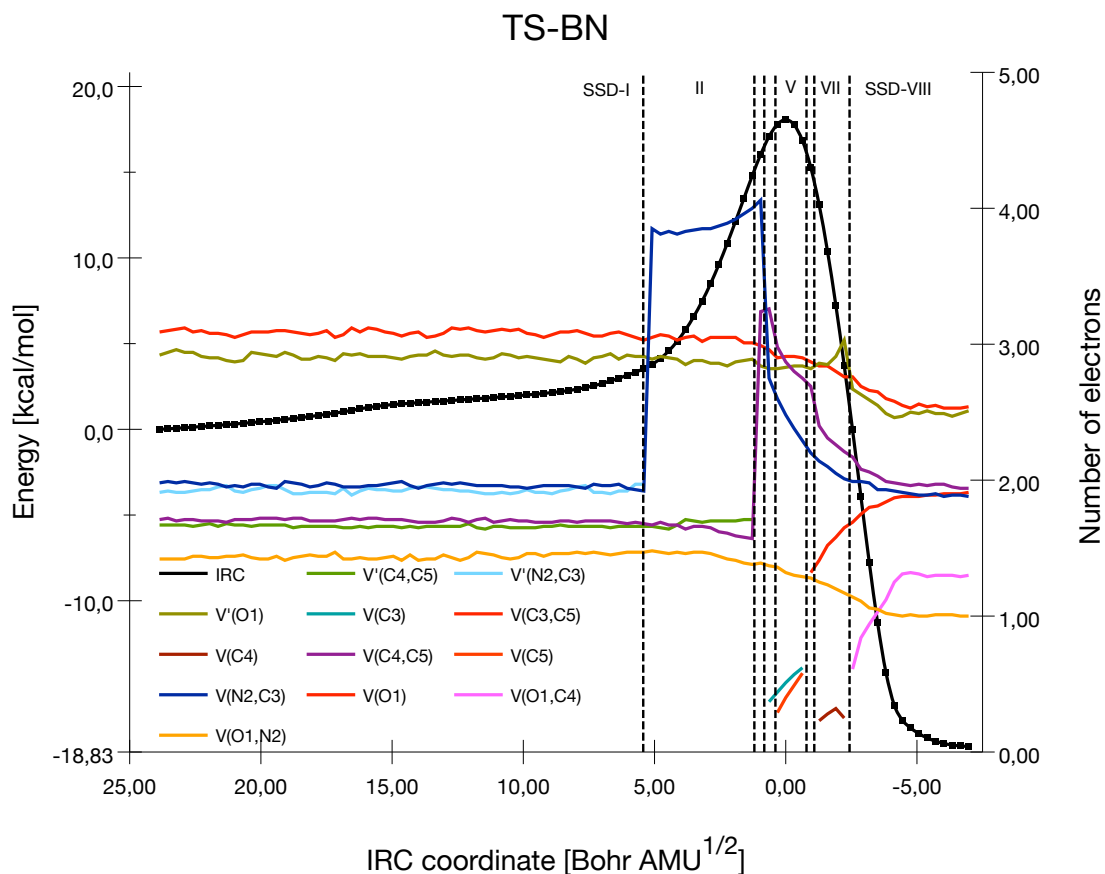


Figure 3.27: Population électronique des bassins le long de l'IRC associé à TS-FN.

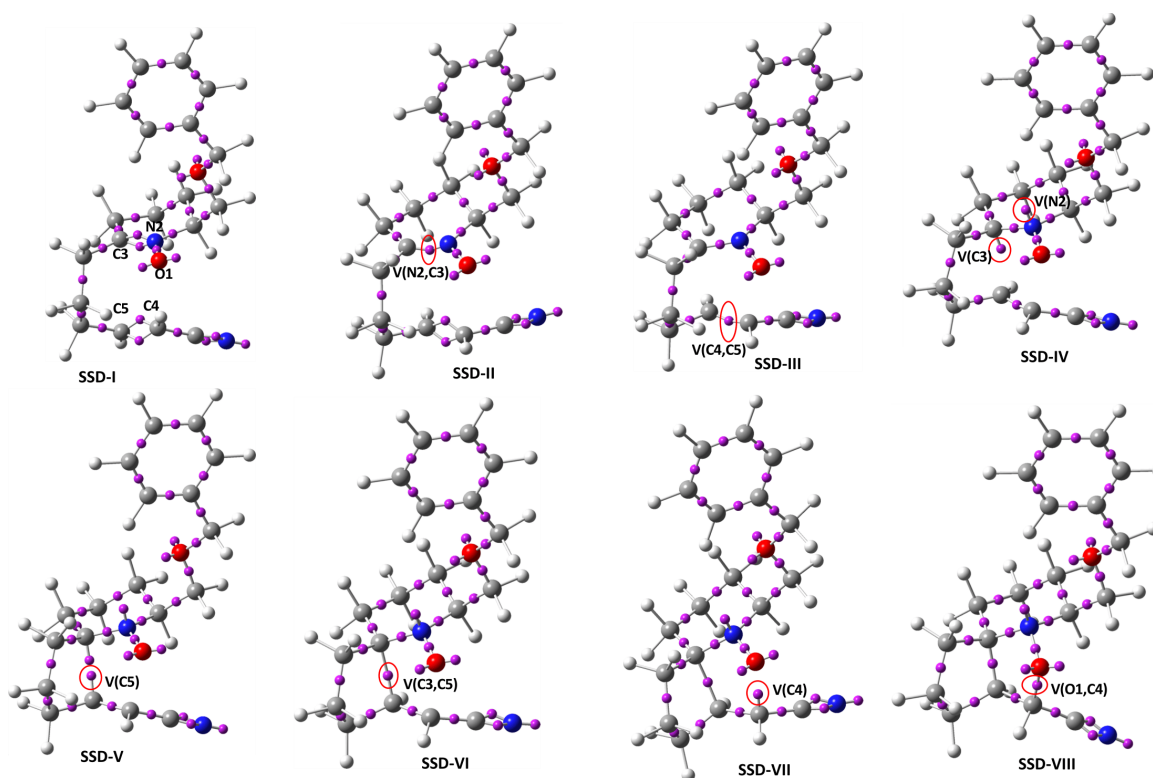


Figure 3.28: Représentation des bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-BN.

3.2.4 Evaluation de la synchronicité le long de la réaction 32CA intramoléculaire des nitrones cycliques

Le tableau 3.12 comporte les valeurs de la synchronicité calculées pour chaque chemin réactionnel de la réaction 32CA intramoléculaire des nitrones cycliques Z et E.

Tableau 3.12: Valeurs de la synchronicité absolue (S_y^{abs}), pourcentage de localisation des TSs (%) sur l'IRC, nombre de catastrophes (N) et l'ordre d'apparition des bassins.

	TS-FX	TS-BX	TS-FN	TS-BN
S_y^{abs}	0,88	0,64	0,89	0,84
IRC(%)	71,19	55,45	73,57	77,40
N	7	6	8	8
Ordre d'apparition des bassins le long de l'IRC	N2 ; C4 O-C +C3 ; C-C	C3+N2 ; C5 C-C +C4 ; O-C	N2 ; C4 ; C3 O-C ; C-C	N2+C3 ; C5 C4 ; C-C ; O-C

Suivant le chemin TS-FX, l'IRC s'étend de -22,25 à 9,00 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$ et les modifications des domaines de stabilités structurel (SSD) apparaissent à -2,86, -1,96, -0,75, -0,45, 1,05 et 1,96 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. Ainsi, les valeurs calculées de la synchronicité (S_y) et la synchronicité absolue (S_y^{abs}) sont respectivement 0,93 et 0,88. Cette valeur de 0,88 pour la synchronicité préconise un processus plus synchrone. D'après le tableau 3.12 le TS-FX se situe à 71,19 % le long de l'IRC avec un caractère tendant plus vers le produit.

Pour le chemin stéréoisomérique exo ponté via TS-BX, l'IRC s'étend de -9,78 à 7,86 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. Les modifications des SSD apparaissent de gauche à droite le long de l'IRC aux valeurs suivantes : -5,84, -0,79, -0,47, 1,103 et 2,68 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. À partir de ces valeurs, les valeurs calculées de S_y et S_y^{abs} sont respectivement 0,78 et 0,64. La valeur maximale de la synchronicité absolue, S_y^{abs} est égale à 1 et la valeur calculée est 64 % de celle-ci, impliquant que ces modifications topologiques ont lieu de manière asynchrone. Ceci est dû à la fusion précoce des deux bassins V(N2,C3) et V'(N2,C3). Si on néglige cette modification précoce, on trouvera des valeurs de 0,887 et 0,83 pour S_y et S_y^{abs} , respectivement. Par ailleurs, l'état de transition TS-BX se retrouve à peu près à mi-chemin de l'IRC (55,45 %) avec un caractère intermédiaire entre le réactif et les produit.

Pour les chemins associés aux TS-BN et TS-FN, les valeurs de la synchronicité absolue sont respectivement de 0,84 et 0,89, tandis que celles de la synchronicité sont de 0,91 et 0,94. Les deux processus sont hautement synchrones, comme le chemin réactionnel TS-FX. La synchronicité absolue du chemin TS-BN est environ 20 % supérieure à celle du TS-BX, tandis que celle du

TS-FN est environ 1,4 % supérieure à celle du TS-FX. Comme le TS-FX, les deux TS-endo (TS-BN et TS-FN) ont le caractère d'un produit.

L'analyse de la population électronique via BET le long des différents chemins réactionnels de cette réaction IM32CA des nitrones cycliques donne le mécanisme électronique dans lequel les flèches bouclées représentent les transferts d'électrons (Schéma 3.5). Dans le cas exo fusionné via TS-FX, pour atteindre le cyclo adduit CaFexo, le bassin $V(N2,C3)$ se dépeuple premièrement en créant qu'un seul bassin, $V(N2)$. Dans la seconde étape, le bassin $V(C4)$ est créé en prenant sa population du bassin disynaptique $V(C4,C5)$. La troisième étape consiste en plusieurs flux d'électrons simultanés : d'une part, le bassin monosynaptique $V(C3)$ est créé principalement de $V(N2,C3)$ alors que la liaison O1-C5 est formée par l'apparition du bassin disynaptique $V(O1,C5)$ qui tire sa population initiale de 0,85 $|e|$, des bassins $V'(O1)$, $V(O1)$ et $V(C4,C5)$. La quatrième étape correspond à la formation de la liaison C3-C4, qui prend sa population électronique des bassins $V(C3)$ et $V(C4)$ en voie de disparition (Schéma 3.5). Pour le chemin TS-FN pour atteindre le cycloadduit CaFendo, la même description du flux d'électrons que dans le cas TS-FX peut être faite avec une seule différence, car il existe cinq étapes au lieu de quatre en raison du fait que la formation du bassin monosynaptique $V(C3)$ a lieu avant la formation de la liaison O1-C5 (Schéma 3.5).

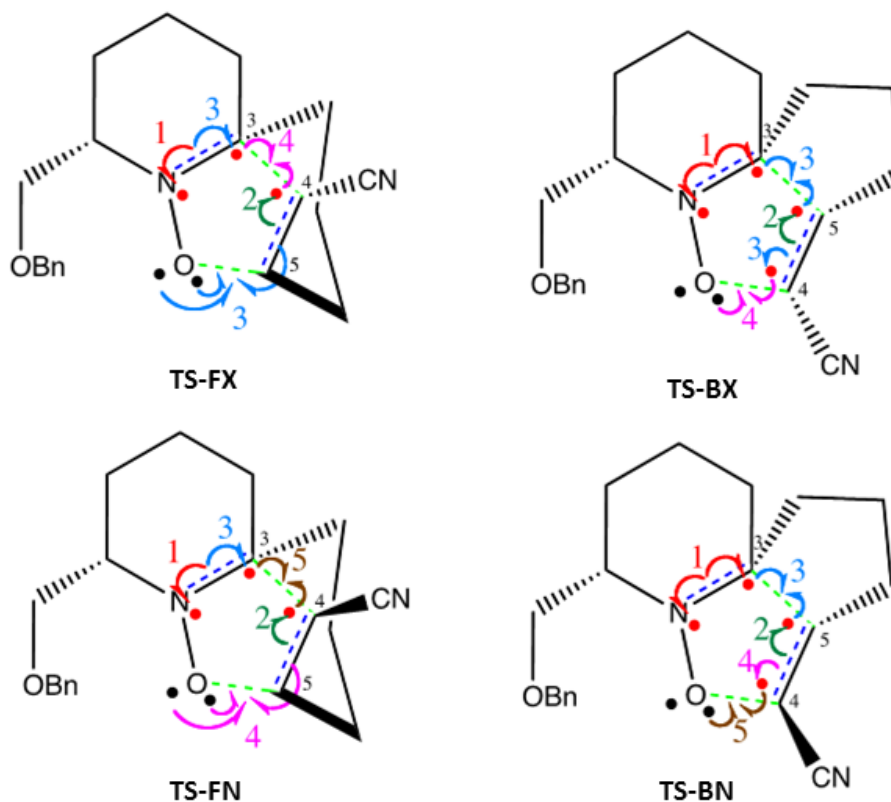


Schéma 3.5: Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.

Dans le cas exo ponté via TS-BX, les flux d'électrons allant de la nitrone Z-1 à CaBexo peuvent être divisés en quatre étapes, comme indiqué à l'aide des flèches frisées sur le schéma 3.5 : 1) dépeuplement du bassin $V(N2,C3)$ donnant lieu à des bassins monosynaptiques sur N2 et plus C3; 2) dépeuplement de $V(C4,C5)$ avec création d'un bassin monosynaptique sur C5; 3) formation de la liaison sigma C3-C5 à partir des bassins monosynaptiques C5 et C3 et création d'un bassin monosynaptique $V(C4)$ dû dépopulation de la liaison C4-C5; et 4) la formation de la liaison sigma O1-C4 à partir des bassins monosynaptiques $V(C4)$ et $V(O1)$. Enfin pour le cas endo ponté, de E-1 à CaBendo, la description est essentiellement la même, la seule différence étant qu'il y a cinq étapes au lieu de quatre, comme indiqué dans le schéma : les étapes 1) et 2) sont identiques, et dans la troisième étape, seule la formation de la liaison sigma en C3-C5 à partir des bassins monosynaptiques en C5 et C3 a lieu; puis dans une quatrième étape se produit la création d'un bassin monosynaptique en C4 en dépeuplant la liaison C4-C5; et la dernière étape explique la formation de la liaison sigma O1-C4 à partir des bassins monosynaptiques $V(C4)$ et (O1).

Les réactions IM32CA des nitrones cycliques Z-2 et E-2, générées grâce à des réaction de type Domino des isoxazolidines bicycliques Z-1 et E-1, ont été étudiés à l'aide de la MEDT. Pour ces réactions IM32CA, deux chemins régioisomériques associés à la formation du 6,6,5-isoxazolidines pontées et fusionnées ont été pris en considération. Le faible caractère électrophile de ces deux nitrones est responsable des grandes valeurs d'énergie d'activation trouvées au niveaux de calcul MPWB1K/6-311G(d) et MPWB1K/6-311G(d,p). L'analyse topologique ELF des TSs révèle qu'aucune liaison C-C ou O-C n'a eu lieu malgré la présence des différents bassins $V(C4)$, $V(C5)$ et $V(C3)$ au sein de ces TSs. Toutefois l'analyse BET a permis de décélérer le caractère non-concerté des ces réactions avec la formation consecutive des liaisons le long de chaque chemin réactionnel.

3.3 Réaction 32CA entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et 7-oxanorborn-5-en-2-ones

Les dérivés de norbornène réagissent avec une variété de réactifs préférentiellement à partir de la face syn de la double liaison (Schéma 3.6) [177]. Cette attaque préférée syn a été attribuée à différents effets stéréo-électroniques tels que les effets stériques, les effets de torsion, l'extension orbitale non équivalente ou le facteur "x" de Huisgen [177, 178] qui, selon Houk, provient d'un échec forcé des liaisons allyliques dans le norbornène et non pas de l'extension orbitale non

équivalente ou des interactions hyperconjugatives [177].

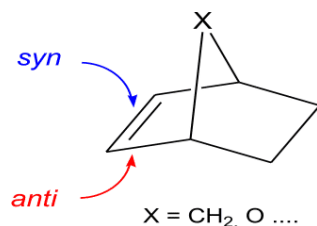


Schéma 3.6: Les différents approches (syn/anti) d'attaque sur un composé de norbornène

Bien que la réaction de la méthyle nitrile oxyde (NO) avec une grande variété de composés bicycliques contenant de multiples liaisons a été largement étudiée, la réactivité de ce dipôle vis-à-vis des 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONB) n'a été explorée qu'au début des années 1990, lorsque Plumet et al., étudièrent expérimentalement les réactions 32CA de la méthyle nitrile oxyde (NO) avec les ONB 2-a,b (Schéma 3.7) qui conduisirent exclusivement aux produits d'addition syn avec d'excellents rendements [179, 180].

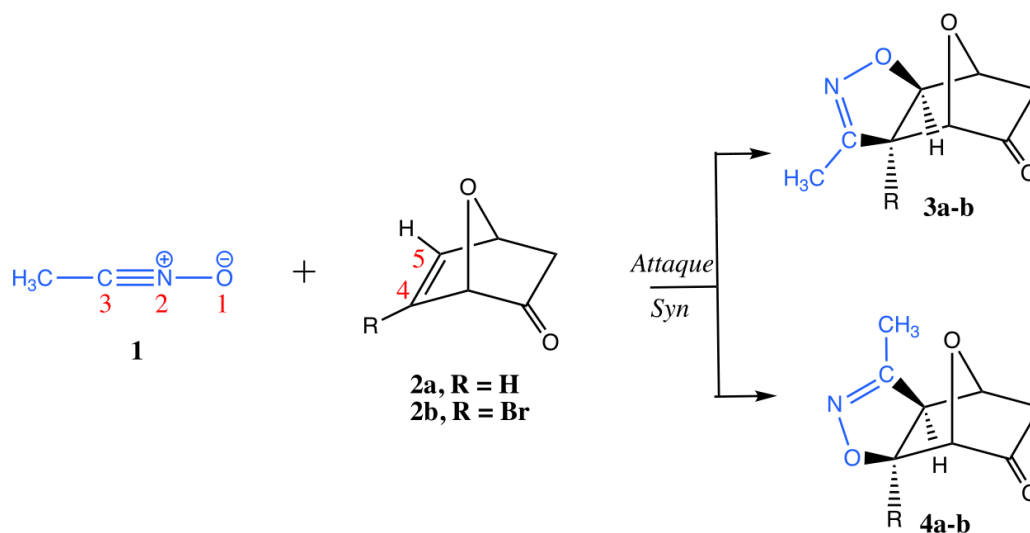


Schéma 3.7: Réactions 32CA de l'oxyde acetonitrile (NO) avec les 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONBs 2-a,b), conduisant aux cycloadduits 3-a,b et 4-a,b.

Afin de comprendre la réactivité de type ZW de l'oxyde acetonitrile avec les dérivés du norbornène (ONB) et d'expliquer l'origine des sélectivités régio et diastéréofaciales obtenues expérimentalement par Plumet et al. [179] une étude MEDT a été réalisée à l'aide de la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). Pour parvenir à ce but, en plus d'une caractérisation de la structure électronique du NO par l'analyse topologique ELF et l'analyse des indices de réactivité définis dans le CDFT, les surfaces d'énergie potentielle (PES) associées aux chemins réactionnels et une analyse ELF de la liaison liées aux différents chemins réactionnels sera explorée et caractérisée.

3.3.1 Analyse des indices de la réactivité par de la DFT conceptuelle

Le tableau 3.13 regorge les descripteurs chimiques (potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N) de la méthyle nitrile oxyde (NO) et les dérivées du norbornène.

Tableau 3.13: Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω et nucléophilie globale N des réactifs en eV , évalués au niveau B3LYP/6-31G(d).

Réactifs	μ	η	ω	N
NO	-2,90	7,66	0,55	2,40
2a	-3,57	5,44	1,17	2,84
2b	-3,83	5,36	1,37	2,62

On remarque d'après ce tableau 3.13 :

- le potentiel chimique électronique de NO ($-2,90 eV$) est supérieur à celui des ONB, 2a ($-3,57 eV$) et 2b ($-3,83 eV$) prévoyant ainsi qu'au long de ces réactions, le transfert global de densité électronique (GEDT) se déroulera du NO vers l'ONB,
- le NO possède un indice d'électrophilie de l'ordre de $0,55 eV$ et un indice de nucléophilie $2,40 eV$ permettant de le classer comme un électrophile faible et nucléophile moyen [148].
- le ONB 2-a possède un indice d'électrophilie d'une valeur de $1,77 eV$, étant classé comme un électrophile faible, et un indice de nucléophilie N de $2,84 eV$, ce qui permet de le classer comme un nucléophile moyen. L'introduction du groupement électro-attracteur (l'atome de brome) dans l'éthylène ONB 2-b augmente son caractère électrophile, et par conséquent son indice d'électrophilie ω devient $1,37 eV$, et diminuant ainsi son indice de nucléophilie à $2,62 eV$.

Au cours d'une réaction de cycloaddition, avec des réactifs asymétriques, le chemin le plus favorable est celui impliquant l'interaction initiale entre-deux centres, le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile. Les fonctions de Parr d'électrophile P_k^+ des ONBs 2-a,b et la fonction de Parr de nucléophile P_k^- pour la NO ont été calculées et insérées dans la figure 3.29.

D'après cette figure 3.29, l'analyse de la fonction de Parr de la nucléophilie de NO 1-b montre que l'atome d'oxygène O1 est le centre le plus nucléophile avec une valeur maximale de $P_k^- = 0,68$, soit deux fois celui du carbone C3, $P_k^+ = 0,30$. A cet atome d'oxygène, la valeur de l'indice de la nucléophilie locale est de $1,63 eV$. D'autre part, l'analyse de la fonction Parr

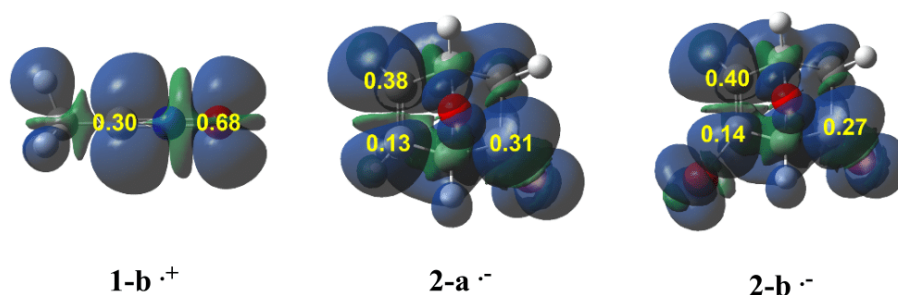


Figure 3.29: Cartographe 3D de la densité de spin atomique(ASD) des fonctions de Parr pour le radical cation NO et les radicaux anions.

d'électrophile des ONB 2-a,b montre que le carbone C5 au sein de ces espèces est le centre le plus électrophile, $P_k^+ = 0,38$ (2-a) et $0,40$ (2-b), avec une électrophilie locale ω_k d'une valeur de $0,44$ et $0,55$ eV respectivement, tandis que le carbone adjacent C4 possède un indice d'électrophilie, $P_k^+ = 0,13$ (2-a) et $0,14$ (2-b). Cette grande différence entre les fonctions Parr d'électrophile des carbones C4 et C5 suggère que ces réactions 32CA présentent une régiosélectivité élevée car lors de la réaction polaire, l'interaction favorable nucléophile/électrophile aura lieu entre l'oxygène O1 du NO (1-b) et le carbone C5 du ONBs [181]. Ceci explique avec succès la régiosélectivité complète trouvée expérimentalement dans cette réaction [179, 180].

3.3.2 Aspects énergétiques et géométriques

En raison de l'assymétrie des dérivés du ONB, deux chemins réactionnels compétitifs de l'approche de la double liaison C5-C4 avec la formation des différents cycloadduits CAs formels [3+2] sont possibles et dépendent de deux chemins régioisomériques "méta" et "para", et de deux approches stéréoisomériques syn et anti (Schéma 3.30).

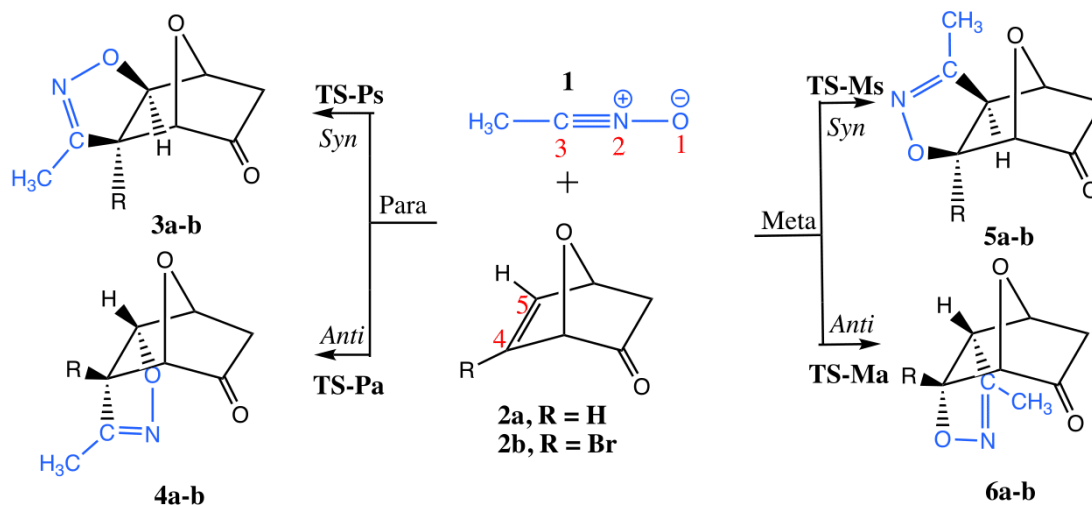


Figure 3.30: Différents chemins réactionnels régioisomériques et diastéréofaciaux associés à la réaction 32CA entre le NO et ONBs 2-a,b.

Les énergies B3LYP/6-31G(d) en phase gazeuse des points stationnaires (réactifs, états de transition TS-Ps, TS-Pa, TS-Ms, TS-Ma et produits 3a-b, 4a-b, 5a-b, 6a-b) correspondants à la réaction 32CA entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et 7-oxanorborn-5-en-2-ones (Schéma 3.30) sont données dans le tableau 3.14. L'analyse de ces points stationnaires montre que cette réaction suit un mécanisme en une seule étape et aucun intermédiaire réactionnel stable n'a été localisé.

Tableau 3.14: Énergies relatives d'activation des espèces engagées dans la réaction 32CA entre l'oxyde acetonitrile et les 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONBs 2-a,b).

	Gaz		Benzene	
	2a, R=H	2b, R=Br	2a, R=H	2b, R=Br
TS-Ps	10,48	10,71	11,70	12,21
TS-Pa	13,85	15,09	15,60	17,14
TS-Ms	10,99	12,28	12,16	13,24
TS-Ma	17,39	18,73	18,18	19,46
3	-50,61	-50,92	-49,82	-49,81
4	-49,70	-50,85	-49,05	-50,07
5	-49,28	-50,18	-48,00	-48,50
6	-46,91	-48,74	-46,16	-47,87

Les énergies d'activation calculées en phase gazeuse associées aux quatre chemins réactionnels sont : 10,48 (TS1-Ps), 13,85 (TS1-Pa), 10,99 (TS1-Ms) et 17,39 kcal/mol (TS1-Ma) pour la réaction 32CA de la méthyle nitrile oxyde l'acetonitrile oxyde (NO) avec ONB 2-a et 10,71 (TS2-Ps), 15,09 (TS2-Pa), 12,28 (TS2-Ms) et 18,73 kcal/mol (TS2-Ma) pour la réaction 32CA impliquant ONB 2-b. Ces deux réactions sont fortement exothermiques avec les énergies comprises entre 47 et 51 kcal/mol. Certaines conclusions intéressantes peuvent être tirées de ces résultats énergétiques : i) Les réactions 32CA de NO avec les ONB 2-a,b présentent des énergies d'activation élevées, car aucun des réactifs ne présente ni un caractère nucléophile puissant ni un caractère électrophile puissant. Notons que l'énergie d'activation associée à la réaction 32CA de l'acide fulminique (le plus simple des NOs) avec l'éthylène qui étant un nucléophile pauvre et un électrophile marginal, est de 11,40 kcal/mol [71] ii) De manière intéressante, tandis que les TS-syn présentent des énergies d'activation similaires à celles associées au 32CA entre le NO (1-a) et l'éthylène, ceux associés aux anti-TS sont plus élevés, ce qui suggérant des interactions défavorables pour l'approche anti de NO 3-b vers ONBs 2-a,b; iii) Ces deux réactions 32CA sont thermodynamiquement irréversibles et conséquemment les cycloadduits syn sont donc issus du contrôle cinétique tandis que les anti CAs découlent du contrôle thermodynamique. iv)

En phase gazeuse, la réaction de 32CA avec ONB 2-a présente une faible régiosélectivité para, car le TSps-a est juste 0,51 kcal/mol inférieur énergétiquement à TSms-a, et une grande sélectivité diastéréofaciale syn est observée avec TSps-a 3,37 kcal/mol inférieur à TSpa-a. v) Pour ONB 2-b, la sélectivité diastéréofaciale syn et régiosélectivité para augmentent de 1,6 et 4,4 kcal/mol, respectivement rendant la réaction modérément para-régiosélective et complètement syn diastéréofaciale sélective, en accord avec les résultats expérimentaux [179].

Pour comprendre comment les corrections thermiques peuvent modifier les énergies électroniques relatives et les sélectivités expérimentales, des calculs thermodynamiques dans le benzène à 25° et 1 atm ont été effectués pour cette réaction. Les enthalpies et les énergies libres de Gibbs relatives des espèces engagées sont données dans le tableau 3.15.

Tableau 3.15: Enthalpies (ΔH°) et énergies libres de Gibbs relatives des espèces (ΔG°) en kcal/mol, calculées à 25° C engagées dans la réaction 32CA entre l'oxyde acetonitrile et les 7-oxanorborn-5-en-2-ones 2-substitués (ONBs 2-a,b).

	ΔH°		ΔG°	
	2a, R=H	2b, R=Br	2a, R=H	2b, R=Br
TS-Ps	11,70	12,06	23,92	24,98
TS-Pa	15,64	17,09	28,98	30,93
TS-Ms	12,12	13,02	24,30	25,20
TS-Ma	18,08	19,15	30,65	31,77
3	47,19	-47,51	32,45	-32,43
4	45,24	-46,13	30,27	-30,84
5	46,38	-48,11	31,68	-33,06
6	43,44	-45,86	28,79	-30,83

Il apparait clairement dans ce tableau 3.15 que pour les deux cas, l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques ne modifie de manière significative les enthalpies relatives. Tandis que les enthalpies d'activation relatives sont restées presque inchangées, les enthalpies de réaction ont diminué d'environ 3,0 kcal/mol. L'inclusion d'entropies dans les enthalpies a fortement augmenté les énergies libres de Gibbs de 12 à 13 kcal.mol en raison des entropies défavorables associées à ce processus bimoléculaire. Ces processus réactionnels sont exergoniques de 17 à 18 kcal/mol, et irréversibles. L'analyse des énergies libres de Gibbs indique que ces réactions 32CA sont faiblement para-régiosélectives et complètement syn-diastréofaciales.

Les géométries des états de transition de la réaction entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et les dérivés du 7-oxanorborn-5-en-2-ones substitués (ONBs) sont représentées dans la figure 24, où les longueurs des liaisons sont exprimées en Å. Dans les états de transition para, les longueurs des nouvelles liaisons O1-C5 et C3-C4 sont 2,323 et 2,291 Å à TS1-Ps, 2,336 et

2,248 Å à TS1-Pa, 2,257 et 2,288 Å à TS2-Ps, et 2,261 et 2,281 Å à TS2-Pa respectivement. De plus, dans les états de transition métra, les longueurs des nouvelles liaisons O1–C4 et C3–C5 sont 2,350 et 2,281 Å à TS1-Ms, 2,381 et 2,251 Å à TS1-Ma, 2,384 et 2,252 Å à TS2-Ms, et 2,455 et 2,224 Å à TS2-Ma respectivement.

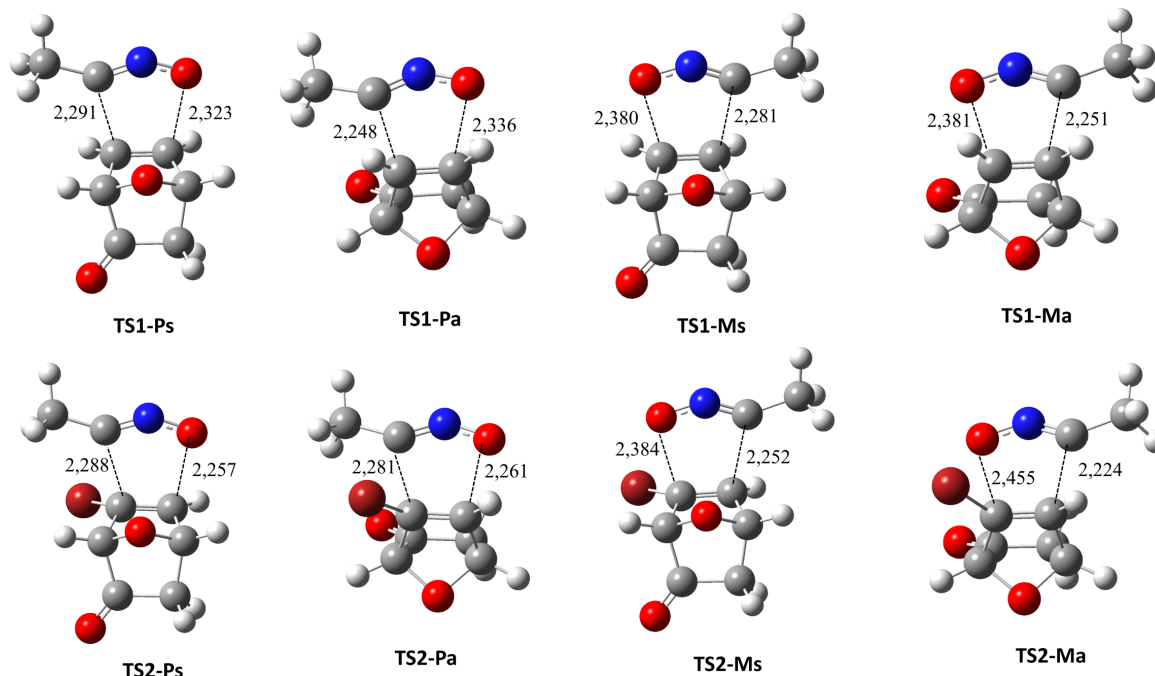


Figure 3.31: Géométries des TSs optimisées avec B3LYP/6-31G(d) avec les distances données en Å.

Ces paramètres géométriques suggèrent que le processus asynchrone de formation de la liaison commence par l'interaction C3-C4 car la liaison C3-C4 est plus avancée par rapport à la liaison O1-C5 dans le chemin réactionnel para. Ce comportement est en désaccord avec l'analyse des fonctions de Parr qui prévoit l'atome O1 du NO comme centre le plus nucléophile et le carbone C5 du ONBs centre le plus électrophile. Cette discordance est une conséquence du caractère non-polaire de cette cycloaddition.

La polarité de ces réactions a été analysée en calculant le transfert de charge GEDT (Global Electron Density Transfer) aux TSs entre les deux fragments du dipôle et diénophile impliqués dans ces dernières. Les valeurs de GEDT sont : 0,03| e | pour TS1-Ps, 0,01 | e | pour TS1-Pa, 0,01 | e | pour TS1-Ms, 0,03 | e | pour TS1-Ma, 0,07 | e | pour TS2-Ps, 0,06 | e | pour TS2-Pa, 0,05 | e | pour TS2-Ms et 0,03 | e | pour TS2-Ma. Ces valeurs négligeables de transfert de charge GEDT supportent un caractère non-polaire pour ces réactions de cycloadditions, qui est une conséquence du faible caractère électrophile des dérivés du 7-oxanorborn-5-en-2-ones substitués (ONBs) et de la grande valeur des énergies d'activation théoriques trouvées.

3.3.3 Analyse topologique associée à la réaction 32CA entre la méthyle nitrile oxyde (NO) et 7-oxanorborn-5-en-2-ones

3.3.3.1 Analyse ELF et NPA (Natural Population Analysis) des dipôles 1-a,b

La figure 3.32 présente l'analyse topologique ELF de l'acide fulminique (1-a) et la méthyle nitrile oxyde (1-b). D'après cette dernière, nous avons trois bassins monosynaptiques $V(O1)$, $V'(O1)$ et $V''(O1)$, intégrant une population électronique totale de 5,73 $|e|$, autour de l'atome d'oxygène O1 et symbolisant les trois paires isolées (doublets) sur cet atome. Un bassin disynaptique $V(O1,N2)$ caractérisant la liaison simple $O1-N2$ et intégrant une population de 1,61 $|e|$, trois bassins disynaptiques $V(N2,C3)$, $V'(N2,C3)$ et $V''(N2,C3)$ sont observés dans la région de la liaison $N2-C3$ avec une intégration totale de 6,18 $|e|$, associé à la triple liaison $N2-C3$.

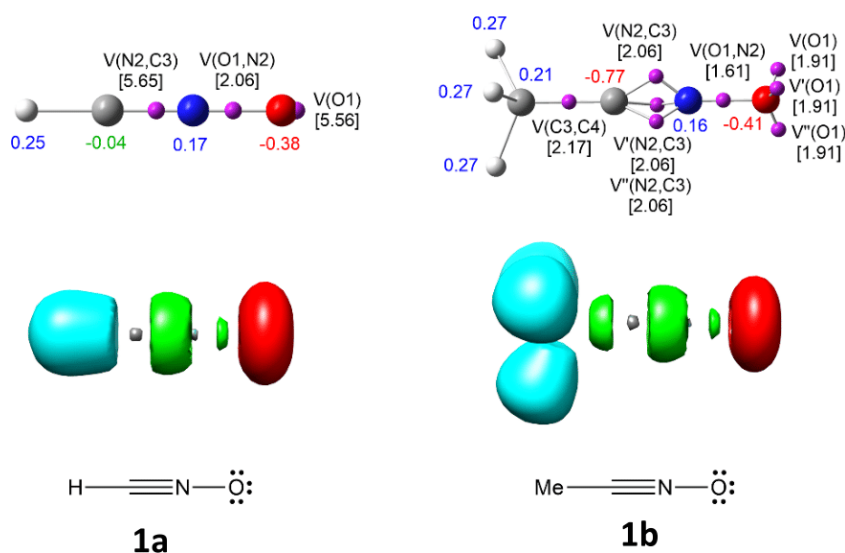


Figure 3.32: Représentation des bassins attracteurs et domaines de localisation ELF des nitriles oxydes 1-a,b. Les charges atomiques naturelles sont données en rouge (négatives), bleu (positive) et vert (neutres).

L'augmentation de la densité électronique au sein de l'oxygène O1, est dûe au dépeuplement du bassin $V(O1,N2)$ ou liaison $O1-N2$, comparé aux populations ELF de l'acide fulminique (Figure 3.32). Ceci suggère ainsi une polarisation notable de la liaison simple $O1-N2$ vers l'atome d'oxygène O1 adjacent. Cette polarisation, ainsi que l'augmentation de la densité électronique dans la région de la liaison $N2-C3$, sont une conséquence de la migration (mobilité) des électrons du groupement méthyle du NO 3-b. Cependant, notons que, malgré ces différences topologiques, les structures de Lewis basées sur ELF des deux NO sont très similaires (voir la structure de Lewis de 1-b, Figure 3.32) et permettant de caractériser la réactivité de type zwitterionique (32CA type ZW) de l'oxyde acetonitrile.

Après l'analyse topologique ELF, la distribution de charge aux deux NO a été analysée.

Les charges atomiques naturelles obtenues sont représentées sur la figure 3.32. D’après la figure 3.32, l’oxygène O1 présente une charge négative considérable, $-0,38 |e|$ (1-a) et $-0,41|e|$ (1-b) tandis que l’azote N2 est légèrement chargé positivement, $0,17 |e|$ (1-a) et $0,16 |e|$ (1-b). Cependant, notons que les atomes ayant des charges positives au sein des deux NO sont ceux correspondant aux atomes d’hydrogène avec des charges positives de $0,25 |e|$ (1-a) et $0,27 |e|$ (1-b), et que le carbone du méthyle est l’atome le plus chargé négativement du NO 3-b avec une charge négative de $-0,77 |e|$. Ces distributions de charge sont en désaccord complet avec la structure 1,2-zwitterionique dans laquelle la charge positive et charge négative doivent être entièrement situées respectivement sur les atomes d’oxygène O1 et d’azote N2. Ainsi, contrairement à l’analyse NPA, qui révèle que ces dipôles n’ont pas une structure de Lewis de type 1,2-zwitterionique, l’analyse topologique ELF de la densité électronique de ces dernières permet d’établir un schéma de liaison concordant avec la structure de Lewis associée à ces derniers qui est une caractéristique des dipôles participant aux réactions 32CA de type ZW.

3.3.3.2 Analyse BET du chemin réactionnel TS2-Ps

Le mécanisme réactionnel issu de l’étude BET du chemin TS2-Ps est illustré dans la figure 3.33. Cette étude permet de diviser l’IRC du chemin TS2-Pa en sept domaines de stabilité structurelle (SSD). Ces SSDs sont tous liés à la disparition ou à la création de bassins de valence des différents atomes engagés dans la formation des liaisons C3–C4 et O1–C5 et dévoilant ainsi le caractère non-concerté de la formation de ces dernières au cours de cette réaction 32CA.

Le premier domaine SSD-I, décrit les différentes topologies des deux réactifs. Nous avons la présence au sein de l’oxyde acetonitrile (NO) des bassins $V(O1)$ et $V'(O1)$ avec une densité totale de $5,89 |e|$, $V(N2,C3)$ avec $6,19 |e|$ appartenant respectivement aux doublets libres sur l’atome d’oxygène O1 et la triple liaison N2–C3, $V(O1,N2)$ avec une population électronique de $1,58 |e|$ pour la liaison O1–N2. Au sein de l’OBN-2b, nous avons le double bassin $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ symbolisant la double liaison C-C entre les atomes C4 et C5 et intégrant chacun une population de $1,85 |e|$. Le passage du domaine SSD-II, se traduit par une catastrophe de type fold-F dûe à la création d’un bassin $V(N2)$ autour de l’atome N2 avec une densité de $1,16 |e|$ et illustrant la formation du doublet d’électron sur ce dernier. La population de ce nouveau bassin découle de la réduction du bassin $V(N2,C3)$ ($5,04 |e|$) dont la population a enregistré une perte de $1,07 |e|$. De plus, on note aussi une petite chute de $0,05$ du bassin $V(O1,N2)$.

Cette réduction du bassin $V(N2,C3)$ continue au domaine SSD-III avec une augmentation de la densité de $V(N2)$ atteignant la valeur de $1,72 |e|$. Toutefois, le long de ce domaine on

note l'augmentation de la population électronique ($3,31 |e|$) entre les atomes C4 et C5 dû à la disparition (catastrophe de type Cusp-C) du second bassin et illustrant la transformation de la double liaison en simple. En plus de ces précédentes catastrophes, on note la création d'un bassin monosynatique V(C4) sur l'atome C4 avec une population de $0,53 |e|$ provenant toujours du dépeuplement du bassin V(C4,C5).

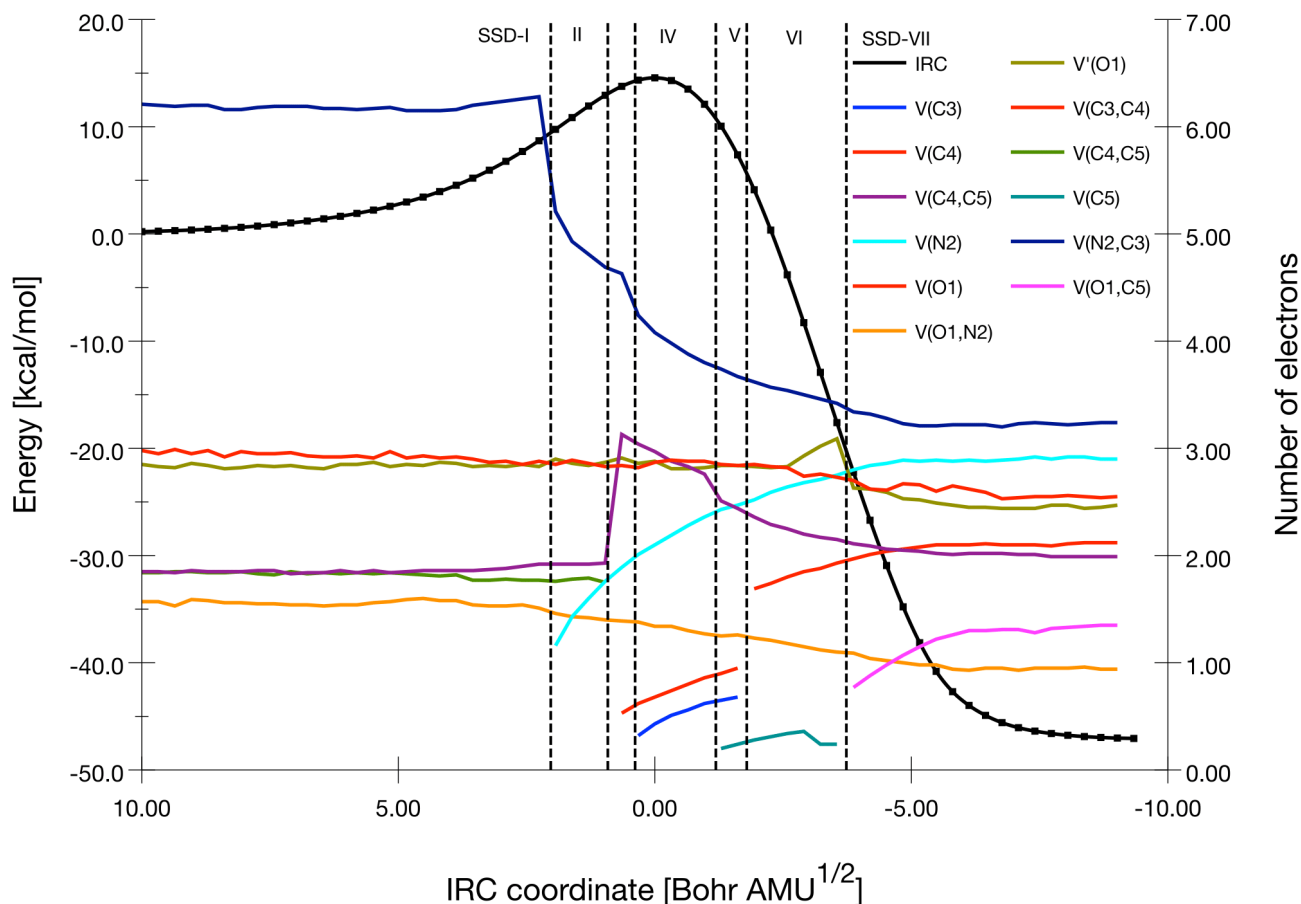


Figure 3.33: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ps.

Aux domaines SSD-IV et SSD-V, nous avons la création des centres pseudo-radicaux sur les atomes C3 et C4 avec respectivement $0,43$ et $0,20 |e|$ comme population en début du domaine. Ces densités électroniques émanent de la dépopulation des bassins V(N2,C3) et V(C4,C5) ayant enregistrés chacun une perte de $0,48$ et $0,23 |e|$ (Figure 3.33).

Au domaine SSD-VI, les deux pseudo centre radicaux C3 et C4 étant assez riches en densité électronique ($V(C3)=0,68 |e|$ et $V(C4)=0,95 |e|$) ont fusionné entre eux pour donner naissance au bassin disynaptique V(C3,C4) qui correspond à une catastrophe de type Cusp et illustre la première liaison C–C formée. La population du bassin V(C3,C4) est $1,69 |e|$ en début du domaine SSD-VI tandis que celle du bassin V(C5) formé au domaine SSD-V et nécessaire

pour la formation de la dernière liaison O1–C5 est de 0,24 $|e|$. Enfin le dernier changement topologique a lieu au domaine SSD-VII avec la formation du bassin disynaptique V(O1,C5) ayant une population de 0,77 $|e|$, symbolisant la dernière liaison O1–C4 dont la distance est 1,7815 Å en début de domaine (Figure 3.34). Cette population du bassin V(O1,C5) découle de la disparition du bassin V(C5) (0,25 $|e|$) et du dépeuplement de la densité de 0,48 $|e|$ autour de l'atome d'oxygène et 0,05 $|e|$ du bassin V(O1,N2).

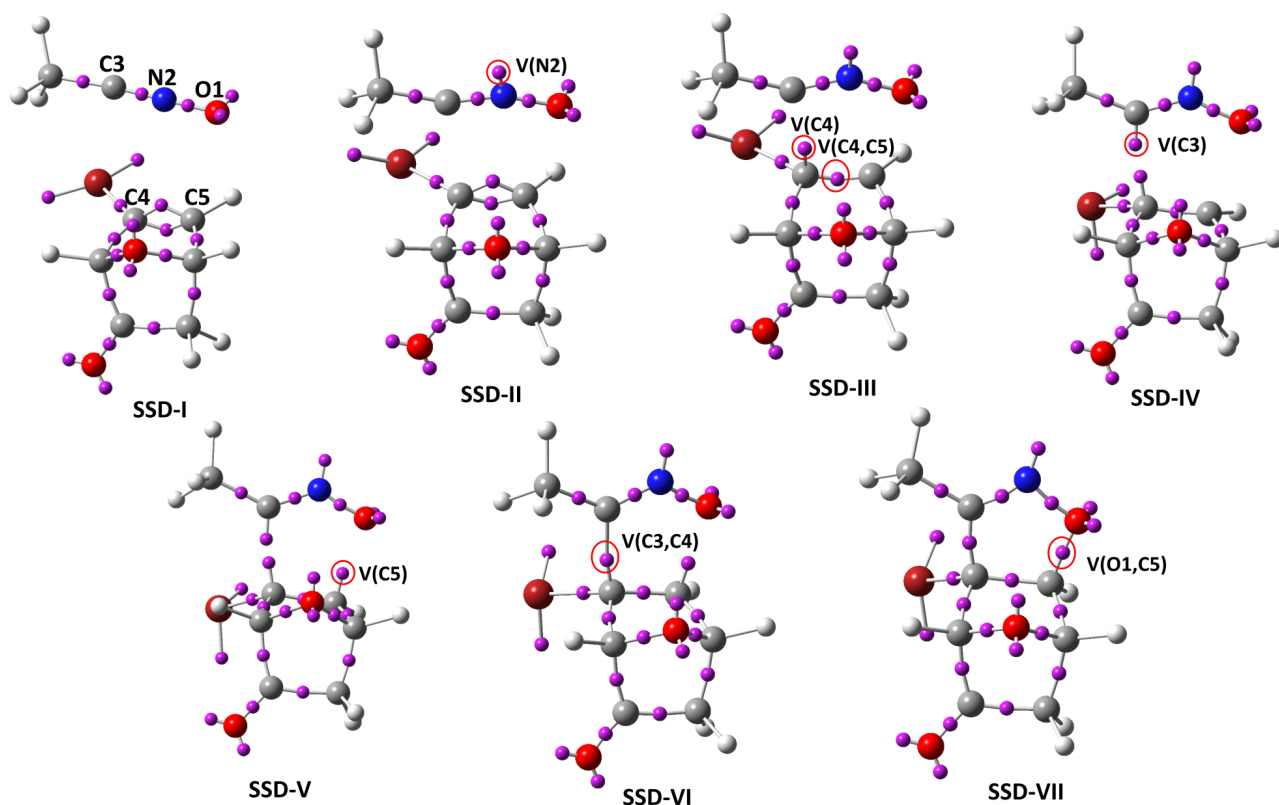


Figure 3.34: Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ps.

3.3.3.3 Analyse BET du chemin réactionnel TS2-Ms

Tout comme le chemin TS2-Ps, nous avons aussi évalué l'évolution de la fonction ELF le long du chemin réactionnel TS2-Ms. La figure 3.35 révèle que ce chemin est également partitionné en sept domaines de stabilité structurelle comme le chemin TS2-Ps. Tout comme le chemin précédent (TS2-Ps), les deux premiers domaines (SSD-I et II) sont identiques avec l'apparition de la catastrophe Fold (SSD-I) due à la formation du bassin monosynaptique V(N2) avec une densité de 1,30 $|e|$ sur l'atome N2. Cette population électronique du bassin V(N2) est plus élevée que celle du chemin réactionnel TS2-Ps et continue d'augmenter pour atteindre la valeur de 1,69 $|e|$ à la fin du domaine SSD-II (Figure 3.35).

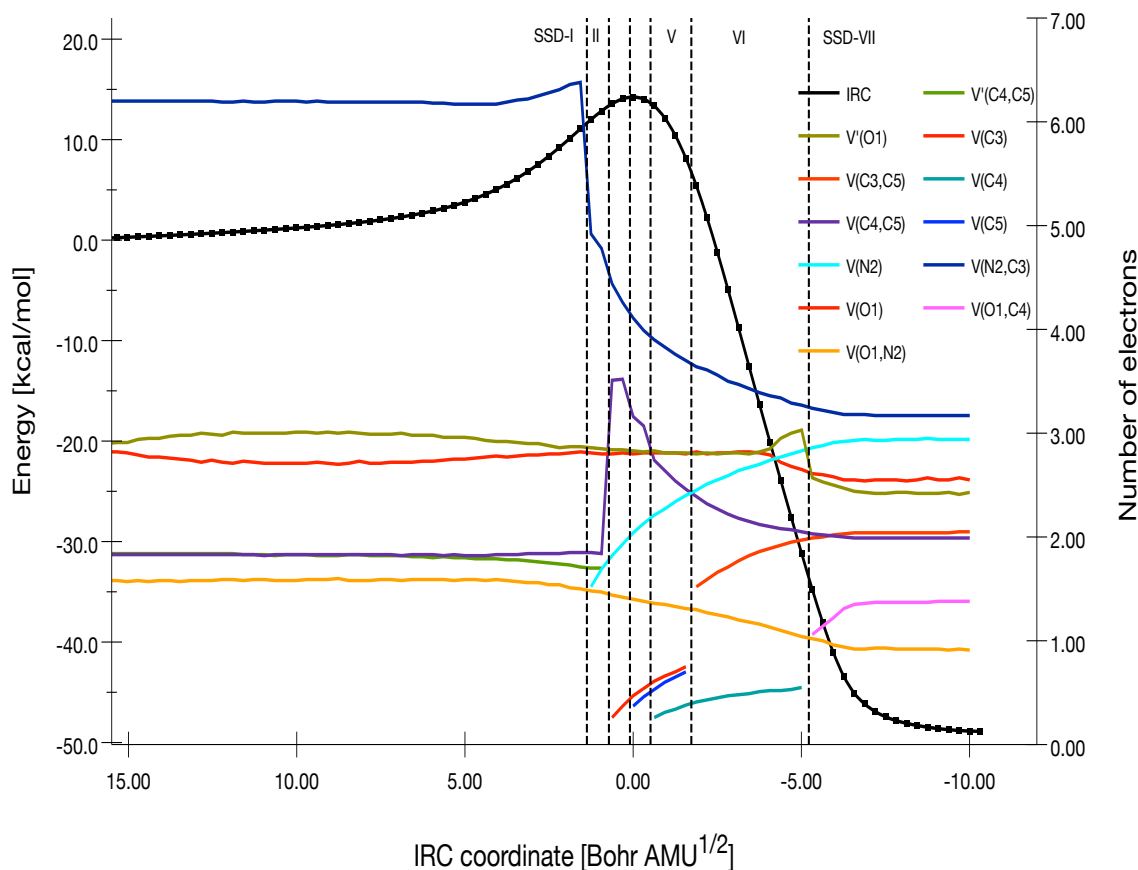


Figure 3.35: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ms.

Au domaine SSD-III, on enregistre la transformation de la double liaison C4–C5 en liaison simple avec une densité de 3,51 $|e|$ (Figure 3.36), et la création d'un bassin monosynaptique V(C3) autour de l'atome C3 avec une population de 0,26 $|e|$ provenant de la réduction bassin V(N2,C3). La population de ce bassin V(C3) atteint la valeur de 0,37 $|e|$ à la fin du domaine.

Dans le SSD-IV, la dépopulation du bassin V(C4,C5) débute avec l'apparition du nouveau bassin monosynaptique V(C5) avec 0,37 $|e|$ qui sera engagé au même titre que le bassin V(C3) dans la formation du bassin disynaptique V(C3,C5) (Figure 3.36). Ces deux bassins V(C3) et V(C5) valent respectivement 0,54 et 0,46 $|e|$ à la fin du domaine. Cette réduction du bassin V(C4,C5) se poursuit dans le domaine SSD-V avec également l'apparition du bassin V(C4) possédant 0,26 $|e|$. De plus, à la fin du domaine, les différents centres pseudo-radicaux sont assez peuplés en densité électronique pour se lancer dans les processus de formation des différentes liaisons chimiques. Les différentes populations électroniques des bassins V(C3), V(C4) et V(C5) sont respectivement 0,75, 0,38 et 0,70 $|e|$.

Enfin, les deux derniers domaines correspondent respectivement à la formation des bassins V(C3,C5) et V(O1,C4) illustrant la formation de la liaison C-C et O-C. Pour la première liaison

C3–C5 au domaine SSD-VI, une densité électronique de 1,52 $|e|$ (Figure 3.36) était disponible et résultait de la disparition des populations électroniques des bassins $V(C3)$ (0,75 $|e|$) et $V(C5)$ (0,70 $|e|$). Cependant, la population du bassin disynaptique $V(C3,C5)$ augmente à 1,97 $|e|$ alors que celui de $V(C4)$ atteint 0,55 $|e|$. Avec un dépeuplement total de 0,46 et 0,05 $|e|$ des bassins monosynaptiques $V(O1)$ et $V'(O1)$ et de la disparition du bassin $V(C4)$ (0,55 $|e|$), un nouveau bassin disynaptique $V(O1,C4)$ est créé avec une population électronique initiale de 1,06 $|e|$ et symbolise la nouvelle liaison simple O1–C4 au domaine SSD-VII.

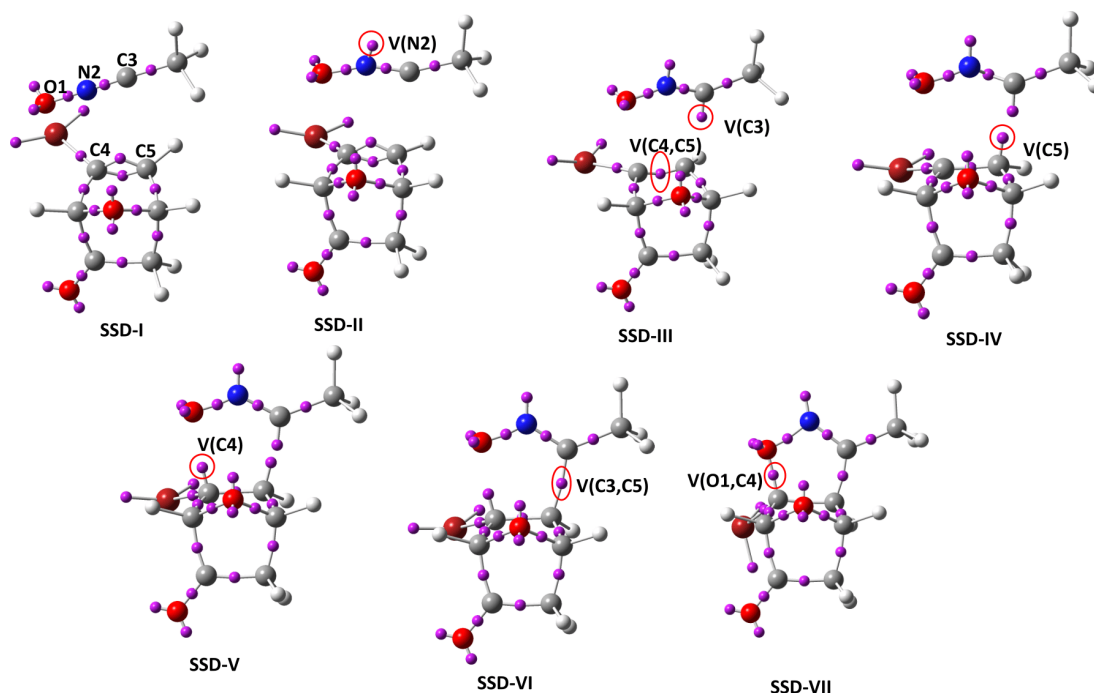


Figure 3.36: Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ms.

3.3.3.4 Analyse BET des chemins réactionnels TS2-Pa et TS2-Ma

Les chemins réactionnels des différentes approches anti (TS2-Pa et TS2-Ma) ont été aussi décrits du point de vue topologique à l'aide de la fonction ELF et de la BET. Le chemin TS2-Pa est divisé en sept domaines de stabilité structurelle (Figure 3.37) identiquement au chemin TS2-Ps (Figure 3.33).

Le premier domaine est identique (différentes topologies des réactifs), mais dans le second domaine (SSD-II), on note la présence des deux bassins monosynaptiques $V(N2)$ et $V(C3)$ à 1,00 et 0,28 $|e|$ comme densité électronique et issu de la chute de la population électronique du bassin $V(N2,C3)$ qui a enregistré une perte de 1,20 $|e|$. Dans le domaine SSD-III, les deux bassins $V(C4,C5)$ et $V'(C4,C5)$ appartenant à la double liaison C=C à la OBN ont fusionnés pour donner un bassin unique $V(C4,C5)$ intégrant 3,64 $|e|$. Cette transformation du double en simple

C4-C5 permet la création des bassins monosynaptiques $V(C4)$ et $V(C5)$ dans les domaines SSD-IV et SSD-V. La population électronique des deux bassins monosynaptiques $V(C4)$ et $V(C5)$ provenant du bassin $V(C4,C5)$ est de 0,59 et 0,19 $|e|$ au début de chaque domaine, mais atteint 0,87 et 0,23 $|e|$ à la fin de différents domaines (Figure 3.37). Une fois peuplés dans le domaine SSD-VI, les deux bassins peuplés $V(C3)$ et $V(C4)$ ont fusionnés en un nouveau bassin $V(C3,C4)$. Cette apparition du bassin $V(C3,C4)$ correspond à la catastrophe de type Cusp et indique la formation de la nouvelle liaison simple C3-C5. Sa population électronique commence à 1,73 $|e|$ et se termine à 1,93 $|e|$. Sur le domaine SSD-XII, le bassin monosynaptique $V(C5)$ disparaît tandis que le bassin disynaptique $V(O1,C5)$ est créé. Sa population passe de 0,76 à 1,34 $|e|$ le long du domaine.

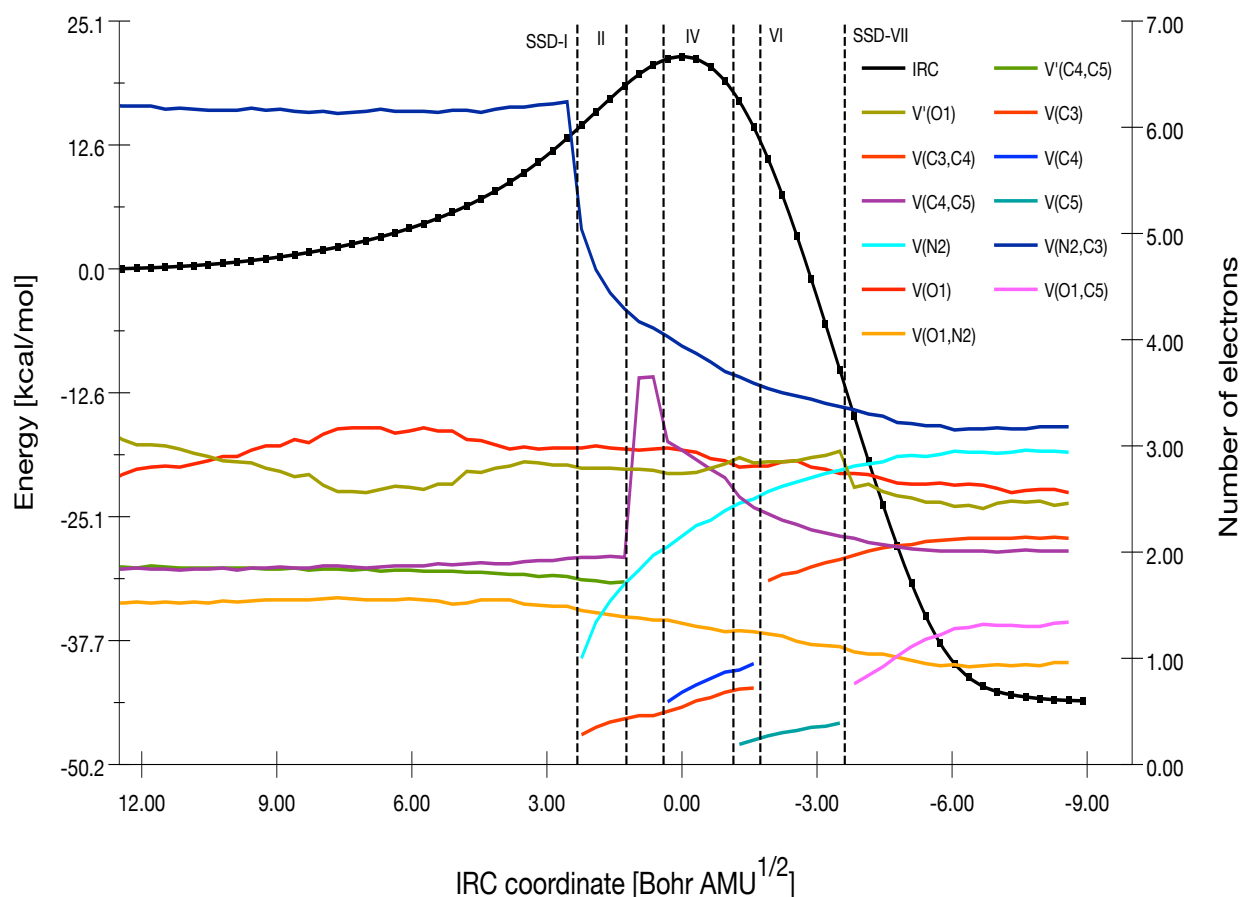


Figure 3.37: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Pa.

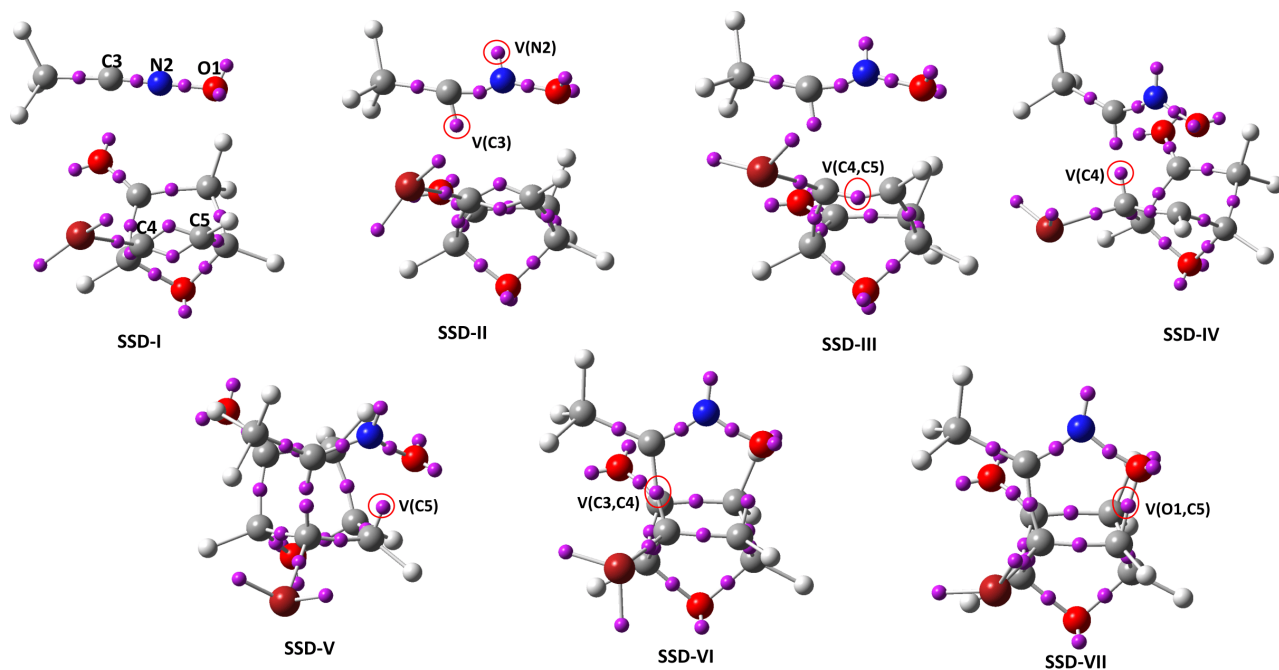


Figure 3.38: Représentation des bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Pa.

De façon similaire aux autres chemins réactionnels précédents, le chemin TS2-Ma peut être décrit par une série de sept SSDs (Figure 3.39). La figure 3.40 illustre l'ordre d'apparition des différents bassins mono et disynaptiques le long du mécanisme réactionnel TS2-Pa. Le mécanisme moléculaire est quasi similaire à celui du TS-Ps, à savoir : le bassin $V(N2)$ apparaît en premier avec $0,91 |e|$ population électronique au début du SSD-II, suivie de la création simultanée de bassins $V(C3)$ et $V(C5)$ perçus comme des centres pseudo-radicalaires (SSD-IV). Ces deux bassins conduisent à la formation de la liaison C3-C5 dans le domaine SSD-VI, comme le montre la figure 3.40. Leurs populations varient respectivement de $0,40-0,37 |e|$ à $0,67$ et $0,61 |e|$. Et enfin, le bassin disynaptique $V(O1,C4)$ est créé dans le domaine SSD-VII. Ce bassin $V(O1,C4)$ appartenant à la formation de la liaison O1-C4 provient de la disparition du bassin $V(C4)$ et du dépeuplement des deux bassins $V(O1)$ et $V'(O1)$ (Figure 3.40).

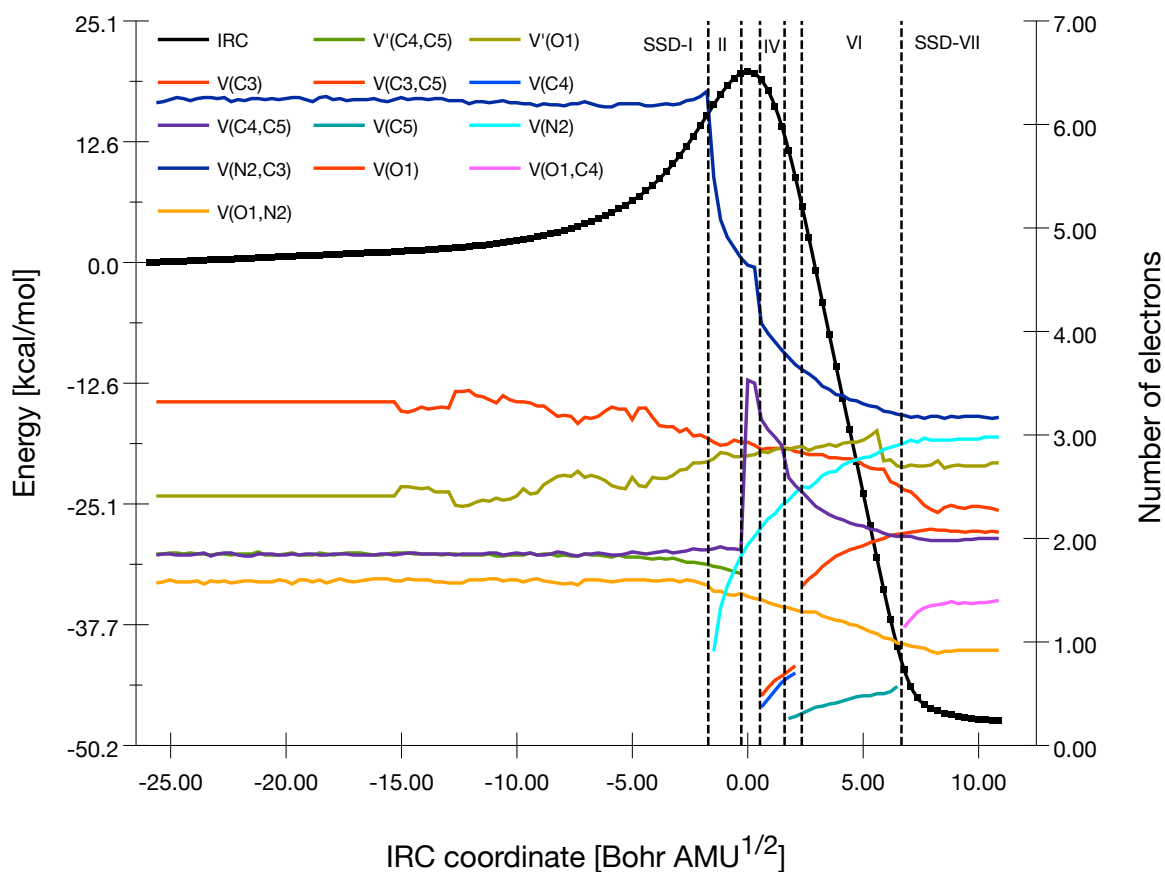


Figure 3.39: Population électronique des bassins le long de l'IRC (B3LYP/6-31G(d)) associé au chemin réactionnel TS2-Ma.

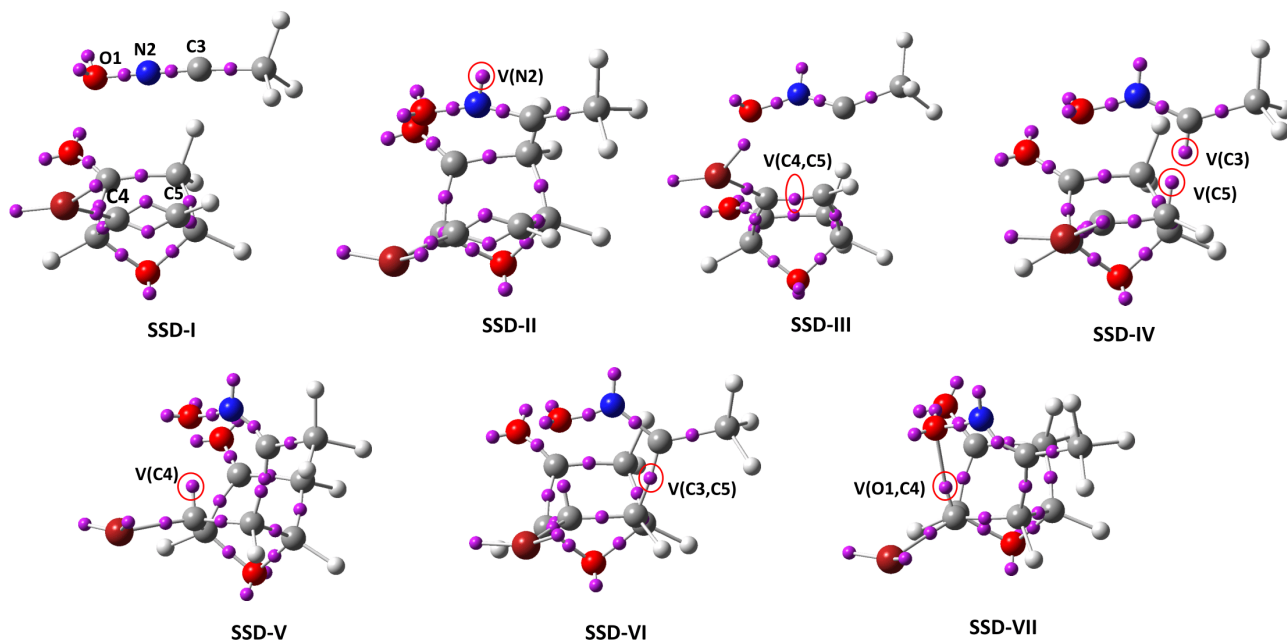


Figure 3.40: Représentation de bassins ELF attracteurs des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS2-Ma.

L'analyse énergétique de la réaction 32CA de type *ZW* de la méthyle nitrile oxyde et les dérivés de la 7-oxanorborn-5-en-2-one s'est effectuée suivant quatre voies compétitives liés aux approches régioisomériques para/méta et syn/anti-diastréofaciales. Cette dernière présente des énergies d'activation relativement élevées, une faible para-régiosélectivité et une syn stéréosélectivité faciale. Quant à l'analyse BET, la formation des liaisons a lieu à travers sept domaines de stabilité structurelle et la formation du $V(C3,C4)$ ou $V(C3,C5)$ symbolisant la liaison C–C apparaît en premier lieu indépendamment du chemin régioisomérique para ou méta (Figure 3.41). Cette formation de la liaison C–C en premier lieu le long de chaque chemin réactionnel annule le caractère concerté de ces réactions de cycloaddition entre la méthyle nitrile oxyde et les dérivés de la 7-oxanorborn-5-en-2-one.

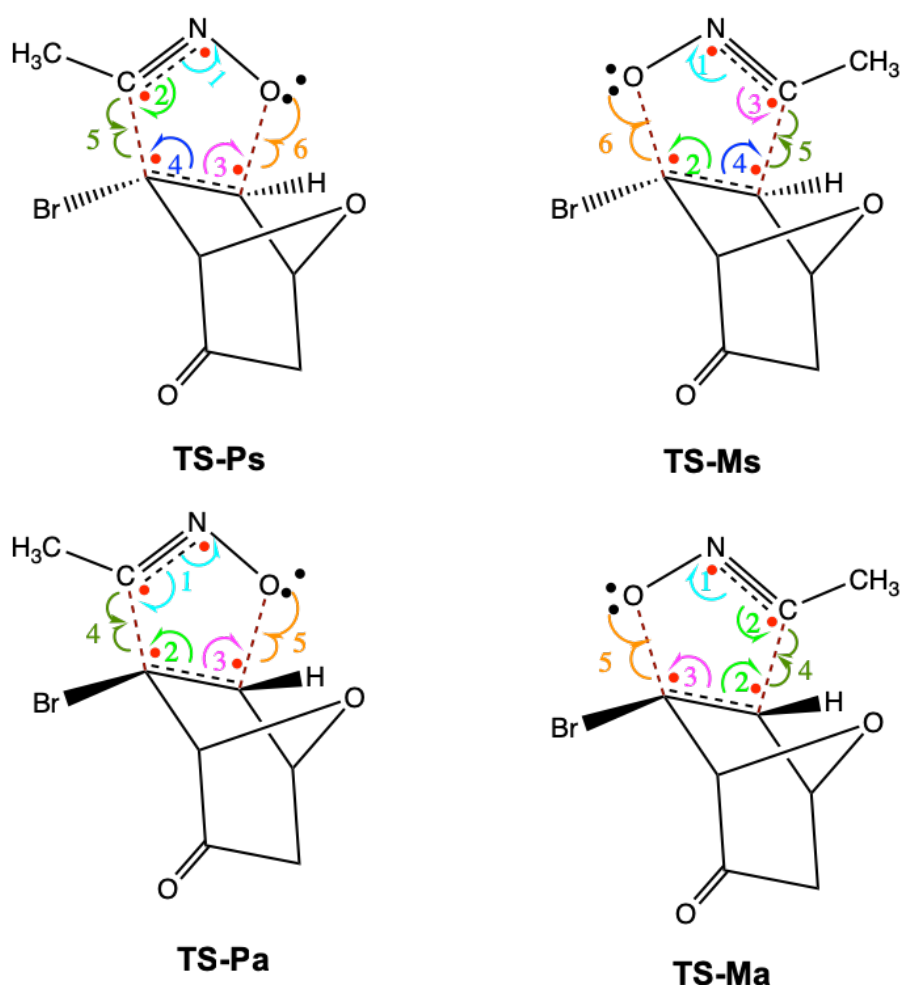


Figure 3.41: Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.

3.4 Réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire des nitriles oxydes insaturés

Pour mieux comprendre la liaison chimique, Richard Bader [11, 12] a introduit la topologie chimique quantique (QCT) [13], basée sur l'étude de la topologie du champ scalaire moléculaire. Dans cette approche, une molécule ou un cristal est décomposé en domaines atomiques communément appelés bassins atomiques. Dans le formalisme QCT, Krokidis et al., [14] ont proposé la théorie de l'évolution des liaisons (BET) combinant la fonction de localisation électronique (ELF) [14–16] et la théorie de Catastrophe (CT) de Thom [15, 17] pour comprendre le mécanisme chimique des réactions organiques [18, 19, 124–127, 172, 182, 183].

Yonekawa et al. [184] ont étudié expérimentalement la cycloaddition intramoléculaire [3+2] de 2-phénoxybenzonnitrile N-oxydes en noyaux benzéniques, formant ainsi l'isoxazoline *cis* additionnée. D'autres groupes [25, 185, 186] ont effectué des réactions expérimentales intramoléculaires 32CA d'oxyde nitrile attaché à l'alcène qui offrent une stéréosélectivité variable lors de la génération de pyrazolines bicycliques dans lesquelles le groupe butyle est *cis* ou *trans* à l'anneau des pyrazolines nouvellement formés (Schéma 3.8).

L'objectif de cette partie de l'étude est d'élucider la réorganisation de la densité électronique le long de la réaction 32 CA intramoléculaire étudiée par Hassner et Dehan [185] et Kim et al. [186] à l'aide de la BET. Dans cette étude, le réarrangement de la densité électronique et les changements de la liaison le long chemin réactionnel sont les ingrédients clés pour caractériser le mécanisme de réaction. Pour effectuer une analyse quantitative, BET est appliqué combinant la topologie de la fonction ELF à la théorie des catastrophes de Thom.

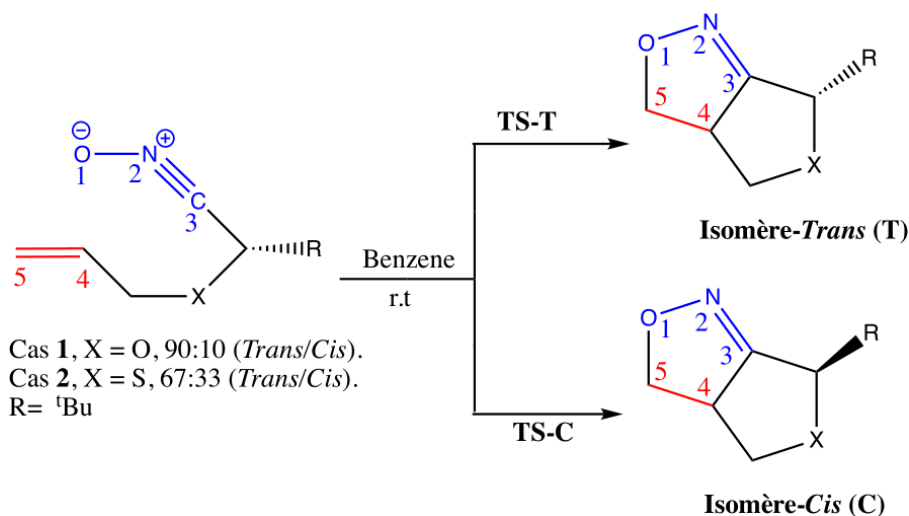


Schéma 3.8: Réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire des nitriles oxydes insaturés.

3.4.1 Aspects énergétiques et géométriques

Le tableau 3.16 comporte les énergies d'activation des points stationnaires impliqués dans les réactions intramoléculaires 32CA étudiées (Schéma 3.8). Les valeurs d'énergie single point avec CCSD(T) (considéré ici comme référence) ont été calculées à partir de géométries optimisées avec la méthode MP2.

Considérons premièrement le cas 1 où X=O, d'après le tableau 3.16, il apparaît clairement que la formation du *trans* (TS-T) est la plus favorable. En effet, l'énergie d'activation du *trans* est plus basse que celle du TS-C d'environ 1,36 kcal/mol en phase gaz et de 1,33 kcal/mol dans le benzène. Par conséquent, cette fluctuation d'énergie d'activation dans le benzène n'affecte pas la régiosélectivité établie en phase gaz.

Avec les fonctions hybrides B3LYP et M06-2X comportant respectivement 20 et 54 % d'échange Hartree-Fock, la différence d'énergie entre *cis* et *trans* [E(*cis*)-E(*trans*)] est de 1,22 et 0,75 kcal/mol. Lorsque l'on inclut la dispersion dans ces fonctionnelles, la différence d'énergie diminue d'environ 0,63 kcal/mol avec B3LYP(D3), en raison d'une diminution importante de l'énergie d'activation du *cis* par rapport à celle du *trans*, alors qu'avec la fonctionnelle M06-2X(D3) la différence reste constante (0,74 kcal/mol).

Lorsque l'on considère la fonctionnelle ω B97X-D, qui inclut l'échange Hartree-Fock et les forces de dispersion de London, la différence est supérieure d'environ 0,27 et 0,12 kcal/mol comparé à celle de B3LYP(D3) et M06-2X(D3).

Deuxièmement, pour X=S, au niveau de calcul CCSD(T), la différence d'énergie augmente de 0,19 en phase gaz à 0,24 kcal/mol dans le benzène dû à une grande solvation des réactifs par rapport aux TSs. Excepté cet effet de solvant (benzène), les tendances sont presque identiques à celles observées précédemment dans le cas 1 où X=O.

La figure 3.42 illustre la variation des énergies d'activation de différents niveaux d'approximation par rapport à CCSD(T). D'après cette figure, les énergies d'activation sont surestimées, tandis que les énergies de réaction sont sous-estimées avec le niveau d'approximation MP2. Contrairement à MP2, les fonctionnelles B3LYP et B3LYP(D3) surestiment les énergies de réaction tandis que les TS sont sous-estimés. Pour les autres fonctionnelles, ils se comparent très bien par rapport à la valeur de référence du CCSD(T) pour les TS, tandis que des divergences plus grandes mais toujours raisonnables sont observées pour les énergies de réaction.

La différence d'énergie entre TS-1T (TS-1C) et TS-2T (TS-2C) est faible, laissant penser que la substitution de l'atome d'oxygène par celui du soufre n'a que peu d'incidence sur les énergies d'activation. Au contraire, les cycloadduits sont légèrement plus stables d'environ 3

Tableau 3.16: Énergies d'activation relatives (kcal/mol) calculées avec la base 6-311++G(d,p), en phase gazeuse et solvant (benzène) des espèces engagées dans la réaction intramoléculaire 32CA en fonction des méthodes de calcul. La différence énergétique entre trans et cis [$\Delta E = E(cis) - E(trans)$] est donnée en parenthèses.

	B3LYP	B3LYP(D3)	M06-2X	M06-2X(D3)	ω B97X-D	MP2	CCSD(T)
Gaz							
Cas 1 : X = O							
TS-1T	20,12	18,54	21,50	21,56	20,38	34,36	21,26
TS-1C	21,34(1,22)	19,13(0,59)	22,23(0,75)	22,30(0,74)	21,24(0,86)	36,35(1,99)	22,62(1,36)
1T	-23,14	-24,14	-32,48	-32,39	-32,22	-42,30	-37,27
1C	-22,25(0,89)	-23,56(0,58)	-31,87(0,61)	-31,77(0,62)	-31,53(0,69)	-40,85(1,45)	-36,19(1,09)
Cas 2 : X = S							
TS-2T	20,15	18,54	21,38	21,41	20,15	35,82	21,22
TS-2C	20,36(0,21)	18,64(0,10)	21,64(0,26)	21,68(0,27)	20,51(0,36)	36,96(1,14)	21,41(0,19)
2T	-26,53	-27,34	-35,98	-35,91	-36,03	-46,03	-41,32
2C	-25,87(0,66)	-26,53(0,80)	-35,16(0,81)	-35,10(0,82)	-35,13(0,90)	-44,69(1,34)	-40,40(0,93)
Benzene							
Cas 1 : X = O							
TS-1T	20,40	18,79	21,85	21,91	20,64	34,30	21,51
TS-1C	21,60(1,20)	19,40(0,60)	22,60(0,75)	22,66(0,75)	21,50(0,86)	36,35(2,05)	22,83(1,33)
1T	-23,48	-24,40	-32,62	-32,53	-32,52	-42,06	-37,64
1C	-22,48(1,00)	-23,80(0,70)	-31,90(0,72)	-31,81(0,72)	-31,72(0,80)	-40,48(1,58)	-36,46(1,18)
Cas 2 : X = S							
TS-2T	20,68	18,98	21,85	21,88	20,68	36,46	21,56
TS-2C	20,95(0,27)	19,21(0,22)	22,20(0,35)	22,24(0,36)	21,14(0,46)	37,73(1,26)	21,80(0,24)
2T	-26,58	-27,45	-35,99	-35,92	-36,04	-45,09	-41,47
2C	-25,74(0,84)	-26,46(1,00)	-35,00(0,99)	-34,93(0,99)	-34,96(1,08)	-43,53(1,56)	-40,40(1,08)

kcal/mol par rapport aux réactifs pour X=S ainsi que pour X=O.

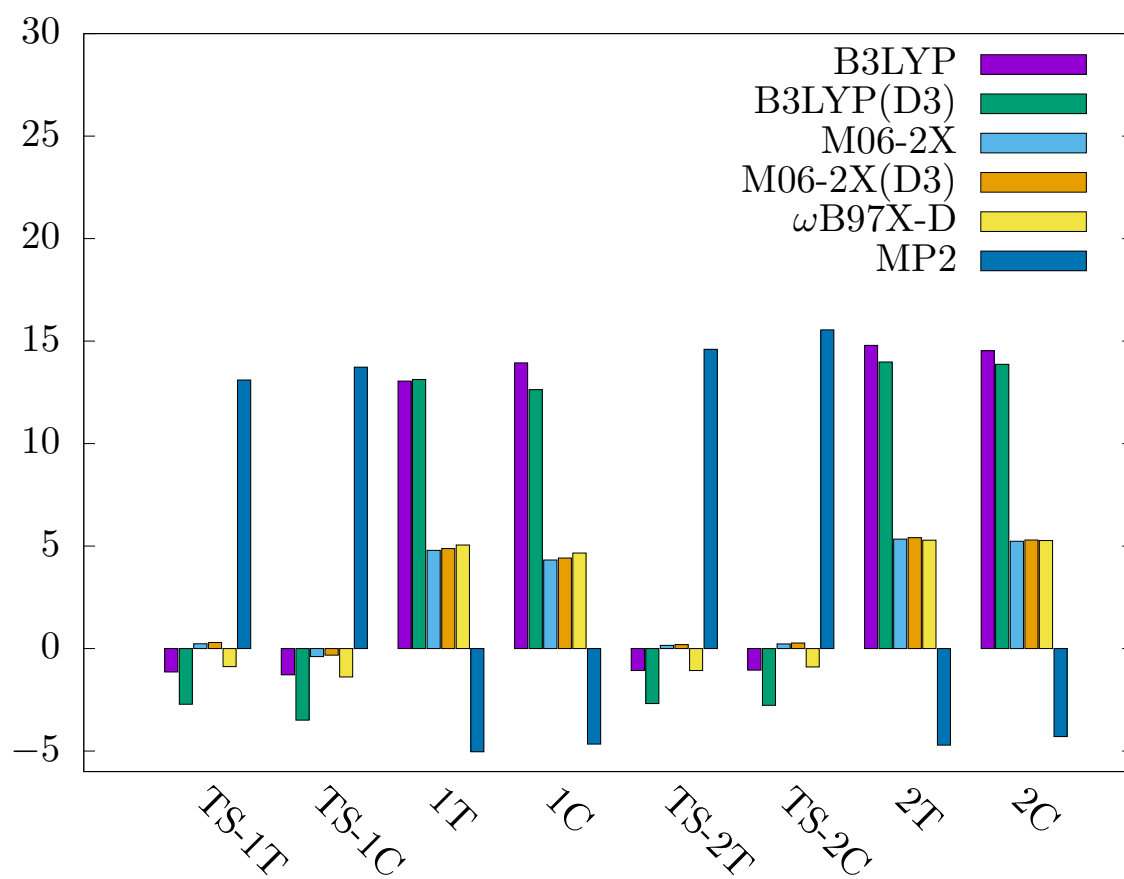


Figure 3.42: Différence d'énergies d'activation et de réaction (kcal/mol) par rapport aux valeurs ω B97X-D en fonction des méthodes de calcul.

Le tableau 3.17 comporte l'énergie libre de Gibbs de toutes les espèces impliquées dans la réaction intramoléculaire 32CA. En considérant le cas 1 ($X = O$), l'analyse des valeurs des énergies libres de Gibbs indique que pour toutes les méthodes de calcul, le cycloadduit 1T est plus stable que le cycloadduit 1C (0,80 kcal/mol inférieur au niveau ω B97X-D). De même, la barrière d'activation du TS-1T est également inférieure (0,81 kcal/mol) à celle du TS-1C. Le cycloadduit 1T est donc à la fois l'isomère thermodynamique et cinétique. Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux où l'adduit 1T a été observé avec un rendement de 90% [186].

D'après la figure 3.43, on observe que l'énergie libre de Gibbs des produits est surestimée tandis que celle des TS est sous-estimée avec les fonctionnelles B3LYP, B3LYP(D3) et MP2. Contrairement aux fonctionnelles précédentes, l'énergie libre de Gibbs est sous-estimée lorsque l'on prend en compte d'autres niveaux d'approximations (M06-2X et M06-2X (D3)). De même pour le cas 2, le cycloadduit 2T est l'isomère thermodynamique et cinétique obtenu expérimentalement (rendement de 67%) [186].

Tableau 3.17: Enthalpies (ΔH° , kcal/mol), entropies (ΔS° , en cal/mol.K) et énergies libres de Gibbs relatives (ΔG° , kcal/mol) calculées à 25° et dans le benzene, des espèces engagées dans la réaction 32CA intramoléculaire en fonction des différentes méthodes de calcul. La différence *trans-cis* de chaque paramètre thermodynamique est donnée en parenthèses.

	B3LYP			M06-2X			MP2		
	ΔH°	ΔG°	ΔS°	ΔH°	ΔG°	ΔS°	ΔH°	ΔG°	ΔS°
	Cas 1 : X = O								
TS-1T	19,17	22,54	-11,30	20,43	23,67	-10,87	14,38	17,79	-11,43
TS-1C	20,46(1,29)	23,92(1,38)	-11,58(-0,28)	21,35(0,92)	24,95(1,28)	-12,07(-1,21)	15,42(1,04)	19,15(1,36)	-12,50(-1,07)
1T	-22,09	-17,37	-15,84	-31,25	-26,78	-14,98	-26,06	-21,59	-15,00
1C	-21,06(1,03)	-16,27(1,10)	-16,06(-0,22)	-30,46(0,79)	-25,74(1,04)	-15,82(-0,85)	-24,85(1,21)	-20,25(1,33)	-15,42(-0,42)
	Cas 2 : X = S								
TS-2T	19,68	23,50	-12,78	20,76	24,33	-12,00	12,51	16,39	-13,02
TS-2C	19,92(0,24)	23,60(0,10)	-12,31(0,47)	21,14(0,39)	24,40(0,07)	-10,93(1,07)	12,28(-0,23)	16,40(0,01)	-13,82(-0,80)
2T	-24,90	-29,85	-15,88	-34,23	-29,83	-14,76	-29,89	-24,96	-16,51
2C	-24,09(0,81)	-29,26(0,59)	-15,67(0,21)	-33,33(0,90)	-29,58(0,25)	-12,60(2,16)	-29,93(0,95)	-23,89(1,07)	-16,91(-0,40)
	B3LYP(D3)			M06-2X(D3)			ω B97X-D		
	Cas 1 : X = O								
TS-1T	17,53	21,13	-12,05	20,49	23,73	-10,89	19,68	23,58	-13,10
TS-1C	18,30(0,76)	22,36(1,23)	-13,63(-1,58)	21,41(0,92)	25,01(1,27)	-12,07(-1,19)	20,43(0,75)	24,38(0,80)	-13,24(-0,14)
1T	-23,12	-17,95	-17,32	-31,16	-26,69	-14,98	-30,71	-25,42	-17,73
1C	-22,36(0,76)	-17,03(0,92)	-17,85(-0,53)	-30,37(0,79)	-25,65(1,04)	-15,83(-0,85)	-29,99(0,72)	-24,61(0,81)	-18,02(-0,29)
	Cas 2 : X = S								
TS-2T	17,93	21,87	-13,21	20,81	24,47	-12,29	19,51	22,86	-11,24
TS-2C	18,12(0,18)	21,81(-0,06)	-12,40(0,82)	21,20(0,39)	24,54(0,07)	-11,20(1,08)	20,05(0,54)	23,54(0,68)	-11,70(-0,46)
2T	-25,84	-21,05	-16,05	-34,13	-29,65	-15,05	-34,31	-29,83	-15,02
2C	-24,96(0,88)	-20,30(0,76)	-15,64(0,41)	-33,24(0,90)	-29,52(0,13)	-12,48(2,57)	-33,41(0,90)	-29,10(0,73)	-14,45(0,57)

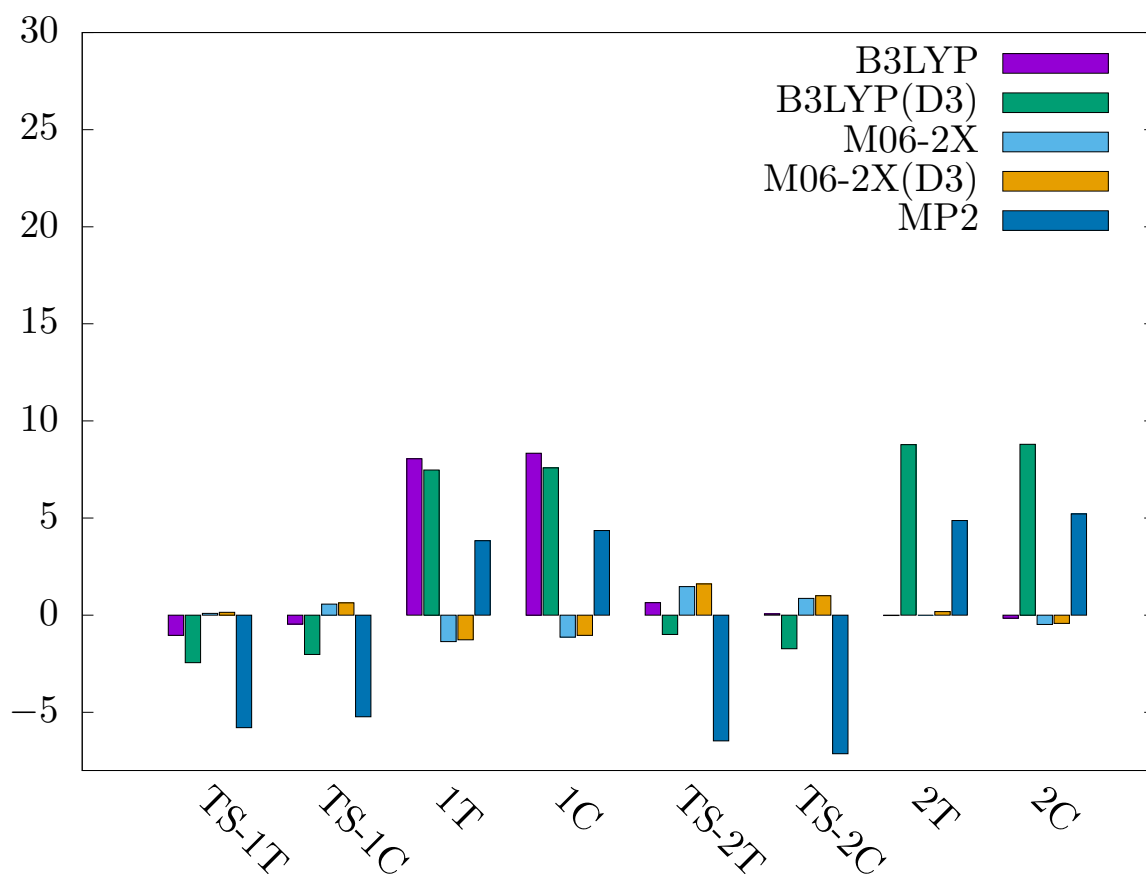


Figure 3.43: Différence d'énergie libre de Gibbs d'activation et de réaction (kcal/mol, en phase gazeux) par rapport aux valeurs CCSD(T) en fonction des méthodes de calcul.

Dans les deux cas, l'énergie libre d'activation de Gibbs (Figure 3.43) est similaire et inférieure aux valeurs obtenues avec ω B97X-D sauf avec les fonctionnelles M06-2X et M06-2X(D3) pour lesquelles ces valeurs sont élevées. Pour l'énergie de réaction, les valeurs obtenues avec B3LYP(D3) et B3LYP pour le cas 1 sont surestimées par rapport aux valeurs de ω B97X-D, tandis que les valeurs des autres fonctionnelles (M06-2X et M06-2X(D3)) sont similaires et sous-estimées.

Pour chaque cas de ces réactions de cycloaddition intramoléculaires, les structures de TS optimisées avec la méthode ω B97X-D/6-311++G(d,p) sont représentées dans la figure 3.44 avec entre crochets les distances géométriques obtenues dans le benzène.

Pour le cas 1, les longueurs de liaison C–C et C–O sont respectivement de 2,063 et 2,052 Å, 2,421 et 2,434 Å pour le TS-1C et le TS-1T. Dans le cas 2, ils s'élèvent à 2,117 et 2,121 Å pour TS-1C, 2,330 et 2,354 Å pour TS-1T. À partir de ces paramètres géométriques, certaines conclusions peuvent être tirées : i) l'asynchronicité de la formation de liaison, évaluée comme étant la différence entre les longueurs des liaisons formées dans la réaction, $\Delta l = |d(C_4 - C_3)$

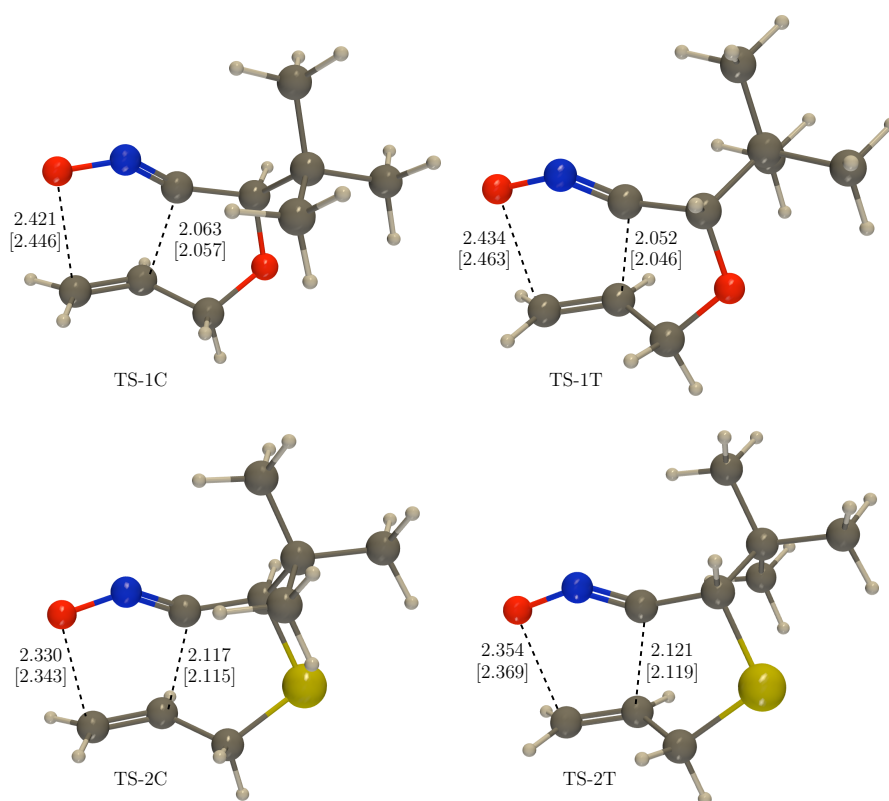


Figure 3.44: Géométries des TSs optimisées avec ω B97X-D/6-311++G(d,p) avec les distances (phase gazeux). Les valeurs entre crochets représentent les optimisations dans le benzène.

$-d(C_5 - O_1)$, correspond à 0,36 Å à TS-1C, 0,38 Å, à TS-1T, 0,21 Å à TS-2C et 0,36 Å à TS-2T. Ces valeurs indiquent que les TSs associés au cas 1 ont un caractère asynchrone plus avancé que ceux associés au cas 2. Cette différence d'asynchronicité peut être dû à la différence du volume atomique entre les deux atomes (oxygène et soufre), qui ne permet pas le fragment alcène d'interagir facilement avec l'oxyde de nitrile pour former le bicycloadduit dans le cas 2 ; ii) L'inclusion des effets solvants (benzène) dans l'optimisation géométrique produit des changements appréciables avec une augmentation de Δl en raison de l'augmentation de la longueur des liaisons C–O par rapport aux liaisons C–C, qui restent pratiquement inchangées.

La nature polaire de ces réactions intramoléculaires a été évaluée par l'analyse GEDT [166] à l'état de transition. Pour le cas 1, les valeurs GEDT s'élèvent à 0,25 $|e|$ pour le TS-1C et 0,25 $|e|$ pour le TS-1T alors que pour le cas 2, elles s'élèvent à 0,15 $|e|$ pour le TS-2C et 0,15 $|e|$ pour TS-2T. Ces valeurs GEDT suggèrent un caractère polaire de ces réactions intramoléculaires selon Domingo qui a défini les réactions avec des valeurs GEDT de 0,0 $|e|$ comme processus non polaires, tandis que celles ayant des valeurs supérieures à 0,2 $|e|$ correspondent à des processus polaires [166].

3.4.2 Analyse topologique associée à la réaction 32CA des nitriles oxydes insaturées

3.4.2.1 Analyse topologique BET du chemin réactionnel TS-1T

L'étude BET du chemin régioisomérique TS-1T associée cette réaction intramoléculaire 32CA indique que le processus se déroule à travers sept domaines de stabilité structurelle (SSD), comme l'on peut voir sur la figure 3.45 représentant les différentes populations électroniques des bassins impliqués dans cette cycloaddition.

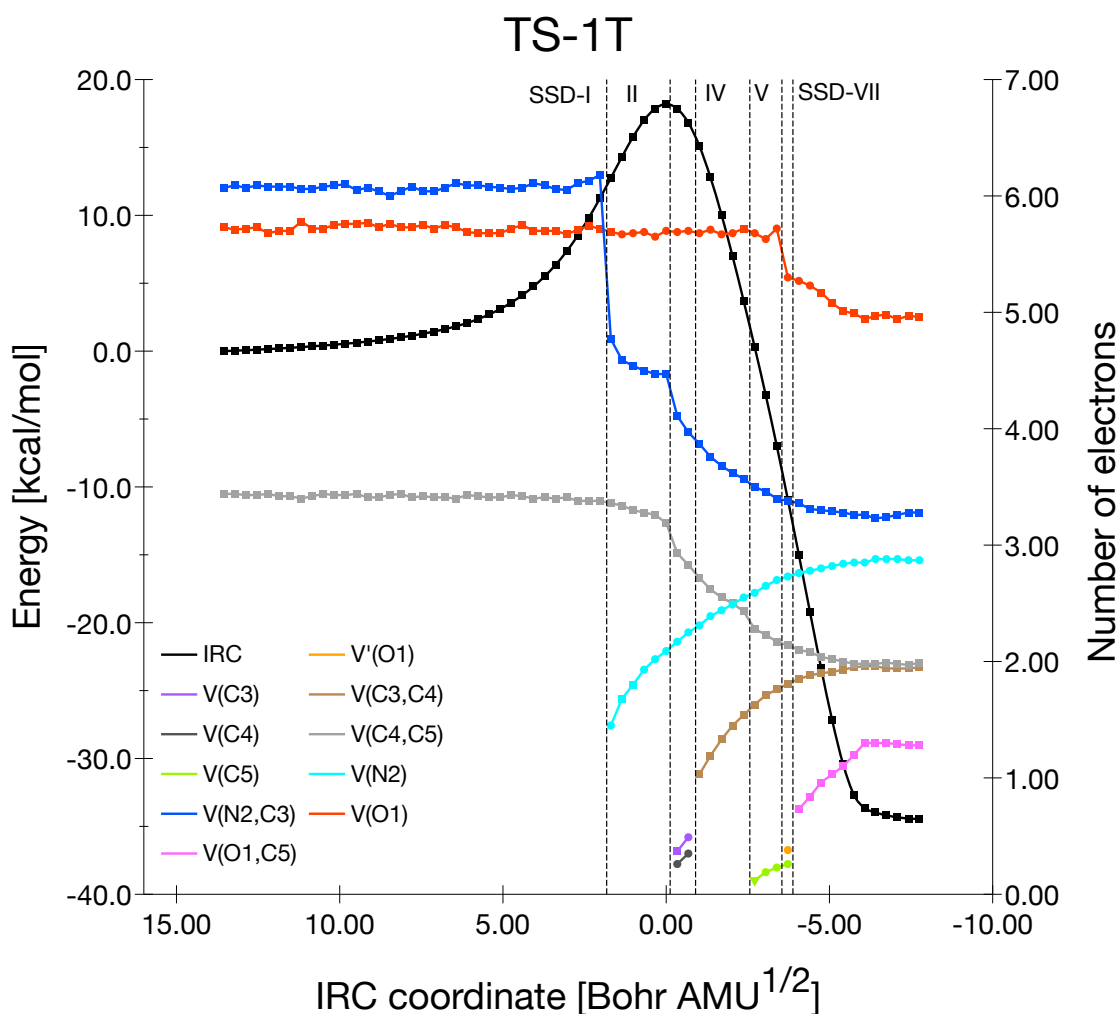


Figure 3.45: Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associée à TS-1T.

Dans le premier domaine (SSD-I), correspondant aux différentes topologies du réactif, trois bassins sont observés à savoir : le bassin disynaptique V(C4,C5) localisé entre les atomes C4 et C5 (illustrant la double liaison C-C) avec une population totale de 3,44 $|e|$, le bassin disynaptique V(N2,C3) localisé entre les atomes N2 et C3 avec une population électronique totale de 6,07 $|e|$ et le bassin V(O1) associé aux trois paires isolées (doublets) d'oxygène O1 intégrant au

total 5,73 $|e|$.

Au domaine SSD-II, la population du bassin $V(N2,C3)$ diminue (pour atteindre 4,77 $|e|$) en raison de la formation d'un nouveau bassin monosynaptique $V(N2)$ (avec une population de 1,45 $|e|$) via une catastrophe de type fold-F. Dans le domaine suivant (SSD-III), nous observons la création de deux bassins monosynaptiques : $V(C3)$ et $V(C4)$ avec 0,51 et 0,27 $|e|$ résultant de la chute simultanée de population électronique des bassin disynaptiques $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$ au moyen de deux catastrophes de type-F (Figure 3.46).

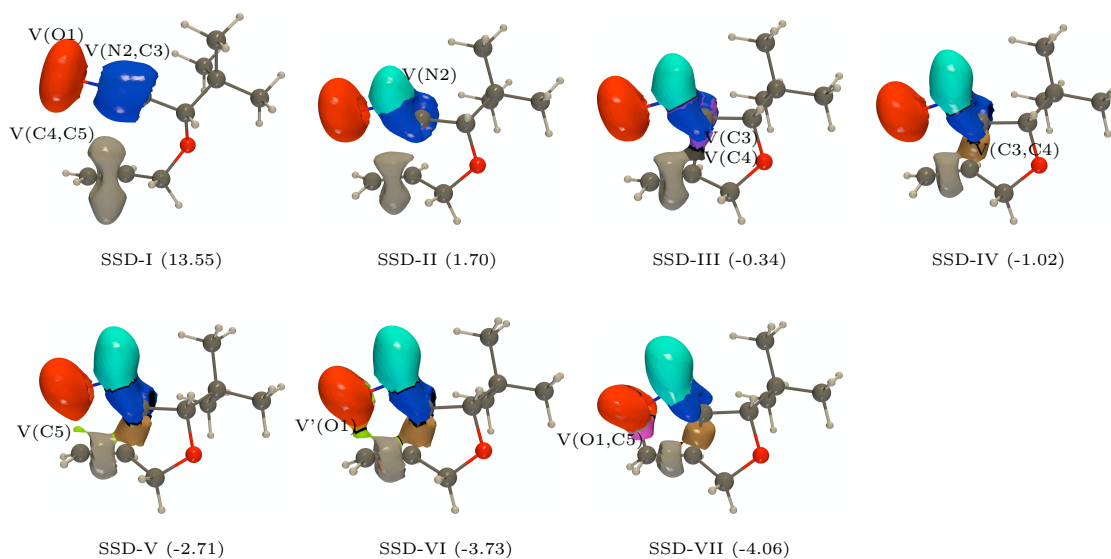


Figure 3.46: Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-1T. Les coordonnées réactionnelles ($\text{Bohr}\sqrt{\text{AMU}}$) sont données en parenthèses.

Ces deux bassins se rejoignent dans le domaine IV pour former le nouveau bassin disynaptique $V(C3,C4)$, qui correspond à la liaison σ C3-C4 par le biais d'une catastrophe de type cusp-C. Toutefois, la population du bassin $V(C3,C4)$ augmente tandis que la population $V(C4,C5)$ diminue de 0,11 $|e|$.

Dans le domaine SSD-V, la population du bassin $V(C4,C5)$ diminue en raison de la formation du nouveau bassin monosynaptique $V(C5)$ (avec une population de 0,12 $|e|$) causée par une catastrophe de type-F. Puis, à la fin de ce domaine, la population de $V(C3,C4)$ et $V(N2)$ augmente pour atteindre 1,63 et 2,55 $|e|$, respectivement (Figure 3.45).

Dans le domaine SSD-VI, un deuxième bassin monosynaptique $V'(O1)$ (avec une population de 0,38 $|e|$) apparaît sur l'atome d'oxygène (Figure 3.45) en raison de la chute de la population du bassin $V(O1)$.

Le bassin $V(O1,C5)$ est formé dans le domaine VII par la fusion des bassins $V'(O1)$ (qui perd 0,38 $|e|$) et $V(C5)$ (qui perd 0,26 $|e|$) (Figure 3.46) au moyen d'une autre catastrophe de

type cusp-C. Ensuite, la population du bassin $V(O1,C5)$ passe de $0,73 |e|$ au début du domaine VII à $1,28 |e|$ à la fin du domaine (Figure 3.45).

3.4.2.2 Analyse topologique BET du chemin réactionnel TS-2T

Tout comme le chemin régioisomérique TS-1T, nous avons également mené une étude BET le long du chemin réactionnel TS-2T et huit SSDs ont été trouvés pour cette analyse (Figure 3.47).

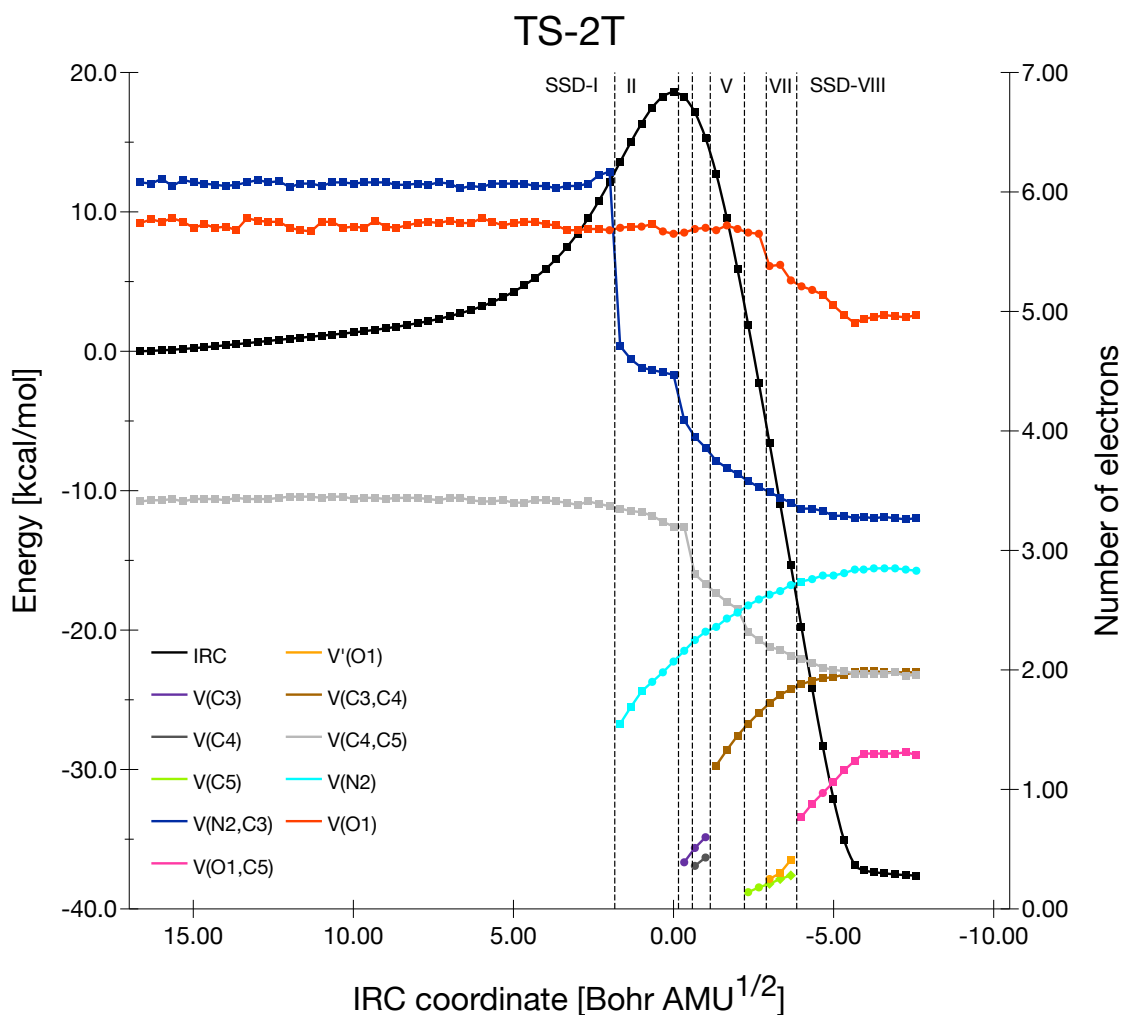


Figure 3.47: Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-2T.

Au domaine SSD-I, le système présente les différentes topologies du réactif avec trois bassins : le bassin $V(C4,C5)$ ($3,41 |e|$) le long de la double liaison C-C, le bassin $V(O1)$ sur l'atome d'oxygène ($5,74 |e|$) et un bassin $V(C3,N2)$ avec $6,08 |e|$ pour la triple liaison C-N.

Dans le domaine SSD-II, comme dans le cas 1, le bassin monosynaptique $V(N2)$ ($1,55 |e|$) apparaît en premier dû à la réduction de la population électronique du bassin $V(N2,C3)$ (de $5,74$ à $4,71 |e|$) (Figure 3.48).

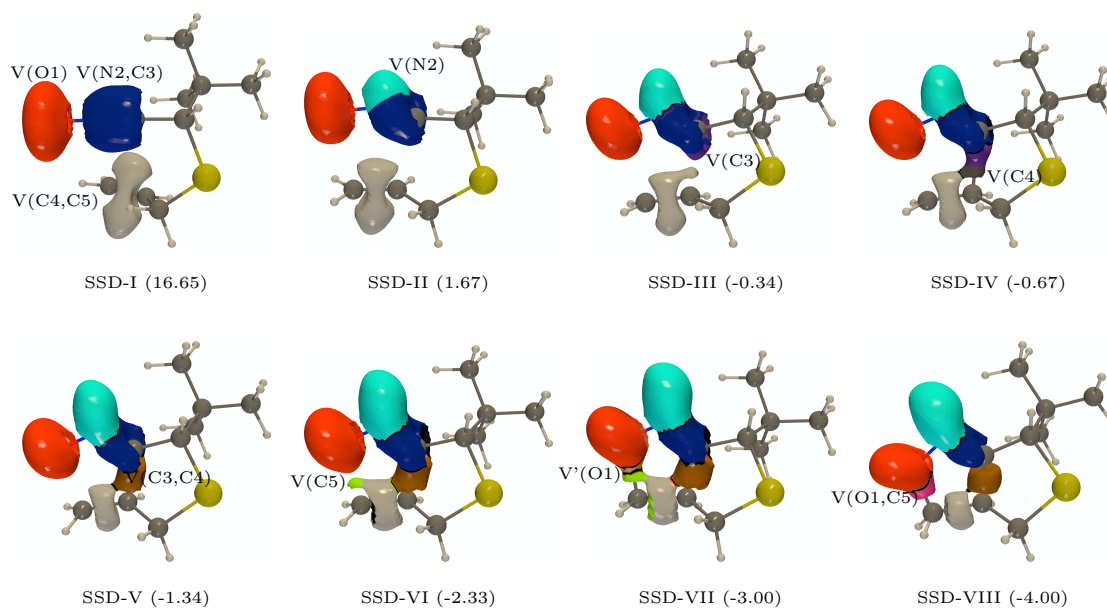


Figure 3.48: Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-2T. Les coordonnées réactionnelles (Bohr√AMU) sont données entre parenthèses.

Contrairement au chemin régioisomérique TS-1T où les deux bassins monosynaptiques (V(C3) et V(C4)) apparaissent simultanément dans le domaine SSD-III, ils apparaissent respectivement ici aux domaines SSD-III (V(C3) avec 0,39 $|e|$ comme population électronique) et SSD-IV (V(C4) avec 0,36 $|e|$ comme population électronique) (Figure 3.48).

Dans le domaine SSD-V, les deux bassins monosynaptiques sur les atomes de carbone C3 et C4 (Figure 3.48) se rejoignent afin de générer un nouveau bassin disynaptique V(C3,C4) (1,2 $|e|$) représentant la nouvelle liaison C3-C4.

La population électronique du nouveau bassin disynaptique V(C3,C4) atteint 1,55 $|e|$ au SSD-VI tandis que celle du V(C4,C5) décroît à cause de la création d'un autre nouveau bassin monosynaptique V(C5) (qui possède 0,14 $|e|$) par la catastrophe de type fold-F (Figure 3.47).

Au domaine SSD-VII, un deuxième monosynaptique V'(O1) (avec 0,23 $|e|$) de l'atome d'oxygène O1 est créé simultanément avec la baisse de la population du bassin de V(O1).

Le domaine SSD-VIII correspond à la formation du bassin V(O1,C5) (avec une population de 0,77 $|e|$) issue de la fusion des bassins V(C5) et V'(O1), et illustrant le dernier changement topologique (catastrophe de type Cusp-C) le long du mécanisme de réaction (Figure 3.48).

3.4.2.3 Analyse topologique BET des chemins réactionnels TS-1C et TS-2C

Les chemins réactionnels *Cis* sont aussi explorés par rapport à la description topologique des chemins régioisomériques *Trans*. Le chemin TS-1C peut être décrit du point de vue topologique

comme une série de sept SSD semblables au chemin régioisomérique TS-1T (Figure 3.49).

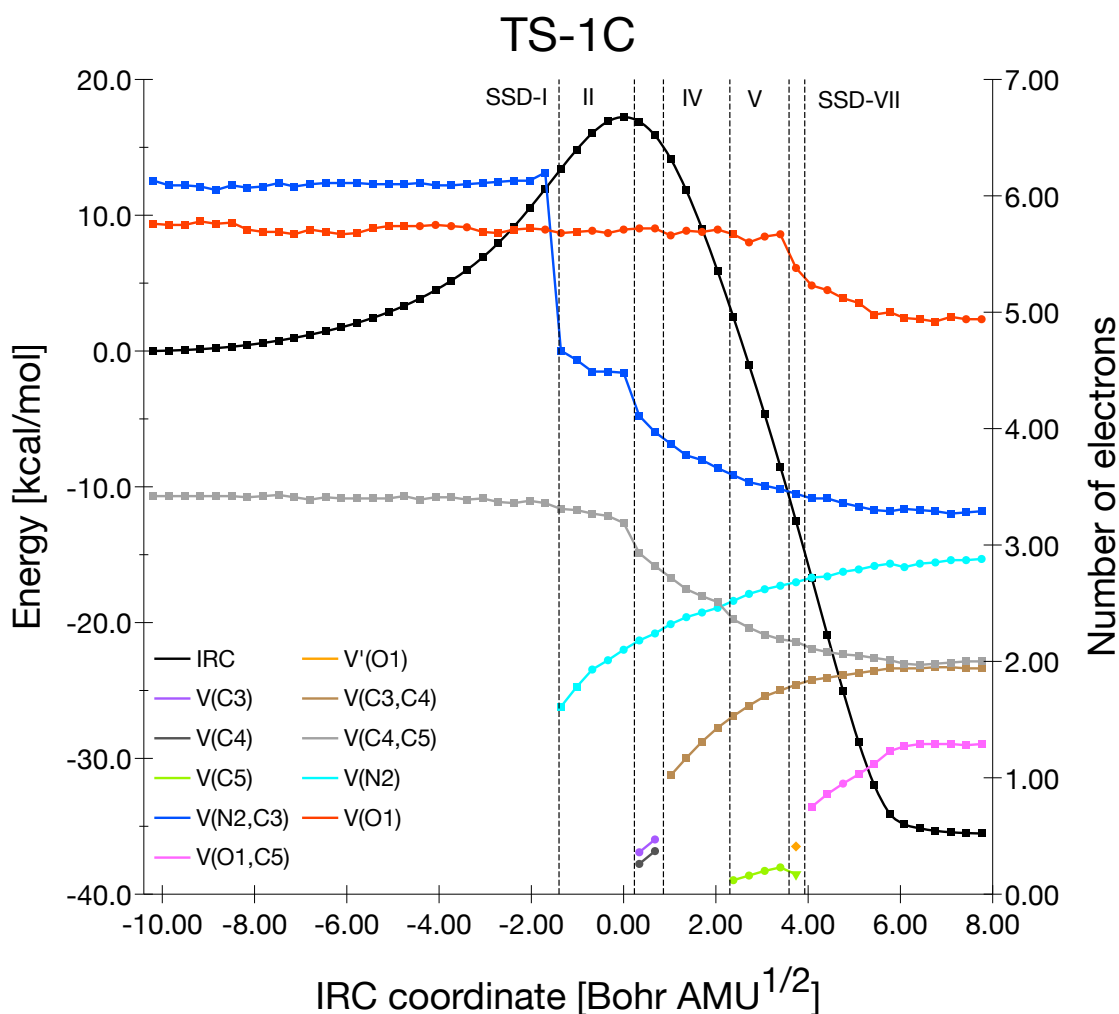


Figure 3.49: Population électronique des bassins le long de l'IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associé à TS-1C.

Le mécanisme moléculaire est similaire : le bassin V(N2) apparaît en premier, suivi de la création simultanée de bassins V(C3) et V(C4) (SSD-III) conduisant à la formation de la liaisons C-C dans le domaine SSD-IV et enfin le bassin V(O1,C5) comptant pour la liaison O1-C5 apparaît (SSD-VII) dû à la fusion des bassins V(C5) (apparu au domaine SSD-V) et V'(O1) (apparu au domaine SSD-VI) (Figure 3.50).

Le chemin régioisomérique TS-2C peut être décrit par sept SSD (Figure 3.51) contrairement à huit domaines de stabilité structurelle (SSD) enregistrés pour le cas du chemin réactionnel TS-2T.

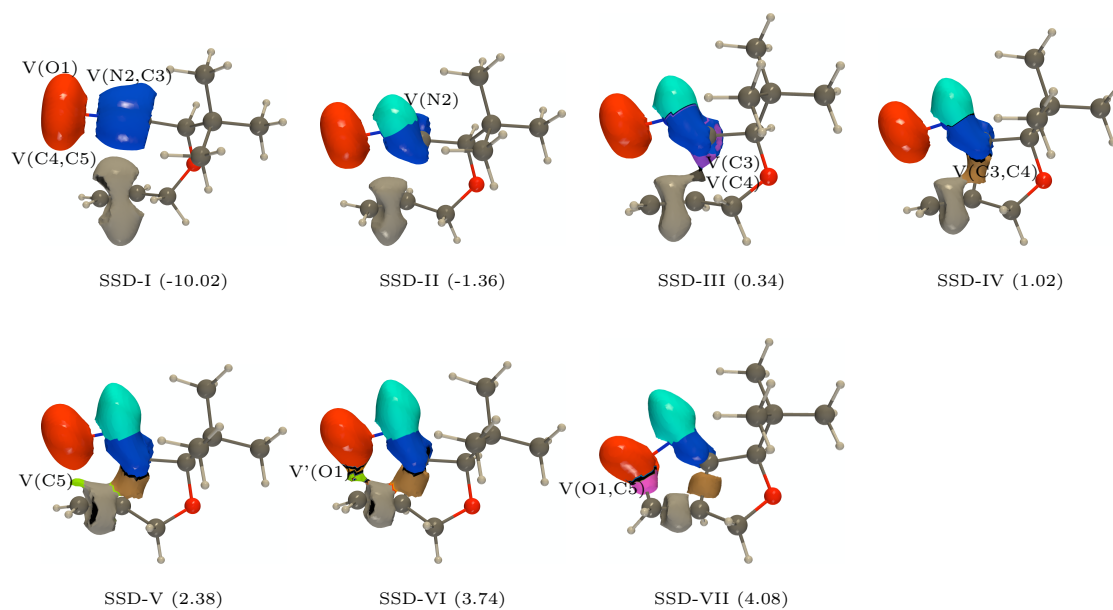


Figure 3.50: Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-1C. Les coordonnées réactionnelles ($\text{Bohr}\sqrt{\text{AMU}}$) sont données entre parenthèses.

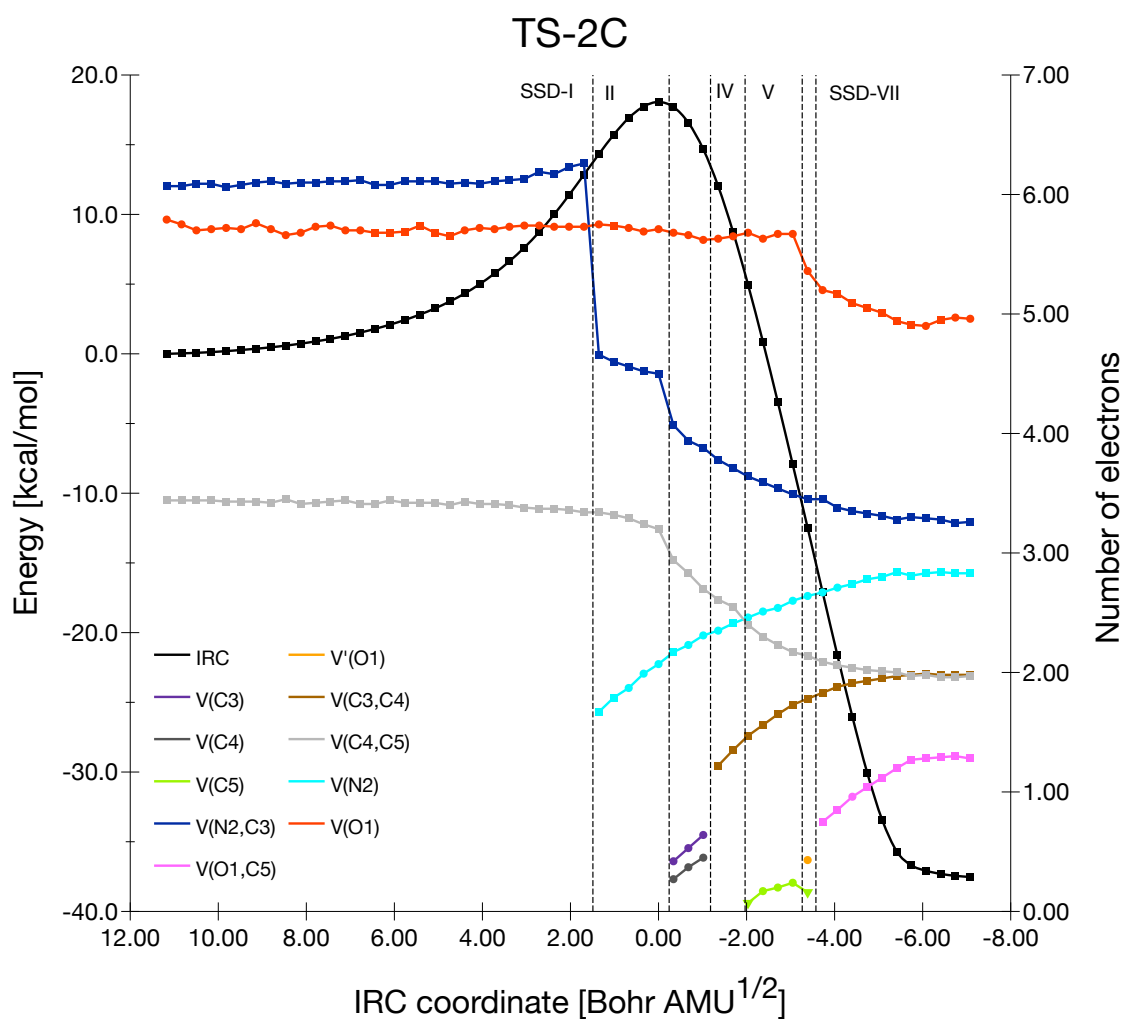


Figure 3.51: Population électronique des bassins le long de l'IRC ($\omega\text{B97X-D}/6\text{-311++G(d,p)}$) associé à TS-2C.

La différence entre ces deux chemins réactionnels découle de la création des bassins V(C3) et V(C4) qui se déroulent dans le même domaine (SSD-III) pour la voie TS-2C, alors que pour la voie TS-2T, ils sont créés en SSD-III et SSD-IV (équation 3.48). En dehors de cela, la description est la même, le V(C3, C4) disynaptique apparaît par la fusion des bassins V(C3) et V(C4) (SSD-IV). Enfin, le bassin V(O1,C5) est formé (SSD-VII) et représente la formation de la liaison C-O provenant de l'union des bassins V'(O1) (créé dans SSD-V) et de V(C5) (créé dans SSD- VI)

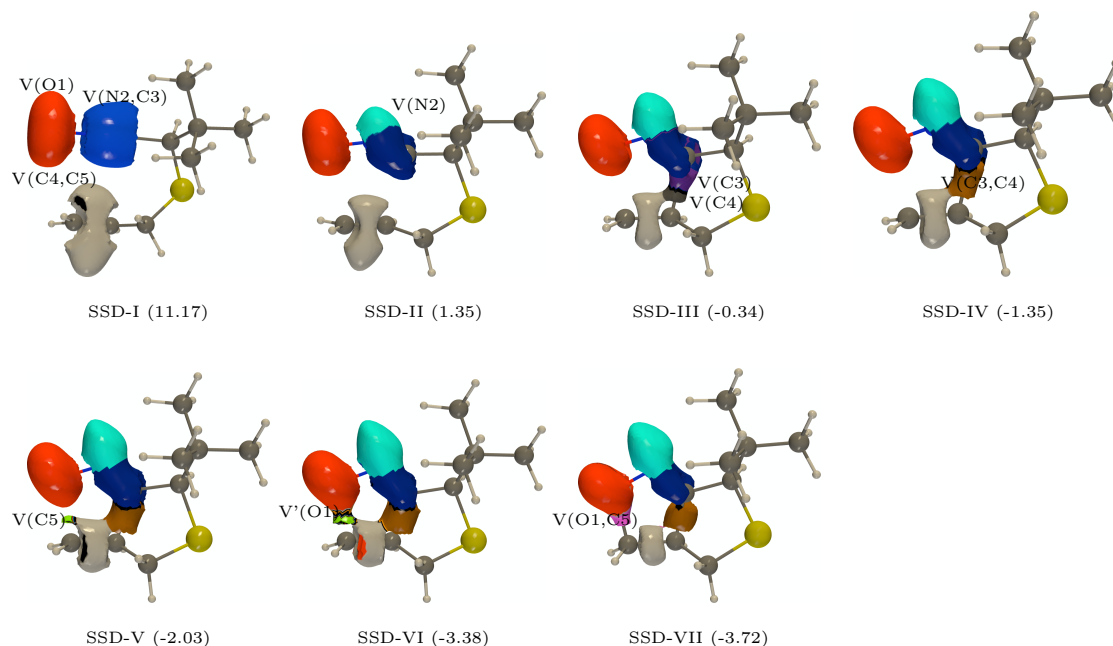


Figure 3.52: Représentation de l'isosurface des bassins ELF des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-2C. Les coordonnées réactionnelles (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) sont données entre parenthèses.

Outre l'analyse topologique globale, nous avons comparé les coordonnées de réaction de l'apparition des bassins impliqués dans la formation des liaisons C3-C4 et O1-C5 (Tableau 3.18). Dans tous les cas (1 et 2), la coordonnée de réaction de l'apparition du deuxième changement topologique (V(C3) et V(C4)) est presque la même (0,34 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) à l'exception de V(C4) pour TS-2T (Tableau 3.18). Pour le V(C3,C4), les deux chemins *cis* et *trans* pour le cas 1 (X=O) apparaissent à 1,02 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$ alors que pour le cas 2 (X=S), les deux apparaissent à 1.33-1.36 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. Pour le bassin V(C5), les coordonnées de réaction de l'apparence sont toutes différentes et vont de 2,03 à 2,71 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. Par conséquent, la différence de coordonnée de réaction entre l'apparition des bassins V(C3) et V(C5) diminue lorsque l'on passe de TS-1T à TS-1C, TS-2T à TS-2C, conformément au critère d'asynchronicité (Δl) discuté plus haut dans la section aspects énergétiques et géométriques.

Tableau 3.18: Coordonnée réactionnelle (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) d'apparition des bassins le long du chemin réactionnel.

	TS-1T	TS-1C	TS-2T	TS-2C
V(C3)	0,34	0,34	0,33	0,34
V(C4)	0,34	0,34	0,67	0,34
V(C3,C4)	1,02	1,02	1,33	1,36
V(C5)	2,71	2,38	2,33	2,03
V'(O1)	3,73	3,74	3,00	3,39
V(O1,C5)	4,07	4,08	4,00	3,73
V(C5) - V(C3)	2,37	2,04	2,00	1,69
ΔI	0,38	0,36	0,36	0,21

La méthode BET, basée sur les changements décrits par la théorie de catastrophe de René Thom et la topologie de la fonction de localisation électronique, est capable d'identifier sans ambiguïté les principaux événements chimiques se produisant le long d'une réaction chimique, générant ainsi les flèches frisées correspondantes au mécanisme réactionnel. Le flux de la densité électronique impliqué dans quatre voies réactionnelles associées à la cycloaddition intramoléculaire [3 + 2] de deux nitriles oxydes ont été analysés à l'aide de la BET. La présente analyse met en évidence le caractère non-concerté de ces processus réactionnels se déroulant en plusieurs étapes (Figure 3.53). La première étape consiste au dépeuplement de la densité électronique au niveau des liaisons multiples initiales C3-N2 et C4-C5, suivi de la création de la paire libre sur l'atome d'azote via le bassin V(N2). Pour les chemins TS-1T, TS-1C et TS-2C, la troisième et quatrième consiste à la création des bassins V(C3), V(C4) et V(C3,C4). Les étapes six et sept sixième et correspondent à la formation des bassins V(C5) et V'(O1) découlant de la chute des populations des bassins V(O1) et V(C4,C5). Afin la formation du la liaison O1-C5 (V(O1,C5)) illustre la dernière étape. Suivant le chemin TS-2T, le mécanisme se déroule en huit étapes dû à l'apparition successive des bassins V(C3) et V(C4).

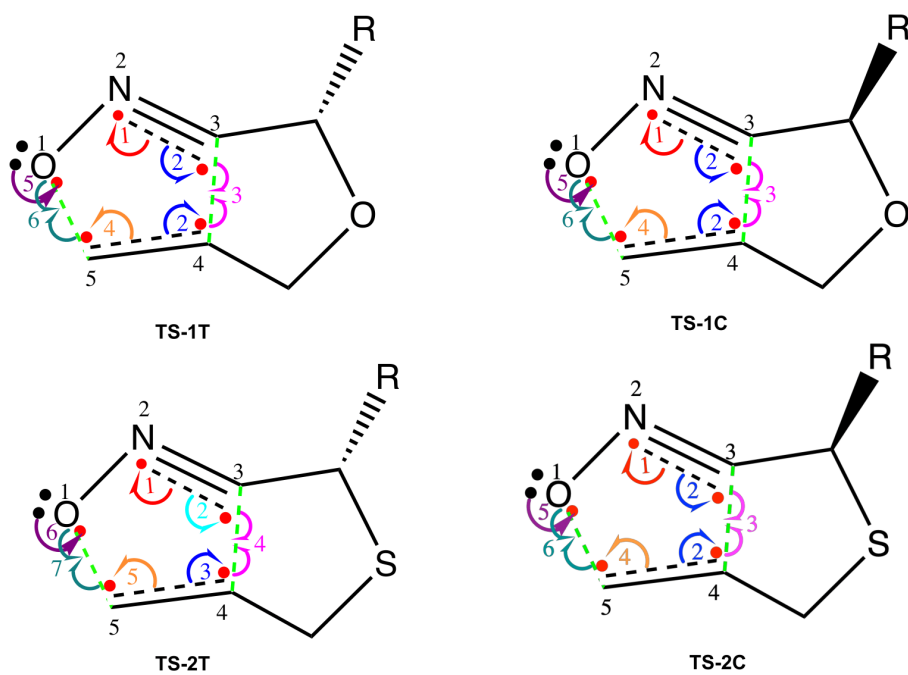


Figure 3.53: Mouvements électroniques accompagnant la rupture et la formation de liaisons chimiques au cours du processus réactionnel, selon la représentation classique de Lewis.

Conclusion Générale et Perspectives

Le réactivité chimique des molécules est entièrement définie par la distribution de leur densité électronique, et les questions fondamentales à résoudre pour comprendre la nature d'un mécanisme moléculaire correspondant à un réarrangement chimique donné sont également liées à la distribution et l'évolution de cette densité le long d'une réaction. En utilisant la BET, qui combine l'analyse topologique de la fonction ELF et la théorie de catastrophe de Thom, nous avons obtenu des connaissances fondamentales précises, permettant de mieux comprendre comment le flux de la densité électronique au cours d'un processus chimique détermine la réactivité chimique.

Il est devenu courant de faire référence à la cycloaddition 1,3-dipolaire ou 32CA lors de la description de la réaction chimique entre un 1,3-dipôle et un dipolarophile. Dans ce travail de thèse, l'objectif a été d'effectuer une étude BET sur quatre réactions 32CA au sein de la théorie de la densité de la fonctionnelle (DFT) dans le but de comprendre comment et où ont lieu les processus chimiques de rupture et formation de liaison le long des chemins réactionnels.

Pour la réaction formelle 32CA entre la nitroène cyclique (pyrroline-1-oxyde) et l'éthyle acrylate, quatre chemins réactionnels ont été trouvés en fonction de l'orientation relative des deux réactifs. L'analyse BET aux niveaux d'approximation B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-311++G(d,p) nous a permis de constater que, les chemins réactionnels Ortho/endo et Méta/exo se déroulent à travers sept SSD, tandis que pour les chemins Ortho/exo et Méta/endo, le nombre SSD trouvés dépend du niveau d'approximation utilisé.

Les différents changements topologiques ont lieu en étapes successives et le réarrangement électronique s'étend pratiquement sur la moitié de l'IRC, annulant ainsi le caractère concerté pour ces réactions 32CAs. Il a été aussi constaté que pour tous les chemins réactionnels, dès l'apparition de la première catastrophe, le système subit un processus énorme de transfert d'électrons, conduit par la création du bassin monosynaptique $V(N_2)$ qui peut être considéré comme le responsable du flux électronique du système le long de la réaction.

Pour la réaction intramoléculaire 32CA des nitroènes cycliques Z et E, la description du flux

d'électron est légèrement différente pour chacun des chemins réactionnels étudiés. Toutefois, dans ces quatre cas, le processus commence par le dépeuplement électronique de la double liaison initiale C3–N2 pour obtenir la simple liaison C3–N2 correspondante, ainsi que par l'apparition d'une paire isolée sur l'atome N2, et puis se poursuit par le dépeuplement C–C double liaison qui se transforme en simple. La formation des liaisons sigma, C–C et C–O, a lieu une fois que l'état de transition est surmonté. Le long des voies pontées, la formation de la liaison C3–C5 précède l'événement de formation de la liaison O1–C4, tandis que le long de la voie fusionnée, le processus de formation de la liaison O1–C5 a lieu en premier.

Quant aux réactions 32CA entre la méthyle nitrile oxyde et 7-oxanorborn-5-en-2-ones l'analyse topologique ELF de la densité électronique du dipôle permet d'établir un schéma de liaison conforme aux structures de Lewis et confirmant ainsi la participation de cette dernière à des réactions de type ZW contrôlées par les interactions nucléophile/électrophile ayant lieu le long de la réaction.

Pour une meilleure compréhension de la formation ou rupture des liaisons le long de la réaction de cycloaddition intramoléculaire des 3,3-diméthyl-2-(prop-2-en-1-yloxy)/(prop-2-en-1-ylsulfanyl) nitrile oxydes, le mécanisme réactionnel est globalement identique pour les quatre chemins régioisomériques et peut être résumé comme suit : i) la diminution de la population électronique du bassin $V(N2,C3)$ due à l'apparition du bassin monosynaptique $V(N2)$ associé au doublet libre sur l'atome d'azote (N), ii) ensuite, la création simultanée de deux bassins monosynaptiques ($V(C3)$ et $V(C4)$) (excepté pour le chemin régioisomérique TS-2T) émanant de la réduction électronique des bassins $V(N2,C3)$ et $V(C4,C5)$, iii) les deux bassins ($V(C3)$ et $V(C4)$) fusionnent entre eux pour former la liaison C3-C4 via la création du bassin $V(C3,C4)$, iv) enfin, le bassin $V(O1,C5)$ est créé à partir de la fusion des bassins monosynaptiques $V(C5)$ et $V(O1)$ découlant de la chute électronique du bassin $V(O1)$ et $V(C4,C5)$. Outre la petite différence observée dans le mécanisme réactionnel du TS-2T, l'apparition des différents bassins se produit à des coordonnées réactionnelles légèrement différentes pour les différents chemins réactionnels.

La théorie de l'évolution des liaisons (BET), basée sur les changements décrits par la théorie des catastrophes de Thom sur la topologie de la fonction de localisation électronique étant capable d'identifier sans ambiguïté les principaux événements chimiques se produisant le long d'un chemin réactionnel, nous aimerions étendre cette analyse BET à d'autres réactions 32CA catalysées par les acides ou bases de Lewis. Toutefois cette méthode pourrait aussi être appliquée à d'autres réactions organiques telles que : les réactions de cyclocondensation, de réarrangements, substitution électrophile ou nucléophile...etc.

Bibliographie

- [1] G.N. Lewis. The Atom and the Molecule. *J. Am. Chem. Soc.*, 38(4) :762–785, 1916.
- [2] J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, and J. A. Pople. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. John Wiley, New York, 1986.
- [3] L. Pauling. The Nature of the Chemical Bond. Application of Results Obtained from the Quantum Mechanics and from a Theory of Paramagnetic Susceptibility to the Structure of Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 53(4) :1367–1400, 1931.
- [4] L. Pauling. The Nature of the Chemical Bond. II. The One-Electron Bond and the Three-Electron Bond. *J. Am. Chem. Soc.*, 53(9) :3225–3237, 1931.
- [5] L. Pauling. The Nature of the Chemical Bond. III. The Transition from One Extreme Bond Type to Another. *J. Am. Chem. Soc.*, 54(3) :988–1003, 1932.
- [6] R.G. Parr and Y. Weitao. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, 1989.
- [7] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.*, 103(5) :1793–1874, 2003.
- [8] Y. Takahashi, N. Zettsu, Y. Nishino, R. Tsutsumi, E. Matsubara, T Ishikawa, and K. Yamauchi. Three-Dimensional Electron Density Mapping of Shape-Controlled Nanoparticle by Focused Hard X-Ray Diffraction Microscopy. *Nano. Lett.*, 10(5) :1922–1926, 2010.
- [9] M. Deutsch, B. Gillon, N. Claiser, J-M. Gillet, C. Lecomte, and M. Souhassou. First Spin-Resolved Electron Distributions in Crystals from Combined Polarized Neutron and X-Ray Diffraction Experiments. *I.U.Cr.J.*, 1(3) :194–199, 2014.
- [10] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 136 :B864–B871, 1964.

- [11] R. F. W. Bader, T. T. Nguyen-Dang, and Y. Tal. A Topological Theory of Molecular Structure. *Rep. Prog. Phys.*, 44(8) :893, 1981.
- [12] R. F. W. Bader. *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*. Oxford University Press, U.K., 1990.
- [13] P.L.A. Popelier and E.A.G. Brémond. Geometrically Faithful Homeomorphisms between the Electron Density and the Bare Nuclear Potential. *Int. J. Quantum Chem.*, 109(11) :2542–2553, 2009.
- [14] X. Krokidis, S. Noury, and B. Silvi. Characterization of Elementary Chemical Processes by Catastrophe Theory. *J. Phys. Chem. A.*, 101(39) :7277–7282, 1997.
- [15] A. D. Becke and K. E. Edgecombe. A Simple Measure of Electron Localization in Atomic and Molecular Systems. *J. Chem. Phys.*, 92(9) :5397–5403, 1990.
- [16] B. Silvi and A. Savin. Classification of Chemical Bonds Based on Topological Analysis of Electron Localization Functions. *Nature*, 371 :683–686, 1994.
- [17] R. Thom. *Structural Stability and Morphogenesis, an Outline of a general Theory of Models*. Benjamin/Cummings Publishing Co, Reading, Mass, 1980.
- [18] J. Andrés, B. Slawomir, L.R. Domingo, and P. González-Navarrete. Nature of the Ring-Closure Process Along the Rearrangement of Octa-1,3,5,7-tetraene to Cycloocta-1,3,5-triene from the Perspective of the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. *J. Comp. Chem.*, 33(7) :748–756, 2011.
- [19] J. Andres, P. Gonzalez-Navarrete, V. S. Safont, and B. Silvi. Curly Arrows, Electron Flow, and Reaction Mechanisms from the Perspective of the Bonding Evolution Theory. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19 :29031–29046, 2017.
- [20] L.R. Domingo and S.R. Emamian. Understanding the Mechanisms of [3+2] Cycloaddition Reactions. The Pseudoradical versus the Zwitterionic Mechanism. *Tetrahedron*, 70(6) :1267–1273, 2014.
- [21] A. I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, I. Patouossa, J. Ketcha Mbadcam, V. S. Safont, M. Oliva, and J. Andres. On the Outside Looking in : Rethinking the Molecular Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions from the Perspective of Bonding Evolution Theory. The Reaction between Cyclic Nitrones and Ethyl Acrylate. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19 :18288–18302, 2017.

- [22] S. Kobayashi and K.A. Jorgensen. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
- [23] H. Mahshid, Y. Saeid, S. Yaghoub, A. Kamal, and S. Marzieh. A Theoretical Investigation on the Regioselectivity of the Intramolecular Hetero Diels-Alder and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of 2-(vinylloxy)benzaldehyde Derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.*, 79(8) :911–920, 2014.
- [24] C. Najera, J. M. Sansano, and M. Yus. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines. *Org. Biomol. Chem.*, 13 :8596–8636, 2015.
- [25] A. Padwa and W. H. Pearson. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds : Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. John Wiley and Sons, Inc., 2002.
- [26] E. Frank, D. Kovács, G. Schneider, J. Wölfling, T. Bartók, and I. Zupkó. Synthesis of Novel Steroidal 16-Spiroisoxazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition, and an Evaluation of Their Antiproliferative Activities in Vitro. *Mol. Divers.*, 18(3) :521–534, 2014.
- [27] G. Mótyán, Z. Kádár, D. Kovács, and E. Wölfling, J. and Frank. Regio- and Stereoselective Access to Novel Ring-Condensed Steroidal Isoxazolines. *Steroids.*, 87(3) :76–85, 2014.
- [28] X. Yalan and W. Nai-Xing. Organocatalytic and Metal-Mediated Asymmetric [3+2] Cycloaddition Reactions. *Coord. Chem. Rev.*, 256(11) :938 – 952, 2012.
- [29] Daniel H. Ess and K. N. Houk. Distortion/Interaction Energy Control of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, 129(35) :10646–10647, 2007.
- [30] D.H. Ess and K. N. Houk. Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions : Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models. *J. Am. Chem. Soc.*, 130(31) :10187–10198, 2008.
- [31] S.A. Lopez, M.E. Munk, and K. N. Houk. Mechanisms and Transition States of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide with Enamines : A Computational Analysis. *J. Org. Chem.*, 78(4) :1576–1582, 2013.
- [32] B.J. Levandowski, T. A. Hamlin, F. M. Bickelhaupt, and K. N. Houk. Role of Orbital Interactions and Activation Strain (Distortion Energies) on Reactivities in the Normal and Inverse Electron-Demand Cycloadditions of Strained and Unstrained Cycloalkenes. *J. Org. Chem.*, 82(16) :8668–8675, 2017.

- [33] T.M. Sexton, M. Freindorf, E. Kraka, and D. Cremer. A Reaction Valley Investigation of the Cycloaddition of 1,3-Dipoles with the Dipolarophiles Ethene and Acetylene : Solution of a Mechanistic Puzzle. *J.Phys. Chem. A.*, 120(42) :8400–8418, 2016.
- [34] L. Hatem. *Etude Théorique et Synthèse d’Isoxazolidines Optiquement Actives par Réaction 1,3-Dipolaire (1,3-DC)*. PhD thesis, BADJI MOKHTAR-ANNABA University, 2016.
- [35] L. Majdouline, A. Azeddine, H. Rachid, I. T. Abdelhafid, S. Abdelmajid, E. Azzedine, B. Mohammed, and L Tahar. Biological Activities of Triazine Derivatives. Combining DFT and QSAR results. *Arabian J. Chem.*, 10 :946–955, 2017.
- [36] T. Curtius. Ueber die Einwirkung von Salpetriger Säure auf Salzsäuren Glycocolläther. *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 16(2) :2230–2231, 1883.
- [37] E. Buchner. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Ber deuts. chem. Ges.*, 21(2) :2637–2647, 1888.
- [38] R. Huisgen. 1.3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. *Angewandte Chemie*, 75 :604–637, 1963.
- [39] R. Huisgen. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Ang. Chem. Int.*, 2(11) :633–645, 1963.
- [40] R. Huisgen. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Ang. Chem. Int.*, 2(10) :565–598, 1963.
- [41] R.A. Firestone. Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Org. Chem.*, 33(6) :2285–2290, 1968.
- [42] K. N. Houk, R.A. Firestone, L. L. Munchausen, P.H. Mueller, B.H. Arison, and L.A. Garcia. Stereospecificity of 1,3-Dipolar Cycloadditions of p-Nitrobenzotrile Oxide to Cis- and Trans-dideuterioethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, 107(24) :7227–7228, 1985.
- [43] J. B. Harkness, G. B. Kistiakowsky, and W. H. Mears. Studies in Gaseous Polymerizations. *J. Chem. Phys.*, 5(9) :682–694, 1937.
- [44] C. Walling and J. Peisach. Organic Reactions Under High Pressure. IV. The Dimerization of Isoprene1. *J. Am. Chem. Soc.*, 80(21) :5819–5824, 1958.

- [45] K. Fukui, T. Yonezawa, and H. Shingu. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J Chem. Phys.*, 20(4) :722–725, 1952.
- [46] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, and H. Shingu. Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules. *J. Chem. Phys.*, 22(8) :1433–1442, 1954.
- [47] R. Sustmann and H. Trill. Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide. *Angew. Chem.*, 11(9) :838–840, 1972.
- [48] R. Sustmann. Substituent Effects in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Phenyl Azide. *Pure Appl. Chem.*, 40(4) :569–593, 1974.
- [49] K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Strozier, and J.K. George. Frontier Molecular Orbitals of 1,3-Dipoles and Dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 95(22) :7287–7301, 1973.
- [50] K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, and L. J. Luskus. Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 95(22) :7301–7315, 1973.
- [51] R. Hoffmann. An Extended Hückel Theory. I. Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.*, 39(6) :1397–1412, 1963.
- [52] J. A. Pople, D. P. Santry, and G. A. Segal. Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures. *J. Chem. Phys.*, 43(10) :S129–S135, 1965.
- [53] D. P. Santry and G. A. Segal. Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. IV. Calculations on Molecules Including the Elements Sodium through Chlorine. *J. Chem. Phys.*, 47(1) :158–174, 1967.
- [54] A. Brown, M. J. S. Dewar, and W. Schoeller. MINDO[Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap]/2 Study of the Cope Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, 92(18) :5516–5517, 1970.
- [55] M.J. S. Dewar and S. Kirschner. MINDO [Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap]/2 Study of Aromatic (“Allowed”) Electrocyclic Reactions of Cyclopropyl and Cyclobutene. *J. Am. Chem. Soc.*, 93(17) :4290–4291, 1971.
- [56] M.J. S. Dewar. Aromaticity and Pericyclic Reactions. *Ang. Chem. Int.*, 10(11) :761–776, 1971.

- [57] M. J. S. Dewar. A Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry. II.1 The Structure of Mesomeric Systems. *J. Am. Chem.Soc.*, 74(13) :3345–3350, 1952.
- [58] P. Caramella, K.N Houk, and L.N. Domelsmith. The Dichotomy between Cycloaddition Transition States Calculated by Semi-Empirical and Ab-Initio Techniques. *J. Am.Chem. Soc.*, 99 :4511–4514, 06 1977.
- [59] D. Poppinger. Ab Initio Molecular Orbital Study of Simple 1,3-Dipolar Reactions. *Aust. J. Chem.*, 29(3) :465–478, 06 1976.
- [60] A. Komornicki, J.D. Goddard, and H.F. Schaefer. Reaction of Acetylene with Fulminic acid. The Prototype 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, 102(6) :1763–1769, 1980.
- [61] P. C. Hiberty, G. Ohanessian, and H. B. Schlegel. Theoretical Ab Initio Study of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Fulminic Acid to Acetylene. Support for Firestone’s Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, 105(4) :719–723, 1983.
- [62] J. McDouall, M. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, and H.B Schlegel. An MC-SCF Study of the Mechanisms for 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 109 :4642–4648, 07 1987.
- [63] K. Morokuma. Molecular Orbital Studies of Hydrogen Bonds. III. $C = O \dots HO$ Hydrogen Bond in $H_2CO \dots H_2O$ and $H_2CO \dots 2H_2O$. *J. Chem. Phys.*, 55(3) :1236–1244, 1971.
- [64] T. Ziegler and A. Rauk. On the Calculation of Bonding Energies by the Hartree Fock Slater Method. *Theoretica chimica acta*, 46 :1–10, 1977.
- [65] I. Fernandez and F.M. Bickelhaupt. The Activation Strain Model and Molecular Orbital Theory : Understanding and Designing Chemical Reactions. *Chem. Soc. Rev.*, 43 :4953–4967, 2014.
- [66] L. P. Wolters and F. M. Bickelhaupt. The Activation Strain Model and Molecular Orbital Theory. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Molecular Science*, 5(4) :324–343, 2015.
- [67] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 136 :B864–B871, 1964.

- [68] L.R. Domingo. Molecular Electron Density Theory : A Modern View of Reactivity in Organic Chemistry. *Molecules*, 21(10) :1319, 2016.
- [69] L.R. Domingo, M. Rós-Gutiérrez, and P. Pérez. Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity. *Molecules*, 21(6) :748, 2016.
- [70] E.R. Johnson, P. Keinan, S. and Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang. Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(18) :6498–6506, 2010.
- [71] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, and P. Pérez. A New Model for C-C Bond Formation Processes Derived from the Molecular Electron Density Theory in the Study of the Mechanism of [3+2] Cycloaddition Reactions of Carbenoid Nitrile Ylides with Electron-Deficient Ethylenes. *Tetrahedron*, 72(12) :1524–1532, 2016.
- [72] L. De Broglie. *Ondes, Corpuscules, Mécanique Ondulatoire*. Albin Michel, Paris, 1956.
- [73] C.J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry : Theories and Models*,. 2nd Edition, Wiley, New York, 2004.
- [74] J.L. Rivail. *Eléments de Chimie Quantique á l'Usage des Chimistes*. CNRS Edition, Paris,, 1999.
- [75] D. A. Mc Quarrie and J. D. Simon. *Chimie Physique Approche Moléculaire*. Dunod, Paris, 2000.
- [76] E. Schrödinger. Quantisierung als Eigenwertproblem. *An. der. Phys.*, 384(4) :361–376, 1926.
- [77] M. Born and R. Oppenheimer. Zur Quantentheorie der Molekeln. *An. der. Physik*, 389(20) :457–484, 1927.
- [78] D. R. Hartree. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Math. Proc. Camb. Philoso. Soc.*, 24(1) :89–110, 1928.
- [79] J. C. Slater. Atomic Shielding Constants. *Phys. Rev.*, 36 :57–64, 1930.
- [80] R.S. Mulliken. The Assignment of Quantum Numbers for Electrons in Molecules. II. Correlation of Molecular and Atomic Electron States. *Phys. Rev.*, 32 :761–772, 1928.

- [81] R.S. Mulliken. The Assignment of Quantum Numbers for Electrons in Molecules. III. Diatomic Hydrides. *Phys. Rev.*, 33 :730–747, 1929.
- [82] R. S. Mulliken. The Assignment of Quantum Numbers for Electrons in Molecules. I. *Phys. Rev.*, 32 :186–222, 1928.
- [83] C. C. J. Roothaan. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.*, 23 :69–89, 1951.
- [84] G.D. Purvis and R.J. Bartlett. A Full Coupled-Cluster Singles and Doubles Model : The Inclusion of Disconnected Triples. *J. Chem. Phys.*, 76 :1910–1918, 1982.
- [85] G. E. Scuseria, T.P. Hamilton, and H.F. Schaefer. An Assessment for the Full Coupled Cluster Method Including all Single, Double, and Triple Excitations : The Diatomic Molecules LiH , Li_2 , BH , LiF , C_2 , BeO , CN^+ , BF , NO^+ , and F_2 . *J. Chem. Phys.*, 92 :568–573, 1990.
- [86] J. Rodney and G.D. Purvis. Many-Body Perturbation Theory, Coupled-Pair Many-Electron Theory, and the Importance of Quadruple Excitations for the Correlation Problem. *Int. J. Quant. Chem.*, 14(5) :561–581, 1978.
- [87] C. Møller and M. S. Plesset. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.*, 46 :618–622, 1934.
- [88] J. Pilmé. *Analyse Topologique de quelques Interactions Métal-Ligand : MX* ($M = Sc, Ti, \dots, Cu$; $X = CO, N_2, CN^-, H_2O, NH_3$ et F^-). PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, 2003.
- [89] L.H. Thomas. The Calculation of Atomic Fields. *Mat. Proc. of the Camb. Phil. Soc.*, 23(5) :542–548, 1927.
- [90] J. C. Slater. A Simplification of the Hartree-Fock Method. *Phys. Rev.*, 81 :385–390, 1951.
- [91] J. C. Slater. Magnetic Effects and the Hartree-Fock Equation. *Phys. Rev.*, 82 :538–541, 1951.
- [92] W. Kohn and L. J. Sham. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 140 :1133–1138, 1965.
- [93] D. Bagayoko. Comprendre la Théorie de la Densité et la Compléter en Pratique, 2004.

- [94] W. Koch and M.C. Holthausen. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. WILEY-VCH Verlag, 2001.
- [95] V. Labet. *Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN*. PhD thesis, Université Joseph Fourier-Grenoble I, 2009.
- [96] W. Kohn and L. J. Sham. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 140 :A1133–A1138, 1965.
- [97] P.A.M. Dirac. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.*, 26 :376–385, 1930.
- [98] J. P. Perdew and M. Levy. Physical Content of the Exact Kohn-Sham Orbital Energies : Band Gaps and Derivative Discontinuities. *Phys. Rev. Lett.*, 51 :1884–1887, 1983.
- [99] J. P. Perdew and W. Yue. Accurate and Simple Density Functional for the Electronic Exchange Energy : Generalized Gradient Approximation. *Phys. Rev. B*, 33 :8800–8802, 1986.
- [100] M.W.G. Peter. A New Gradient-Corrected Exchange Functional. *Molecular Phys.*, 89(2) :433–445, 1996.
- [101] A. D. Becke. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A*, 38 :3098–3100, 1988.
- [102] K. Burke and Y. Perdew J.P. and Wang. *Derivation of a Generalized Gradient Approximation : The PW91 Density Functional*. Springer, Boston, MA, 1998.
- [103] J.P. Perdew. Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B*, 33 :8822–8824, 1986.
- [104] W. Lee, C. and Yang and R.G. Parr. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B*, 37 :785–789, 1988.
- [105] J.P. Perdew, K. Burke, and Y. Wang. Generalized Gradient Approximation for the Exchange-Correlation Hole of a Many-Electron System. *Phys. Rev. B*, 54 :16533–16539, 1996.
- [106] C. Adamo and V. Barone. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters : The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.*, 110(13) :6158–6170, 1999.

- [107] J.P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77 :3865–3868, 1996.
- [108] A. D. Becke. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.*, 98(7) :5648–5652, 1993.
- [109] B.G. Johnson, P.M.W. Gill, and J.A. Pople. The Performance of a Family of Density Functional Methods. *J. Chem. Phys.*, 98(7) :5612–5626, 1993.
- [110] J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, and P. Blaha. Accurate Density Functional with Correct Formal Properties : A Step Beyond the Generalized Gradient Approximation. *Phys. Rev. Lett.*, 82 :2544–2547, 1999.
- [111] V. Tschinke and T. Ziegler. On the Shape of Spherically Averaged Fermi-Hole Correlation Functions in Density Functional Theory. 1. Atomic Systems. *Can. J. Chem.*, 67(3) :460–472, 1989.
- [112] S. Kurth, J.P. Perdew, and P. Blaha. Molecular and Solid-State Tests of Density Functional Approximations : LSD, GGAs, and meta-GGAs. *Int.J. Quant. Chem.*, 75(4-5) :889–909, 1999.
- [113] Y. Zhao and D.G. Truhlar. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.*, 125(19) :194101, 2006.
- [114] Y. Zhao and D.G. Truhlar. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements : Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theo. Chem. Acc.*, 120(1) :215–241, 2008.
- [115] J. C. Slater. Note on Hartree’s Method. *Phys. Rev.*, 35 :210–211, 1930.
- [116] J. C. Slater. Atomic Shielding Constants. *Phys. Rev.*, 36 :57–64, 1930.
- [117] E. Clementi and D. L. Raimondi. Atomic Screening Constants from SCF Functions. *J. Chem. Phys.*, 38(11) :2686–2689, 1963.
- [118] S. F. Boys. Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. *Proc. R. Soc. A.*, 22 :542–554, 1950.

- [119] F. Heitler, W. and London. Wechselwirkung Neutraler Atome und Homöopolare Bindung nach der Quantenmechanik. *Z.Physik*, 44(6) :455–472, 1927.
- [120] R.F.W. Bader. A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications. *Chem. Rev.*, 91(5) :893–928, 1991.
- [121] S. Berski, A.J. Gordon, and Z. Latajka. Electron Localization Function Study on the Chemical Bonding in a Real Space for Tetrahedrane, Cubane, Adamantane, and Dodecahedrane and Their Perfluorinated Derivatives and Radical Anions. *J. Phys. Chem. A.*, 118(23) :4147–4156, 2014.
- [122] S.N. Steinmann, Y. Mo, and C. Corminboeuf. How do Electron Localization Functions Describe π -electron Delocalization? *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13 :20584–20592, 2011.
- [123] M.E. Alikhani, Y. Bouteiller, and B. Silvi. Bonding, Electronic, and Vibrational Analysis of the $Al - C_2H_4$ Complex Using Density Functional Theory and Topological Method (ELF). *J. Phys. Chem.*, 100(40) :16092–16097, 1996.
- [124] I. Mbouombouo Ndassa, A. I. Adjieufack, J. Ketcha Mbadcam, B. Slawomir, Mar. Ríos-Gutiérrez, and Luis R. Domingo. Understanding the Reactivity and Regioselectivity of [3+2] Cycloaddition Reactions between Substituted Nitrile Oxides and Methyl Acrylate. A Molecular Electron Density Theory Study. *Int. J. Quant.Chem.*, 117(24) :e25451, 2017.
- [125] I. Mbouombouo Ndassa, B. Silvi, and F. Volatron. Understanding Reaction Mechanisms in Organic Chemistry from Catastrophe Theory : Ozone Addition on Benzene. *J. Phys. Chem. A.*, 114(49) :12900–12906, 2010.
- [126] A. Nouri, E. Zahedi, M. Ehsani, A. Nouri, and E. Balali. Understanding the Molecular Mechanism of Thio-Claisen Rearrangement of Allyl Phenyl Sulfide and Allyl Vinyl Sulfide using Bonding Evolution Theory Coupled with NCI Analysis. *J. Sulfur. Chem.*, pages 1–17, 2018.
- [127] E. Zahedi, S. Shaabani, and A. Shiroudi. Following the Molecular Mechanism of Decarboxylation of Unsaturated Cyclic Ketones Using Bonding Evolution Theory Coupled with NCI Analysis. *J. Phys. Chem. A*, 121(44) :8504–8517, 2017.
- [128] A. D. Becke. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.*, 98(7) :5648–5652, 1993.

- [129] A. Savin, O. Jepsen, J. Flad, O. K. Andersen, H. Preuss, and H. G. von Schnering. Electron Localization in Solid-State Structures of the Elements : The Diamond Structure. *Ang .Chem. Inter.*, 31(2) :187–188, 1992.
- [130] C. F. V. Weizsäcker. Zur Theorie der Kernmassen. *Zeitschrift für Physik*, 96(7) :431–458, 1935.
- [131] H. Poincaré. *Les Méthodes Nouvelles de la Mécanique Céleste*. Gauthier-Villars, 1892.
- [132] R.F.W. Bader and M.A. Austen. Properties of Atoms in Molecules : Atoms under Pressure. *J. Chem. Phys.*, 107(11) :4271–4285, 1997.
- [133] P. Popelier and P.L.A. Popelier. *Atoms in Molecules : An Introduction*. Prentice Hall, 2000.
- [134] P.G. Mezey. Quantum Chemical Shape : New Density Domain Relations for the Topology of Molecular Bodies, Functional Groups, and Chemical Bonding. *Can. J. Chem.*, 72(3) :928–935, 1994.
- [135] I. Mbouombouo Ndassa. *Compréhension du Mécanisme Réactionnel à l'aide de la Méthode ELF (Electron Localization Function)*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, 2010.
- [136] A. Savin, B. Silvi, and F. Colonna. Topological Analysis of the Electron Localization Function Applied to Delocalized Bonds. *Can. J. Chem.*, 74(6) :1088–1096, 1996.
- [137] F.W. Biegler-könig, R.F. W. Bader, and T. Tang. Calculation of the Average Properties of Atoms in Molecules. II. *J. Comp. Chem.*, 3(3) :317–328, 1982.
- [138] R.F.W. Bader. *Localization and Delocalization in Quantum Chemistry Edited by O.Chalvetet al.* D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1975.
- [139] R. Thom. *Stabilité Structurelle et Morphogénèse* ∴. W. A. Benjamin, 1973.
- [140] T. Poston and I. Stewart. *Catastrophe Theory and Its Applications*. Dover Publications, Inc, 1978.
- [141] R. G. Parr and R. G. Pearson. Absolute Hardness : Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.*, 105(26) :7512–7516, 1983.

- [142] P.K. Chattaraj, U. Sarkar, and D. R. Roy. Electrophilicity Index. *Chem. Rev.*, 106(6) :2065–2091, 2006.
- [143] R.G. Pearson. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 85(22) :3533–3539, 1963.
- [144] L.R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras. Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels-Alder Reactions. *J. Phy. Chem. A*, 106(29) :6871–6875, 2002.
- [145] P. Pérez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, and C. Renato. Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Pattern of Some Reagents Involved in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Tetrahedron*, 59 :3117–3125, 2003.
- [146] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras. Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron*, 58 :4417–4423, 2002.
- [147] L.R. Domingo and P. Pérez. The Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. *Org. Biomol. Chem.*, 9 :7168–7175, 2011.
- [148] L.R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez. Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, 73(12) :4615–4624, 2008.
- [149] E. Chamorro, P. Pérez, and L.R. Domingo. On the Nature of Parr Functions to Predict the Most Reactive sites along Organic Polar Reactions. *Chem, Phys, Let.*, 582 :141–143, 2013.
- [150] L.R. Domingo, P. Pérez, and J. Sáez. Understanding the Local Reactivity in Polar Organic Reactions through Electrophilic and Nucleophilic Parr Functions. *RSC Adv.*, 3 :1486–1494, 2013.
- [151] T. Keith R. Dennington and J. Millam. *GaussView, version 5*. Semichem Inc, Shawnee Mission, Kansas, 2009.
- [152] V. Liégeois. Drawmol. UNamur, www.unamur.be/drawmol.
- [153] V. Liégeois. Drawprofile. UNamur, www.unamur.be/drawprofile.

- [154] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, and X. Li et al. Gaussian16 Revision A.03, 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [155] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, and X. Li et al. Gaussian~09 Revision A.03, 2009. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [156] J. B. Foresman and A. Frisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc, 1996.
- [157] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, and X. Li et al. Gaussian~03 Revision A.03, 2003. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [158] Y. Zhao and D.G. Truhlar. Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Non-Covalent Interactions : The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and Van Der Waals Interactions. *J. Phys. Chem. A.*, 108(33) :6908–6918, 2004.
- [159] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.*, 105(8) :2999–3094, 2005.
- [160] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.*, 132(15) :154104, 2010.
- [161] J-D. Chai and M. Head-Gordon. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10 :6615–6620, 2008.
- [162] Z. Rolik, L. Szegedy, I. Ladjánszki, B. Ladóczki, and M. Kállay. An Efficient Linear-Scaling CCSD(T) Method Based on Local Natural Orbitals. *J. Chem. Phys.*, 139(9) :094105, 2013.
- [163] K. Fukui. Formulation of the Reaction Coordinate. *J. Phys. Chem.*, 74(23) :4161–4163, 1970.
- [164] C. Gonzalez and H.B. Schlegel. Reaction Path Following in Mass-Weighted Internal Coordinates. *J. Phys. Chem.*, 94(14) :5523–5527, 1990.

- [165] C. Gonzalez and H.B. Schlegel. Improved Algorithms for Reaction Path Following : Higher-Order Implicit Algorithms. *J. Chem.Phys.*, 95(8) :5853–5860, 1991.
- [166] L.R. Domingo. A New C-C Bond Formation Model Based on the Quantum Chemical Topology of Electron Density. *RSC Adv.*, 4 :32415–32428, 2014.
- [167] A.E. Reed and F. Weinhold. Natural Bond Orbital Analysis of Near-Hartree-Fock Water Dimer. *J. Chem. Phys.*, 78(6) :4066–4073, 1983.
- [168] A.E. Reed, R.B. Weinstock, and F. Weinhold. Natural Population Analysis. *J. Chem. Phys.*, 83(2) :735–746, 1985.
- [169] A.E. Reed, L. A. Curtiss, and F. Weinhold. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. *Chem. Rev.*, 88(6) :899–926, 1988.
- [170] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, and P. Pérez. A Molecular Electron Density Theory Study of the Reactivity and Selectivities in [3 + 2] Cycloaddition Reactions of C,N-Dialkyl Nitrones with Ethylene Derivatives. *J.Org. Chem.*, 83(4) :2182–2197, 2018.
- [171] S.A. Ali and M.I.M. Wazeer. The Reactivities of Some Cyclic Nitrones in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*”, pages 1789–1792, 1986.
- [172] M. Ríos-Gutiérrez, P. Perez, and L.R. Domingo. A Bonding Evolution Theory Study of the Mechanism of [3+2] Cycloaddition Reactions of Nitrones with Electron-Deficient Ethylenes. *RSC. Adv.*, 5 :58464–58477, 2015.
- [173] F.M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, and A. Brandi. Stereodivergent Approach to Enantiopure Hydroxyindolizidines Through 1,3-Dipolar Cycloaddition of 3-Hydroxypyrroline N-oxide Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002(12) :1941–1951, 2002.
- [174] E. Frank, Z. Mucsi, M. Szécsi, I. Zupkó, J. Wölfling, and G. Schneider. Intramolecular Approach to Some New D-Ring-Fused Steroidal Isoxazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition : Synthesis, Theoretical and in Vitro Pharmacological Studies. *New J. Chem.*, 34 :2671–2681, 2010.
- [175] A.J. Hodges, J.P. Adams, A.D. Bond, A.B. Holmes, N.J. Press, S.D. Roughley, J.H. Ryan, S. Saubern, C. J. Smith, M.D. Turnbull, and A.F. Newton. Intramolecular Nitron Dipolar Cycloadditions : Control of Regioselectivity and Synthesis of Naturally-Occurring Spirocyclic Alkaloids. *Org. Biomol. Chem.*, 10 :8963–8974, 2012.

- [176] R.G. Parr and W. Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press : New York, 1989.
- [177] N.G. Rondan, M.N. Paddon-Row, J. and Mueller P.H. Caramella, P. and Mareda, and K.N. Houk. Origin of Huisgen's Factor X : Staggering of Allylic Bonds Promotes Anomalously Rapid exo Attack on Norbornenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 104(18) :4974–4976, 1982.
- [178] P. H-Y. Cheong, H. Yun, S.J. Danihefsky, and K.N. Houk. Torsional Steering Controls the Stereoselectivity of Epoxidation in the Guanacastepene. A Synthesis. *Org. Lett.*, 8(8) :1513–1516, 2006.
- [179] O. Arjona, A. de Dios, R. Fernandez de la Pradilla, A. Mallo, and J. Plumet. Polar vs Steric Effects in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Acetonitrile Oxide and 2-endo-acetoxy-5-halo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-exo-carbonitrile. *Tetrahedron*, 46(24) :8179–8186, 1990.
- [180] O. Arjona, C. Dominguez, R. Fernandez de la Pradilla, A. Mallo, and J. Manzano, C. and Plumet. 1,3-Dipolar Cycloadditions between Nitrile oxides and Substituted 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenes. *J. Org. Chem.*, 54(25) :5883–5887, 1989.
- [181] L.R. Domingo, E. Chamorro, and P. Perez. Understanding the High Reactivity of the Azomethine Ylides in [3 + 2] Cycloaddition Reactions. *Let. Org. Chem.*, (6) :432–439, 2010.
- [182] B. Slawomir, J. Andrés, B. Silvi, and L.R. Domingo. New Findings on the Diels-Alder Reactions. An Analysis Based on the Bonding Evolution Theory. *J. Phys. Chem. A.*, 110(51) :13939–13947, 2006.
- [183] B. Slawomir and D. Piotr. The Mechanism of Claisen Rearrangement of Allyl Phenyl Ether from the Perspective of Topological Analysis of the ELF. *New. J. Chem.*, 40 :8717–8726, 2016.
- [184] M. Yonekawa, Y. Koyama, S. Kuwata, and T. Takata. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile N-Oxide Accompanied by Dearomatization. *Org. Lett.*, 14(4) :1164–1167, 2012.
- [185] A. Hassner and W. Dehaen. A Two-Step Conversion of Carbonyl Compounds into Functionalized Five and Six-Membered Ring Thioethers via Intramolecular Cycloaddition. *J. Org. Chem.*, 55(20) :5505–5510, 1990.

- [186] R. K. Hyung, J. K. Hyung, L. D. Jetty, M. O. Marilyn, K. Ruhlandt-Senge, and M.J. Kurth. Double Diastereoselectivity in the Intramolecular Nitrile Oxide-Olefin Cycloaddition (INOC) Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 32(34) :4259 – 4262, 1991.

Annexe A

Figures

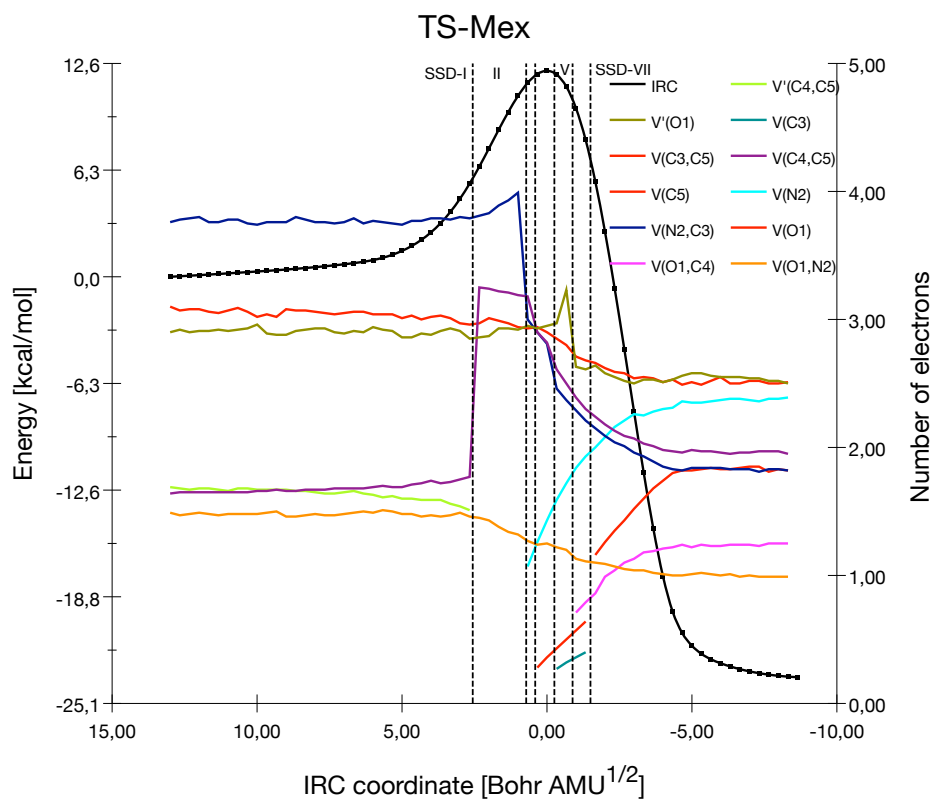


Figure A.1: Population électronique des basins le long de l'IRC (M06-2X/6-311++G(d,p)) associé à TS-Mex

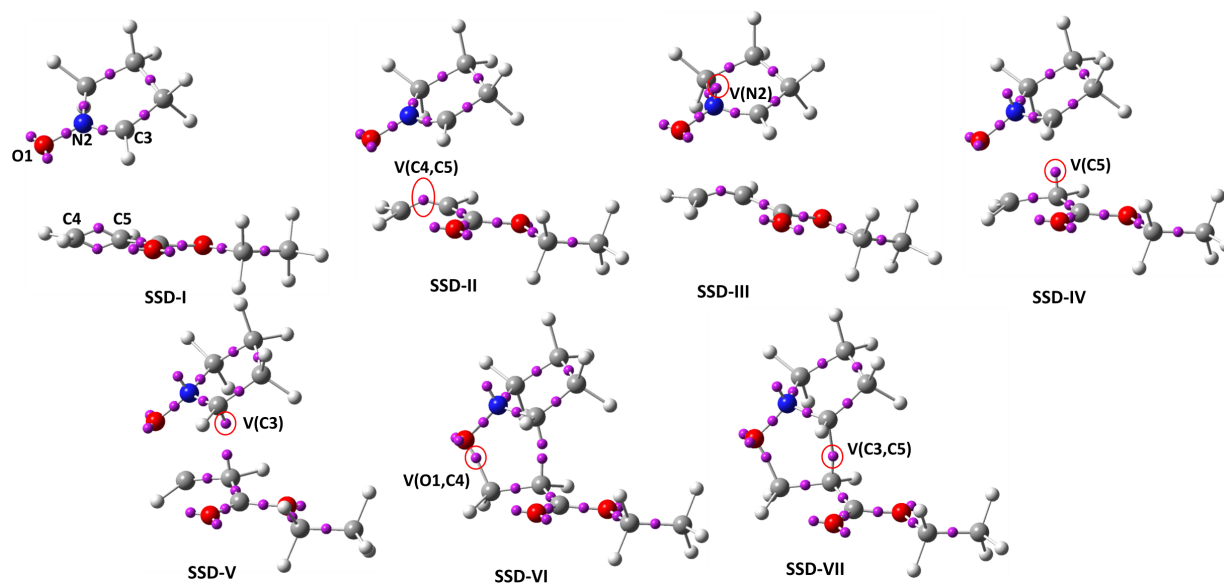


Figure A.2: Représentation de bassins ELF attracteur des points représentatifs des SSD présents le long de l'IRC TS-Mex obtenu avec B3LYP/6-31G(d).

Annexe B

Tableaux

Tableau B.1: Potentiel chimique électronique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N des réactifs en eV .

Réactifs	ε HOMO (a.u.)	ε LUMO (a.u.)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
Nitrone	-0.20715	-0.00622	-2.91	5.47	0.77	3.45
Ethyle acrylate	-0.27124	-0.04309	-4.28	6.21	1.47	1.74
Nitrone	-0.27485	-0.00976	-3.87	7.22	1.04	3.43
Ethyle acrylate	-0.34974	-0.01838	-5.01	9.02	1.40	1.38

Tableau B.2: Potentiel chimique électronique, μ , dureté chimique, η , électrophilie globale, ω et nucléophilie globale, N des réactifs en eV .

NO(1)	-0.33064	0.10494	-3.07	11.85	0.40	2.40
2a	-0.35353	0.04763	-4.16	10.92	0.79	1.78
2b	-0.34924	0.03742	-4.24	10.52	0.86	1.89
2c	-0.34444	0.03561	-4.20	10.34	0.85	2.02

Tableau B.3: Énergies électroniques (a.u) calculées avec la base 6-311++G(d,p), en phase gazeuse et solvant (benzène) des espèces engagées dans la réaction intramoléculaire 32CA en fonction des méthodes de calcul.

	B3LYP	B3LYP(D3)	M06-2X	M06-2X(D3)	ω B97X-D	MP2	CCSD(T)
Gaz							
Case 1 : X = O							
1O	-557.22702	-557.25286	-556.97474	-556.97608	-557.04089	-553.69801	-555.70068
TS-1T	-557.19496	-557.22331	-556.94049	-556.94173	-557.00841	-553.64326	-555.66680
TS-1C	-557.19302	-557.22237	-556.93932	-556.94055	-557.00704	-553.64009	-555.66464
1T	-557.26389	-557.29133	-557.02651	-557.02769	-557.09223	-553.76542	-555.76008
1C	-557.26248	-557.29040	-557.02553	-557.02671	-557.09114	-553.76311	-555.75835
Case 2 : X = S							
2S	-880.20969	-880.23769	-879.95339	-879.95466	-880.02989	-876.36020	-878.31521
TS-2T	-880.17757	-880.20815	-879.91931	-879.92054	-879.99777	-876.30313	-878.28140
TS-2C	-880.17724	-880.20798	-879.91890	-879.92012	-879.99721	-876.30130	-878.28110
2T	-880.25197	-880.28125	-880.01072	-880.01189	-880.08731	-876.43356	-878.38107
2C	-880.25091	-880.27998	-880.00943	-880.01059	-880.08588	-876.43142	-878.37959
Benzene							
Case 1 : X = O							
1O	-557.23069	-557.25650	-556.978703	-556.98004	-557.04461	-553.70326	-555.70416
TS-1T	-557.19819	-557.22655	-556.943882	-556.94513	-557.01171	-553.64860	-555.66989
TS-1C	-557.19627	-557.22559	-556.942691	-556.94393	-557.01034	-553.64533	-555.66777
1T	-557.26811	-557.29554	-557.030685	-557.03187	-557.09643	-553.77028	-555.76414
1C	-557.26651	-557.29443	-557.029540	-557.03073	-557.09516	-553.76777	-555.76226
Case 2 : X = S							
2S	-880.21372	-880.24163	-879.957442	-879.95873	-880.03401	-876.36020	-878.31886
TS-2T	-880.18076	-880.21138	-879.922630	-879.92386	-880.00105	-876.30838	-878.28450
TS-2C	-880.18034	-880.21102	-879.922066	-879.92328	-880.00033	-876.30636	-878.28411
2T	-880.25609	-880.28538	-880.014794	-880.01596	-880.09145	-876.43356	-878.38495
2C	-880.25475	-880.28379	-880.013221	-880.01439	-880.08972	-876.43142	-878.38323

Tableau B.4: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ calculées avec M062-2X/6-311++G(d,p) des bassins valence ELF engagés le long du chemin TS-Oen.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	1,92	3,75	3,84	3,61	2,72	2,28	2,12
V'(N2,C3)	1,92	-	-	-	-	-	-
V(C4,C5)	1,70	1,71	3,22	3,17	2,94	2,65	2,39
V'(C4,C5)	1,63	1,61	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,47	1,48	1,42	1,37	1,35	1,28	1,23
V(O1)	3,03	3,04	2,97	2,93	2,91	2,85	2,86
V'(O1)	2,90	2,86	2,85	2,86	2,85	2,65	2,82
V(N2)	-	-	-	-	0,89	1,41	1,65
V(C3)	-	-	-	0,40	0,47	-	-
V(C4)	-	-	-	-	0,22	-	-
V(C3,C4)	-	-	-	-	-	1,17	1,40
V(O1,C5)	-	-	-	-	-	-	0,14
Catastrophes	-	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>C</i>

Tableau B.5: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ calculées avec B3LYP/6-31G(d) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Oen.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	4,00	4,05	3,68	2,73	2,60	2,29	2,01
V(C4,C5)	1,74	3,29	3,27	3,25	2,97	2,66	2,34
V'(C4,C5)	1,65	-	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,38	1,32	1,31	1,28	1,27	1,22	1,17
V(O1)	3,03	2,98	2,97	2,93	2,91	2,85	2,86
V'(O1)	2,89	2,87	2,86	2,86	2,85	2,65	2,82
V(N2)	-	-	-	0,93	1,06	1,39	1,65
V(C3)	-	-	0,41	0,53	0,59	-	-
V(C4)	-	-	-	-	0,27	-	-
V(C3,C4)	-	-	-	-	-	1,26	1,53
V(O1,C5)	-	-	-	-	-	-	0,16
Catastrophes	-	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>C</i>

Tableau B.6: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ calculées avec B3LYP/6-31G(d) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Men.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	4,00	4,06	3,23	2,99	2,54	2,17	2,12
V(C4,C5)	1,72	3,32	3,31	2,97	2,81	2,21	2,15
V'(C4,C5)	1,68	-	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,37	1,29	1,27	1,19	1,15	1,00	0,98
V(O1)	3,02	2,99	2,99	2,93	2,91	2,85	2,86
V'(O1)	2,90	2,98	2,98	2,86	2,85	2,65	2,82
V(N2)	-	-	0,87	0,93	1,06	1,39	1,65
V(C3)	-	-	-	-	0,35	0,56	-
V(C5)	-	-	-	0,33	0,48	0,76	-
V(C3,C5)	-	-	-	-	-	-	1,40
V(O1,C4)	-	-	-	-	-	0,75	0,85
Catastrophes	-	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>C</i>

Tableau B.7: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ calculées avec M06-2X/6-311++G(d,p) des bassins de valence ELF engagés le long du chemin TS-Men.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI
V(N2,C3)	3,77	3,80	3,01	2,89	2,38	2,16
V(C4,C5)	1,65	3,26	3,17	2,86	2,42	2,18
V'(C4,C5)	1,68	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,48	1,42	1,28	1,24	1,15	1,08
V(O1)	3,03	3,01	2,91	2,87	2,63	2,53
V'(O1)	2,89	2,87	2,90	2,94	2,72	2,61
V(N2)	-	-	1,07	1,26	1,70	1,98
V(C3)	-	-	-	-	0,32	-
V(C5)	-	-	-	0,31	0,53	-
V(C3,C5)	-	-	-	-	-	1,19
V(O1,C4)	-	-	-	-	0,66	0,97
Catastrophes	-	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>C</i>	<i>C</i>

Tableau B.8: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS-FX.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	1,96	3,91	3,96	3,07	2,97	2,43	2,26
V'(N2,C3)	1,94	-	-	-	-	-	-
V(C4,C5)	1,70	1,56	3,30	3,27	2,91	2,37	2,18
V'(C4,C5)	1,66	1,75	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,43	1,39	1,35	1,27	1,26	1,13	1,04
V(O1)	3,08	3,01	2,97	2,89	2,84	2,66	2,61
V'(O1)	2,92	3,06	2,97	2,95	3,04	2,69	2,56
V(N2)	-	-	-	1,00	1,14	1,74	1,95
V(C3)	-	-	-	-	0,23	0,31	-
V(C4)	-	-	-	0,38	0,68	-	-
V(C3,C4)	-	-	-	-	-	-	1,17
V(O1,C5)	-	-	-	-	-	0,85	1,06
Catastrophe	-	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>CF</i>	<i>C</i>

Tableau B.9: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS-BX.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI
V(N2,C3)	1,95	3,83	2,93	2,60	2,19	1,97
V'(N2,C3)	1,95	-	-	-	-	-
V(C4,C5)	1,69	1,67	3,24	2,99	2,41	2,09
V'(C4,C5)	1,69	1,67	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,47	1,48	1,38	1,36	1,26	1,09
V(O1)	2,90	2,86	2,85	2,86	2,85	2,65
V'(O1)	3,03	3,06	2,97	2,95	2,89	2,74
V(N2)	-	-	0,99	1,14	1,73	2,13
V(C3)	-	-	0,36	0,44	-	-
V(C4)	-	-	-	-	0,21	-
V(C5)	-	-	-	0,25	-	-
V(C3,C5)	-	-	-	-	1,41	1,74
V(O1,C4)	-	-	-	-	-	0,75
Catastrophes	-	<i>C</i>	<i>CF</i>	<i>F</i>	<i>CF</i>	<i>C</i>

Tableau B.10: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS2-Ps.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	6.19	5.21	4.63	4.08	3.65	3.54	3.34
V(C4,C5)	1.85	1.92	3.13	2.97	2.51	2.30	2.13
V'(C4,C5)	1.85	1.76	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1.58	1.46	1.39	1.34	1.25	1.23	1.06
V(O1)	2.98	2.85	2.84	2.88	2.84	2.85	2.61
V'(O1)	2.91	2.90	2.91	2.87	2.85	2.83	2.74
V(N2)	-	1.16	1.89	2.10	2.43	2.52	2.80
V(C3)	-	-	-	0.43	0.65	-	-
V(C4)	-	-	0.53	0.68	0.89	-	-
V(C5)	-	-	-	-	0.20	0.28	-
V(C3,C4)	-	-	-	-	-	1.69	1.97
V(O1,C5)	-	-	-	-	-	-	0.77
Catastrophes	-	<i>F</i>	<i>FC</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>C</i>

Tableau B.11: Populations électroniques \bar{N} en $|e|$ des bassins engagés valence ELF engagés le long du chemin TS2-Ms.

Basins	SSD-I	SSD-II	SSD-III	SSD-IV	SSD-V	SSD-VI	SSD-VII
V(N2,C3)	6,19	5,08	4,44	4,11	3,90	3,64	3,24
V(C4,C5)	1,84	1,85	3,51	3,16	2,74	2,39	2,03
V'(C4,C5)	1,83	1,73	-	-	-	-	-
V(O1,N2)	1,57	1,51	1,44	1,40	1,36	1,30	1,02
V(O1)	2,89	2,87	2,84	2,83	2,83	2,80	2,61
V'(O1)	2,84	2,81	2,80	2,80	2,81	2,82	2,57
V(N2)	-	1,30	1,82	2,04	2,21	2,45	2,86
V(C3)	-	-	0,26	0,47	0,61	-	-
V(C4)	-	-	-	0,37	0,53	-	-
V(C5)	-	-	-	-	0,26	0,41	-
V(C3,C4)	-	-	-	-	-	1,52	1,99
V(O1,C5)	-	-	-	-	-	-	1,06
Catastrophes	-	<i>F</i>	<i>FC</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>F</i>	<i>C</i>

Annexe C

Articles issus de la thèse

- On the Outside Looking in : Rethinking the Molecular Mechanism of 1,3-dipolar Cycloadditions : The Reaction between Cyclic Nitrones and Ethyl Acrylate from the Perspective of the Bonding Evolution Theory. **Adjieufack, A.I.**; Mbouombouo Ndassa, I.; Patouossa, I.; Ketcha Mbadcam, J.; Safont, V.S.; Oliva, M. and Andrés, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 18302.
- How Effectively Bonding Evolution Theory Retrieve and Visualize Curly Arrows : The Cycloaddition Reaction of Cyclic Nitrones. **Adjieufack, A.I.**; Maraf Mbah, B.; Ketcha Mbadcam, J.; Mbouombouo Ndassa, I.; Andrés, J.; Oliva, M. and Safont, V.S. *Int. J. Quantum Chem.*, 2019, 119, 25985.
- Molecular Electron Density Theory Study of Fused Regioselectivity in the Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reaction of Cyclic Nitrones. Domingo, L.R., Rios-Gutiérrez, M.; **Adjieufack, A.I.**, Mbouombouo Ndassa, I.; Nana Nouhou, C.; and Ketcha Mbadcam, J. *Chem. Select*, 2018, 3, 5420.
- Steric Interactions Controlling the Syn Diastereofacial Selectivity in the [3+2] Cycloaddition Reaction between Acetonitrile Oxide and 7-Oxanorborn-5-en-2-ones. An MEDT Study. **Adjieufack, A.I.**; Mbouombouo Ndassa, I.; Ketcha Mbadcam, J.; Rios-Gutiérrez, M. and Domingo, L.R. *J. Phys. Org. Chem.*, 2017, 30, 3710.
- Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Unsaturated Nitrile Oxides. A Study from the Perspective of Bond Evolution Theory (BET). **Adjieufack, A.I.**; Liégeois, V.; Mbouombouo Ndassa, I.; Ketcha Mbadcam, J. and Champagne, B. *J. Phys. Chem. A*, 2018, 122, 7481.
- Unraveling the Sequence of Electron Flows along the Reaction Mechanism by Quantum Topological Tool : The 32CA Reaction of Acetonitrile Oxide with 7-bromo-oxanorborn-

5-en-2-one. **Adjieufack, A.I.** ; B. ; Djogang, K.L. ; Lekene Ngouateu, R.B. ; Mbah Bake, M. ; Nana Nouhou, C. ; Emadak, A. ; Ketcha Mbadcam, J. and Mbouombouo Ndassa. *J. Mol. Graph. Model.*,2020, 96, 107513.

On the outside looking in: rethinking the molecular mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions from the perspective of bonding evolution theory. The reaction between cyclic nitrones and ethyl acrylate†

A. I. Adjieufack,^a I. M. Ndassa,^{*b} I. Patououssa,^a J. K. Mbadcam,^a V. S. Safont,^{id c} M. Oliva^c and J. Andrés^{*c}

Cite this: DOI: 10.1039/c7cp01016h

Received 15th February 2017,
Accepted 23rd May 2017

DOI: 10.1039/c7cp01016h

rsc.li/pccp

In this work we report on the progress that has been made towards gaining an understanding of the molecular mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions using the bonding evolution theory (BET). A detailed analysis of the flow of electron density along the reaction pathway of the formal 1,3-dipolar cycloaddition reaction between cyclic nitrones (pyrroline-1-oxide and 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide) and ethyl acrylate, as a case study, allowed the nature of the molecular mechanisms to be characterized. The present study provides a deep insight into the reaction mechanism, based on the electron density rearrangements given by the structural stability domains, and their connection with the bond breaking/forming processes along the reaction pathway. The electron pushing formalism is a powerful tool to describe chemical reactivity. Here, we show how the Lewis structures can be recovered and how curly arrows describe electron density transfers in chemical reaction mechanisms based on the BET results. The reaction mechanism is described by four consecutive events taking place as the reaction progresses: (1) the population of the initial N–C double bond is transferred to the N and C atoms; (2) the population of the initial double C–C bond is transferred to the C atoms. Along the *ortho* pathway the next steps are: (3) the C–C bond-forming process, and (4) the O–C bond-forming process. The order of (3) and (4) is inverted in the *meta* channel. Based on the sequence of the structural stability domains along the intrinsic reaction coordinate, a new synchronicity index is proposed, allowing us to classify and quantify the (a)synchronicity of the 1,3-DC reactions and, therefore, the nature of the reaction mechanism.

Introduction: state of the art

A central goal of chemistry is to explain and understand the fundamental features of the formation and cleavage of chemical bonds along the reaction mechanism of a given chemical rearrangement. Many scientific theories and concepts are characterized by their simplicity, thus making them easy to communicate to students and researchers, and such simple concepts have therefore been adopted in chemistry. This endeavor has produced molecular orbital (MO), valence bond (VB), and conceptual density functional (CDF) theories, which

have been successfully employed by chemists to understand and rationalize chemical reactivity.

The frontier orbital theory¹ and the orbital symmetry rules of Woodward and Hoffman² are paradigmatic examples of the possibilities of quantum chemistry within the MO theory. In this sense, MOs allow a chemical bond to be defined as a pair of electrons shared by two or more nuclei, as put forward by Lewis.³ Further, in the VB theory developed by Pauling,^{4–7} the superposition of resonant Lewis structures represents the chemical bonds as localized electron pairs, providing interpretations on the very nature of bonds, the structure of the molecules, and even of their reactivity.^{8,9} Robinson's curly arrows maintain Lewis electron pairs to represent the bond-making and bond-breaking events during a chemical reaction process.¹⁰ Curly arrow pushing remains fundamental to rationalize chemical reactivity in organic chemistry and for writing a molecular mechanism to represent the evolution from the reactants, and how they might then go on to give the observed

^a Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Sciences, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon

^b Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, P.O. Box 47, Yaoundé, Cameroon

^c Departamento de Química Física y Analítica, Universitat Jaume I, 12071 Castelló, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c7cp01016h

1 products *via* possible intermediates and proposed transition
states.¹¹ Very recently, Knizia and Klein¹² reported how the
rearrangements of bonds can be expressed by curly arrows
using transformations of intrinsic bond orbitals along the
5 reaction coordinate.

In the CDF theory, chemical reactivity is analyzed from
relevant descriptors such as electronegativity, electronic
chemical potential, hardness and softness, and so on,^{13–15} or
the energies of the highest occupied molecular orbital (HOMO,
10 ϵ HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO,
 ϵ LUMO), that is, the LUMO–HOMO gap (gap = ϵ LUMO– ϵ HOMO).
Over the last decade, doubts about the validity
and usefulness of these concepts have emerged from various
sources, the deeper reason being based on the fact that they are
15 not quantum-mechanical observables and, in addition, are not
an explicit functional of the electron density. They are mathe-
matical constructs that approximate reality, and are often
complex valued functions.

Electron density, $\rho(r)$, is a measurable feature and always a
20 real valued function. With the advancement of X-ray diffraction
techniques and spin-polarized neutron diffraction, chemists
are now able to measure $\rho(r)$. It has been argued that an
accurate bonding model must be rooted in something
real.^{16,17} Therefore, a model of the chemical bond must be
25 rooted in quantum mechanics, provide insight, and possess
predictive power.¹⁸ This is why the electron density, $\rho(r)$, is
certainly the best choice because it is a local function defined
within the exact many-body theory, which can also be extracted
from experimental data as well as from first principles meth-
30 ods. From a quantum perspective, the importance of $\rho(r)$, as a
fundamental property of an electronic system containing all the
information of physical relevance, is highlighted by the Hohen-
berg–Kohn theorem,¹⁹ *i.e.*, all ground state properties depend
on the charge density.

35 The seminal works of Bader *et al.*^{20,21} have generated an
active research area based on the study of the topology of
molecular scalar fields. This area is called quantum chemical
topology (QCT),²² a branch of theoretical and computational
chemistry based on the analysis of the gradient of scalar
40 functions that yields a wealth of calculated chemical informa-
tion from the wave function of a molecule and/or a crystal.
Under this formalism, a molecule or crystal is decomposable
into atomic domains (commonly referred to as atomic basins)
by means of the topology of the electron density, $\rho(r)$. It uses the
45 (mathematical) language of dynamical systems to obtain
chemical insight.²³ QCT may be viewed as a bridge between
the picture of the chemical bond derived from the Lewis theory
and the first principles quantum-mechanical methods.

50 Within the QCT framework, we have decided to use bonding
evolution theory (BET), proposed by Krokidis and Silvi,²⁴ which
combines the electronic localization function (ELF)^{25,26} and
Thom's catastrophe theory (CT),²⁷ to unravel reaction
mechanisms.^{28–32} A topological analysis of ELF in the line of
Bader's atoms-in-molecules approach³³ can be interpreted as a
55 signature of the electron-pair distribution, and its topology
provides a partition between core and valence regions.^{26,34}

BET is composed of a chemical interpretation, provided by
1 ELF, and a mathematical formalism, based on Thom's cata-
strophe theory, disclosing the basic entities of the theory and
their mathematical relationships. This introduces the glue
5 linking the formalism and chemical concepts, such as Lewis
structures, electron pair, and curly arrows used in the chemical
language. Some reviews on the ingredients and applicability of
BET to understand and rationalize chemical reactivity have
been discussed and scrutinized in more detail elsewhere.^{35–39}
10 The identification of the turning points connecting the ELF
structural stability domains (SSDs) along the reaction pathway
allows for a rigorous characterization of the sequence of
electron pair rearrangements taking place during a chemical
transformation, such as multiple bond forming/breaking pro-
15 cesses, creation/annihilation of lone pairs, transformations of
double bonds into single ones or *vice versa*, and other electronic
rearrangements.

The paper is organized as follows: in the next section the
reaction mechanism of the 1,3-dipolar cycloaddition (1,3-DC) is
discussed on the basis of previous studies. In the third section,
20 the computational details are outlined, and in the subsequent
section the results are presented and discussed, and we provide
the connection among the chemical bond rearrangements, the
electron density redistribution throughout the reaction pro-
cess, and the concepts introduced within the context of BET.
25 Finally, we summarize our main conclusions.

30 On the reaction mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions

The 1,3-DC reactions between 1,3-dipoles and dipolarophiles
are among the most important and extensively studied reac-
tions in organic chemistry.^{40–45} As recently remarked by Raines
et al.,⁴⁶ more than half a century has elapsed since this
35 encouraging comment by Huisgen: "If one regards reactions
as new only if they have no forerunners, not even singular
examples buried in the literature, then 1,3-dipolar additions
cannot claim novelty. But if one defines reactions as novel
which are for the first time recognized for their generality,
40 scope, and mechanism, the judgment must be different".⁴⁷

The concept of dipolar cycloaddition offers a formal descrip-
tion of the overall reaction but not a mechanistic interpretation.
In the case of the 1,3-DC reaction the main question is whether
the new σ -bonds that are formed during the interaction of the 1,3-
45 dipole with the dipolarophile, and which results in a five-
membered ring, occur in a concerted or stepwise mechanism.
In addition, cycloaddition can follow different reaction pathways
with the presence of intermediates of a biradical or zwitterion
character on the potential energy surfaces, which deserve special
50 attention in order to understand the reactivity patterns.^{48–54}
Therefore, a wide range of reaction paths are possible for these
types of reactions, from concerted synchronous and concerted
asynchronous up to two stages *via* different types of intermedi-
ates. Finding the nature of the reaction mechanism for 1,3-DC
55 reactions has been studied using different procedures.

In the seminal work of Huisgen, the nature of these cycloadditions is defined as concerted pericyclic reactions, according to the Woodward–Hoffmann rules, *via* a symmetry-allowed ($\pi^4s + \pi^2s$) process. These reactions are characterized by joining two π systems at their ends to form a ring compound through the formation of two new sigma bonds *via* the breaking of two π bonds, one from each π system, in a concerted process.^{55,56} More recently, a plethora of theoretical tools have been employed, based on the values of the distortion and interaction energies proposed by Houk *et al.*^{57–60} or the analysis of the vibrational modes for the reactants.^{61–64} In this context, we can cite the works of Toro-Labbé *et al.* in which the degrees of synchronicity (or non-synchronicity) in different types of cycloadditions are analyzed by means of the reaction force constant,^{65,66} reaction electronic flux,⁶⁷ and electronic stress,⁶⁸ which have been shown to be effective for this purpose. Very recently, Cremer *et al.*⁶⁹ analyzed the reaction mechanism of the cycloaddition of ten 1,3-dipoles with two dipolarophiles (ethylene and acetylene) using the unified reaction valley approach. As a general conclusion these authors point out a caveat with regard to oversimplified descriptions of the reaction mechanism based on orbital theory or energy decomposition schemes.

The case study: the reaction mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions between the cyclic nitrones and ethyl acrylate

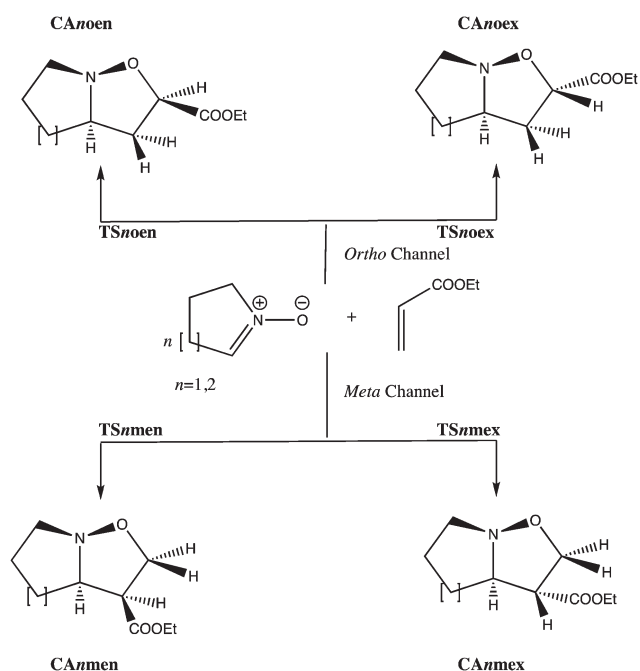
1,3-DC is widely used in organic chemistry for the preparation of five-membered heterocycles, which are synthetically useful compounds,⁴⁰ due to their high stereospecificity and stereoselectivity.^{70–72} In this context, 1,3-DC reactions between nitrones and alkenes leading to isoxazolidines are well-known construction processes.⁷³ Isoxazolidines are found in several biologically active molecules with different uses, such as plant growth regulators, antiviral, antibiotic, and antitumor drugs, and fungicides. Due to the presence of a labile N–O bond, isoxazolidines act as intermediates in the synthesis of alkaloids, and they can be easily converted into 1,3 aminoalcohols, aminoacids, substituted amines, nitroalcohols, β enamine-carbonyls, and so forth.^{74–77} These 1,3-DC reactions of nitrones with dipolarophiles can lead to the formation of both *endo* and *exo* isoxazolidine cycloadducts, and their corresponding mechanism has been the subject of many theoretical studies.^{78–83}

It is important to underline that the majority of these studies are focused on the analysis of the stationary points on the potential energy surface, as well as on the reactivity indices derived from CDF theory. Very recently, Miranda-Quintana and Ayers⁸⁴ revisited the role of some reactivity descriptors of CDF theory, such as the electronic chemical potential, as an indicator of the tendency of chemical species to attract or donate electrons, in a family of 1,3-DC reactions. These authors

observe that the direction of the electron transfer is incorrectly predicted by the classical Mulliken electronegativity formula. Therefore, mechanistic aspects of these types of reactions present shortcomings and necessarily require a deep re-examination.

Some time ago we studied the molecular mechanism of the 1,3-DC between fulminic acid and acetylene by means of BET and the results provided a chemical description of the reaction mechanism in terms of heterolytic concerted nonsynchronous bond formation: the first step corresponds to the simultaneous formation of the C–C bond and a lone pair on the nitrogen atom, whereas the remaining ones lead to ring closure.³⁰ We therefore proposed that the term 1,3-DC reaction is widely overused and deserves clarification.

In the present work, a systematic study of the mechanistic aspects of the formal 1,3-DC reaction between the cyclic nitrones pyrroline-1-oxide (**1**) and 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide (**2**) with ethyl acrylate (Scheme 1) to obtain bicyclic isoxazolidines was analyzed and described from the perspective of BET. This work aims to give rise to new breakthrough points on the nature of the molecular mechanism of these reactions. In particular, concertedness and synchronicity/nonsynchronicity are relevant concepts able to establish temporal relationships between the chemical events that lead to chemical reactivity. Likewise, the present approach retrieves the classical curly arrows used to describe the rearrangements of chemical bonds for a given reaction mechanism, from the electron flows accompanying the bond breaking/forming processes as described by the BET, and how the Lewis structure can be recovered. Some of us⁸⁵ have recently revisited this strategy.



Scheme 1 1,3-DC reactions of cyclic nitrones **1** ($n=1$) and **2** ($n=2$) with ethyl acrylate along the *ortho* and *meta*-channels.

1 Computational details

All calculations of structures and energetics were carried out with the aid of the Gaussian03⁸⁶ or Gaussian09⁸⁷ sets of programs. Geometrical parameters of reactants, transition states (TS) and products were fully optimized at several theoretical levels for nitron 1, ranging from AM1 to wB97xd/cc-pVTZ. For nitron 2, the B3LYP/6-31G(d) and M06-2X/6-311++G** levels have been used (see below). The TSs were further confirmed by vibrational analysis and characterized by the only one imaginary vibrational mode. The IRC paths⁸⁸ were traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second-order González–Schlegel integration method.^{89,90} The electronic structures of the stationary points were also analyzed by the natural bond orbital (NBO) method.⁹¹

For the topological analysis within the BET theory, the wave functions have been obtained for each point of the IRCs at the B3LYP/6-31G(d) and M06-2X/6-311++G** levels for nitron 1, and at the B3LYP/6-31G(d) level for nitron 2, and the ELF analysis has been performed by means of the TopMod package⁹² considering a cubical grid of step size smaller than 0.05 Bohr. The molecular geometries and ELF basin positions are visualized using the program GaussView.⁹³ The pictorial representations of the ELF basin isosurfaces (see the ESI†) has been done by using the program UCSF Chimera.⁹⁴

The topologies of the ELF gradient fields along the reaction pathway connecting reactants with products, *via* transition structures and possible intermediates, cover a series of SSDs, within which all the critical points are hyperbolic, separated by catastrophic points at which at least one critical point is non-hyperbolic. The catastrophes occurring at these turning points are identified according to Thom's classification.²⁷ Therefore, a chemical rearrangement is viewed as a sequence of elementary chemical processes separated by turning points or catastrophes. These chemical processes are classified according to the variation of the number of basins μ and/or of the synaptic order σ of at least one basin. A clarification about the meaning of atomic basins, SSDs, terms and terminologies can be found in previous studies.^{36,37,95,96}

2 Results and discussion

2.1 Energetic and geometric aspects

Four reactive channels are possible for these formal 1,3-DC from two regioisomeric pathways (*ortho* and *meta*), as shown in Scheme 1. We used the name system for the corresponding TSs and cycloadducts, with $n = 1$ or 2 for the processes starting from nitrones 1 or 2, respectively.

The energetic values obtained are summarized in Tables 1 and 2. Table 1 shows the activation enthalpies and Gibbs free energies for the 1,3-DC between nitron 1 and ethyl acrylate at various theoretical levels used. As can be seen, the values obtained are strongly dependent on the theoretical level, either from a quantitative or from a qualitative point of view. This dependence has already been noted by Acharjee *et al.*⁸¹ and

Table 1 Activation enthalpies (ΔH^\ddagger) and Gibbs free energies (ΔG^\ddagger) with respect to the separated reactants, both in kcal mol⁻¹, for the TSs found in the 1,3-DC reaction of nitron 1 with ethyl acrylate at the theoretical levels indicated. The lowest values obtained at each theoretical level are highlighted in red

		TS1oen	TS1oex	TS1men	TS1mex
AM1	ΔH^\ddagger	20.08	21.84	17.73	18.55
	ΔG^\ddagger	33.95	35.24	30.94	31.39
B3LYP/6-31G(d)	ΔH^\ddagger	9.54	10.90	10.36	10.65
	ΔG^\ddagger	23.43	23.86	24.07	23.75
B3LYP/6-311++G**	ΔH^\ddagger	14.32	14.71	15.00	14.61
	ΔG^\ddagger	27.96	28.01	28.45	27.83
HF/Def2TZV	ΔH^\ddagger	31.16	31.03	21.52	21.44
	ΔG^\ddagger	45.31	44.84	35.29	34.98
MP2/6-31G(d)	ΔH^\ddagger	-2.18	-1.39	2.53	3.34
	ΔG^\ddagger	11.61	12.07	15.74	16.64
B97D/cc-pVTZ	ΔH^\ddagger	5.43	6.66	7.77	8.46
	ΔG^\ddagger	19.32	19.62	21.62	21.82
wB97xd/cc-pVTZ	ΔH^\ddagger	8.49	9.51	7.47	8.54
	ΔG^\ddagger	22.73	23.29	21.73	22.03
M06-2X/6-311++G**	ΔH^\ddagger	6.69	7.53	4.21	5.98
	ΔG^\ddagger	20.91	21.36	18.43	19.10
M06-2X/cc-pVTZ	ΔH^\ddagger	7.70	8.51	5.32	6.60
	ΔG^\ddagger	22.03	22.44	19.79	20.03

Table 2 Relative (to reactants) enthalpies (ΔH) and Gibbs free energies (ΔG), both in kcal mol⁻¹, for the stationary points found in the 1,3-DC reaction of nitrones 1 and 2 with ethyl acrylate

	B3LYP/6-31G(d)		M06-2X/6-311++G**	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
TS1oen	9.54	23.43	6.69	20.91
TS1oex	10.90	23.86	7.53	21.36
TS1men	10.36	24.07	4.21	18.43
TS1mex	10.65	23.75	5.98	19.10
TS2oen	10.67	24.30	7.74	21.45
TS2oex	11.67	25.01	8.61	22.47
TS2men	8.87	23.02	2.51	16.75
TS2mex	11.13	24.56	6.25	19.51
CA1oen	-17.04	-2.63	-26.32	-11.58
CA1oex	-16.57	-2.86	-26.07	-12.22
CA1men	-16.31	-2.23	-26.81	-11.92
CA1mex	-17.51	-3.69	-27.33	-13.67
CA2oen	-16.21	-2.44	-25.42	-10.94
CA2oex	-15.29	-1.70	-24.72	-10.88
CA2men	-15.24	-0.99	-26.74	-11.64
CA2mex	-15.60	-1.70	-26.42	-12.20

earlier by Carda *et al.*,⁹⁷ and was explained based on the similar HOMO coefficient values that related nitrones exhibit at the oxygen and ethylene carbon centers.

Three of the theoretical levels used predict the *ortho-endo* channel to be the preferred one, while four of them conclude that TS1men is the most favorable TS. The energetic differences between the calculated barrier heights are relatively small within each of the methods used, with the exception of the HF/Def2TZV values. They are always lower than 5.5 kcal mol⁻¹,

thus indicating that from a theoretical point of view the four channels can compete to some extent. Both *endo* paths emerge as the most preferred, in agreement with the *endo* stereoselectivity observed with acyclic nitrones.⁸³ As can be seen in Table 1, with the exception of the results obtained at HF/Def2TZV, the *endo* approach via the *ortho*-pathway is favored over the *exo* approach. In the *meta*-pathway the *endo* approach is also in general more favorable, although several differences have been found.

For these kinds of reactions, the chemical intuition indicates that the most nucleophilic center of the nitron should attack the most electrophilic center of the dipolarophile. We have calculated the local electrophilicities and nucleophilicities (data not shown) for nitron **1** and ethyl acrylate at the theoretical levels used, and we have confirmed that, whatever the method, the most nucleophilic center of nitron **1** is predicted to be the oxygen atom, while the most electrophilic center of the dipolarophile is the terminal ethylene carbon atom. The nucleophilic attack of the nitron on ethyl acrylate would therefore explain the formation of a *meta* regioisomer. However, we cannot rule out the possibility of an *ortho-endo* channel according to the energetic data obtained, and therefore in what follows both the *ortho-endo* and *meta-endo* channels have been studied in depth, by using either one of the methods that predict the *ortho-endo* channel as the more favorable pathway, and also by using one of the methods that predict the *meta-endo* channel as the preferred one. Among the first ones we have chosen the B3LYP/6-31G(d) theoretical level because the MP2/6-31G(d) and the B97D/cc-pVTZ approaches require unattainable calculation times when conducting the topological analysis. Among the second ones we have chosen the M06-2X/6-311++G** level because the other non-

semiempirical methods predicting the *meta-endo* channel to be the preferred path (wb97xd/cc-pVTZ and M06-2X/cc-pVTZ) also require too long calculation times. Table 2 shows the relative enthalpies and Gibbs free energies of all the stationary points calculated by using these two theoretical approaches.

At the B3LYP/6-31G(d) level, for nitron **1** it is predicted that the passage through **TS1oen** is kinetically favored, while the obtaining of **CA1mex** via **TS1mex** is thermodynamically favored. In contrast, at M06-2X/6-311++G**, the passage through **TS1men** is predicted to be kinetically favored, the formation of **CA1mex** also being predicted as the preferred pathway from a thermodynamic point of view. The values listed in Table 2 indicate that this reaction is moderately regioselective, because the energy differences between the most favorable TS and the least favorable one are very small, and also display a moderate *endo* stereoselectivity as the *endo* TSs are a few kcal mol⁻¹ below the *exo* TSs. For nitron **2**, both calculation levels predict **TS2men** to be the most favorable TS, the differences with the other TSs being slightly larger than in the case of nitron **1**, although they are still small. The exothermic nature of the reaction makes the formation of the four cycloadducts irreversible, and therefore the main products of the reactions are the ones which are formed by kinetic control. However, given the small energetic differences among all TSs, a mixture of the four cycloadducts can be obtained.

The transition structures are depicted in Fig. 1 and 2 for the starting nitrones **1** and **2**, respectively. Their geometries are fairly invariant with respect to the theoretical level used (see Table 1S in the ESI†).

Some B3LYP/6-31G(d) distances are included in Fig. 1 and 2, together with the corresponding Wiberg bond orders obtained at the TS, and show that C–C bond formation is more advanced

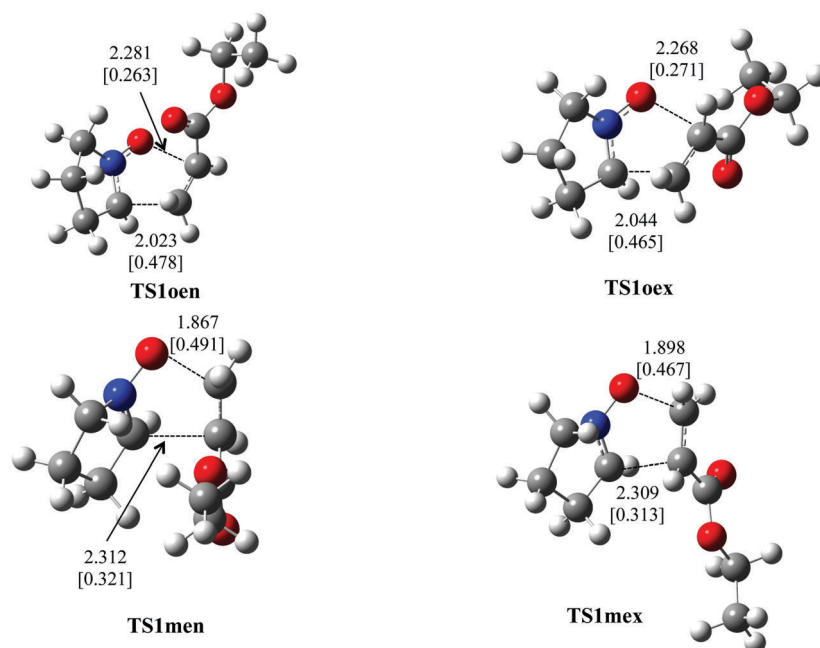


Fig. 1 Optimized geometries at the B3LYP/6-31G(d) level for the TS1 structures with bond order (Wiberg bond index) in brackets.

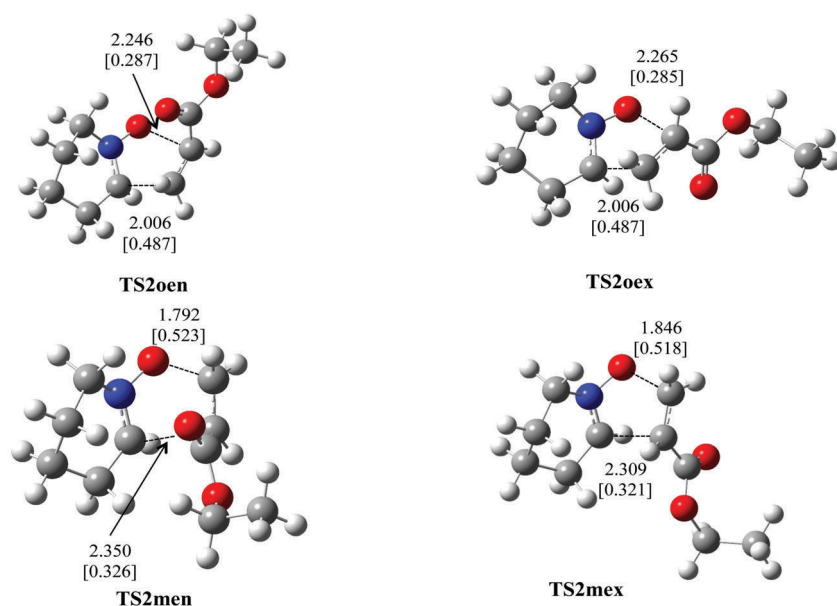


Fig. 2 Optimized geometries at the B3LYP/6-31G(d) level for the TS2 structures with bond order (Wiberg bond index) in brackets.

in the *ortho* channels, while C–O bond formation is more advanced in the *meta* channels. Thus, the C–O bond orders at the TS for the *ortho* channels range from 0.263 to 0.287, while the C–C bond orders can be found between 0.465 and 0.487. Therefore, at the TS the C–C bond formation is roughly 1.7 or 1.8 times more advanced than the C–O bond formation. With respect to the *meta* channels, the C–O bond orders range between 0.467 and 0.523, while the C–O bond indices are between 0.313 and 0.326, and hence C–O bond formation is approximately 1.5 or 1.6 times more advanced at the TS than C–C bond formation.

A charge transfer analysis at the transition structures can be found in the ESI.† The results indicate that the electron flux will occur from nitrones to ethyl acrylate, in agreement with the DFT reactivity indices derived from CDT, as can also be seen in Tables 2S and 3S in the ESI.†

BET study of the *ortho/endo* regioisomeric pathway for nitrone 1

We have conducted a detailed BET study of the *ortho/endo* regioisomeric pathway associated with the 1,3-DC reaction between ethyl acrylate and pyrroline-1-oxide at the B3LYP/6-31G(d) level and at the M06-2X/6-311++G** level to test the robustness of the topological study and its dependence on the theoretical level at which the wave functions have been obtained. Both methods describe the process along seven SSDs, although some differences can be sensed. In Fig. 3 the positions of the ELF basins for representative points belonging to each of the seven SSDs are shown, together with the position of the ELF basins for the isoxazolidine product, as obtained at the M06-2X/6-311++G** level.

As can be seen in Fig. 3, in SSD-I the system shows the topologies of the separate reactants. Therefore, 22 basins can be found in the pyrroline moiety: the six core basins for the O,

N and C atoms, seven hydrogenated basins, seven disynaptic basins accounting for the bonds between heavy atoms, and two monosynaptic basins around the O1 atom. For the acrylate moiety, 25 basins can be found: seven core basins, eight hydrogenated basins, seven disynaptic basins and three monosynaptic basins around the O atoms.

When performing the analysis at the B3LYP/6-31G(d) level, only one disynaptic basin appears between N and C4 at the beginning of the reaction (see Fig. 2S in the ESI.†). This discrepancy in the number of disynaptic basins between the N and C4 atoms has only been found in the *ortho/endo* case (see below). It must be stated that the difference between the results obtained with the two methods only affects the number of basins, but not the electronic distribution, because the total population of the two separated V(N,C4) basins found at both levels approaches four electrons, as expected. In Fig. 1S, in the ESI,† a pictorial representation of the ELF localization domains as obtained by using both calculation levels is depicted. As can be seen, the pictorial description is the same despite this difference in the number of basins between N and C4. These two disynaptic basins between N and C4 merge into one by means of a cusp-type turning point well before the rest of the topological changes take place, without affecting the electronic distribution of the system (see below).

As the reaction proceeds, the merging of the two disynaptic basins between C5 and C6 atoms by means of a cusp-type turning point occurs. Soon after that, a fold-type catastrophe takes place, consisting in the appearance of a monosynaptic basin on C4 when SSD-IV is reached, pointing to the C5 atom as can be seen. Then other monosynaptic basins appear on the N and C5 atoms, in a fold-type turning point, when SSD-V is attained. The TS is reached in the middle of the SSD-V region, and SSD-VI begins with the formation of the C4–C5 bond when both monosynaptic basins on C4 and C5 atoms merge with

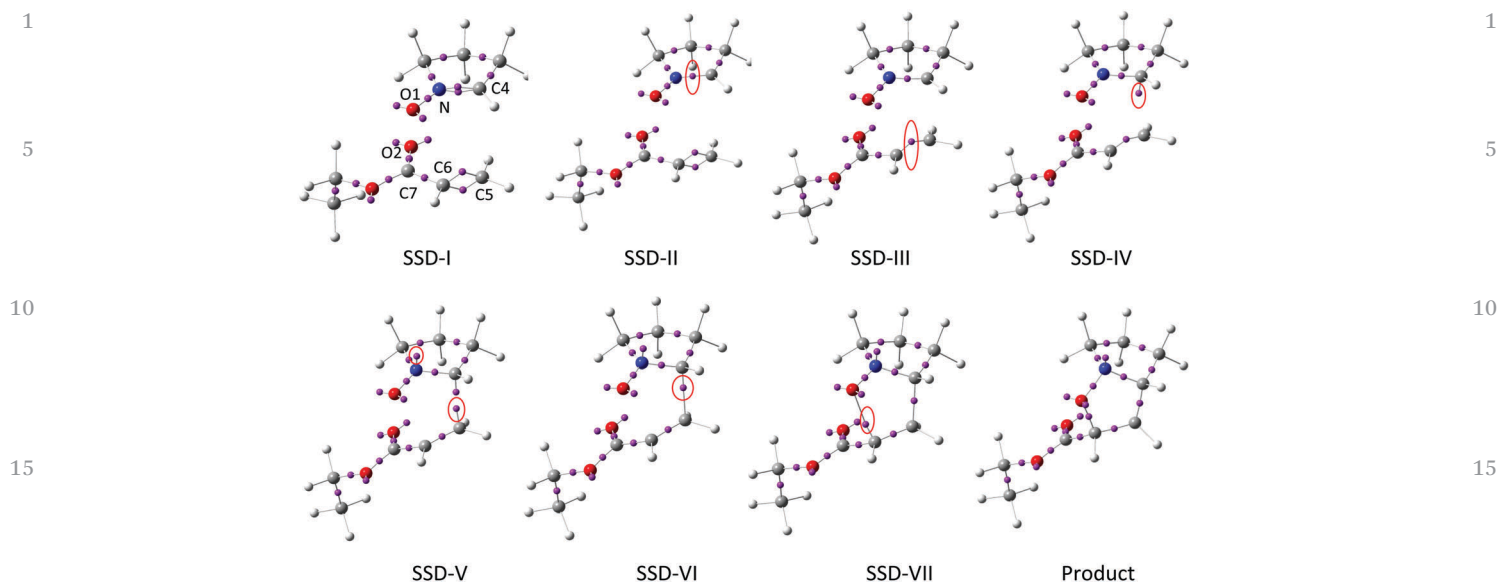


Fig. 3 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with **TS1oen**, as well as for the reaction product. Gray, blue and red spheres represent the C, N, and O core basins, respectively. White spheres represent the hydrogenated basins, while violet spheres represent disynaptic or monosynaptic basins. The numbering used for some atoms is also shown, and a red ellipse has been used to highlight the topological changes encountered.

each other and a new disynaptic $V(C4,C5)$ basin appears instead, in a cusp catastrophe. The last topological change takes place when SSD-VII is reached, and consists in the sudden appearance of the $V(O1,C6)$ disynaptic basin accounting for the O1–C6 bond formation, by means of another cusp-type turning point. The description of the main changes is invariant regardless of the theoretical level used: the appearance of monosynaptic basins on N and both carbon atoms (in this case, first

the C4, then N and C5) precedes the formation of the disynaptic $V(C4,C5)$ basin and, finally, $V(O1,C6)$.

The population evolution along the IRC for the most representative basins has been depicted in Fig. 4 (see Fig. 3S in the ESI† for the B3LYP results). The separation between the different SSDs found is indicated with the help of dashed vertical lines. As can be seen, along SSD-I and SSD-II nothing seems to happen from an electronic point of view, apart from the initial

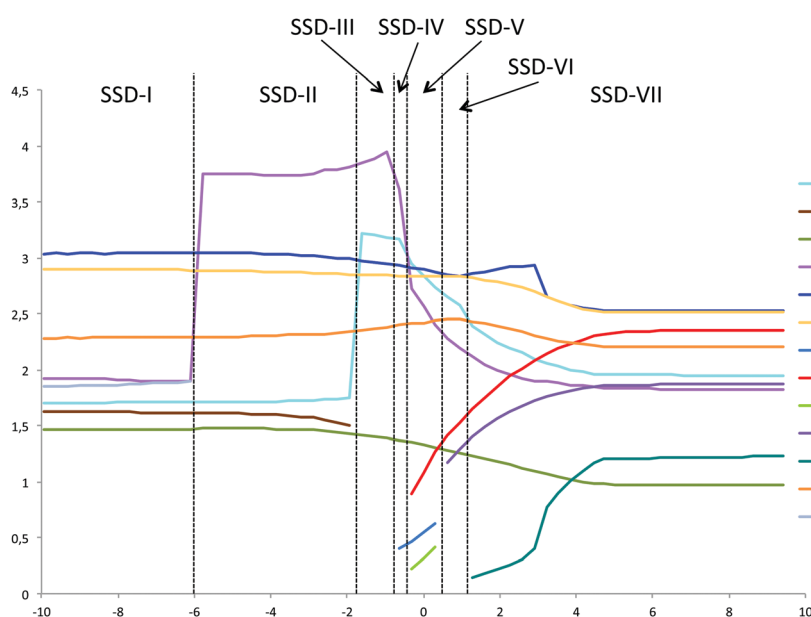


Fig. 4 Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with **TS1oen** as a function of the IRC coordinate (in $\text{amu}^{1/2}$ Bohr) as obtained at the M06-2X/6-311++G** level. The separate reactants are located on the left, while the product of the cycloaddition is on the right. Dashed lines indicate the frontiers between the SSDs found.

merging of the disynaptic basins between N and C4 atoms that does not affect the population distribution, making apparent the idea that the turning point between SSD-I and SSD-II lacks significance from an electronic point of view. The two reactants approach each other without electronic transfer: only near the end of the SSD-II a very slight decrease in the $V'(C5,C6)$ disynaptic basin population, and a slight increase in the $V(N,C4)$ basin population, can be detected.

Fig. 4 makes apparent that, with the exception of the first non-significant change, the turning points concentrate in a relatively narrow region around the TS, and therefore, although the whole process cannot be described as concerted from a topological point of view because different chemical events take place successively, the changes between SSDs occur very close to each other, in a highly synchronous way.

Concertedness and synchronicity are fundamental concepts in chemical reactivity that are used to define the nature of a given reaction mechanism. These concepts allow us to establish a temporal relation between the chemical bond formation/rupture processes during the progression of the reaction. If these processes occur at the same time, the reaction mechanism is defined as concerted synchronous, but if they occur at different times, one after another, it is said that the reaction mechanism is asynchronous. A deep relationship between these temporal concepts and spatial quantities can be found by analyzing SSDs. To verify the validity of this statement and use the position of the changes between the different SSDs as an indicator of the synchronicity of a particular process, we define the following equations to be used when the number of SSDs is at least three:

$$S_y = 1 - \frac{2}{n(n-1)(S_f - S_0)} \sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n (S_j - S_i) \quad (1)$$

Eqn (1) allows us to calculate the synchronicity (S_y), the maximum value of which will be 1. In the equation, n is the

number of SSDs minus one, S_f and S_0 are the final and initial IRC values, respectively, and the different values of S_j and S_i are the IRC values at which the changes between SSDs appear. The closer they are, the more the S_y value approaches 1. The minimum value of S_y will be a function of n , being zero for $n = 2$, 0.333 for $n = 3$ or 4, 0.4 for $n = 5$ or 6, and so on. This minimum S_y value can be obtained by using eqn (2):

$$S_{y^{\min}} = 1 - \frac{2 \left(\sum_{i=1}^n (n-i) - \sum_{i=1}^{n/2} (n-2i) \right)}{n(n-1)} \quad (2)$$

To obtain an absolute synchronicity, S_y^{abs} , on a zero-to-one scale, eqn (3) is used:

$$S_y^{\text{abs}} = \frac{S_y - S_{y^{\min}}}{1 - S_{y^{\min}}} \quad (3)$$

In our case, when neglecting the aforementioned non-significant change relative to the initial number of basins between C4 and N, $n = 5$ and therefore $S_{y^{\min}} = 0.4$. The IRC ranges from -9.94 to 9.41 $\text{amu}^{1/2}$ Bohr, and the values for the rest of the SSD changes are, from left to right, in $\text{amu}^{1/2}$ Bohr, -1.77 ; -0.80 ; -0.48 ; 0.48 and 1.13 . Hence S_y is calculated to be 0.93 and $S_y^{\text{abs}} = 0.88$. This value implies that the topological changes take place in a very synchronous way, at 88% of the maximum absolute synchronicity. In addition, it should be noted that the TS can be found roughly midway along the IRC (at approximately 51%), and therefore it has an intermediate nature between reactants and products in terms of its position along the IRC pathway. The B3LYP results are equivalent, and a highly synchronous process is also described ($S_y^{\text{abs}} = 0.85$). The TS can also be found at approximately 51% of the IRC. These data are shown in Table 3 to facilitate their interpretation.

The data presented in Fig. 4 can be used to describe the flows of electrons, and the intimate electronic mechanism of the reaction process can be revealed. As mentioned above,

Table 3 Absolute synchronicities (S_y^{abs}); percentage of the IRC where the TS is located (%IRC), number of domains found (N) and order in which the monosynaptic and disynaptic basins appear (order) along the four pathways studied for the two nitrones at the B3LYP/6-31G(d) level. In brackets, the values obtained at the M06-2X/6-311++G** level

Nitron	<i>ortho/endo</i>	<i>ortho/exo</i>	<i>meta/endo</i>	<i>meta/exo</i>
S_y^{abs}				
1	0.85 [0.88]	0.88 [0.91]	0.76 [0.79]	0.80 [0.89]
2	0.87	0.92	0.73	0.82
%IRC				
1	51.1% [51.4%]	53.8% [63.1%]	56.3% [46.2%]	56.9% [46.6%]
2	52.1%	43.8%	51.4%	55.2%
N				
1	7 [7]	6 [7]	7 [6]	7 [7]
2	7	6	6	7
Order				
1 ^a	C4; N; C5; C-C; C-O [C4; N + C5; C-C; C-O]	C4; N; C5; C-C; C-O [N; C4; C5; C-C; C-O]	N; C6; C4; C-O; C-C [N; C6; C4 + C-O; C-C]	N; C6; C4; C-O; C-C [N; C6; C4; C-O; C-C]
2	C4; N; C5; C-C; C-O	C4 + N; C5; C-C; C-O	N + C6; C4; C-O; C-C	N; C6; C4; C-O; C-C

^a The appearance of monosynaptic basins is indicated with the atomic symbols and atom numbering, while the appearance of the disynaptic basins is only indicated with C-C or C-O, depending on the bond formed.

when SSD-III is reached the disynaptic basins $V(C5,C6)$ and $V'(C5,C6)$ merge to render a single basin between these two atoms with a population that initially equates the sum of the populations of the separate basins, and from this turning point onwards the electronic redistribution takes place.

Then SSD-IV is reached and a first significant topological change takes place: a $V(C4)$ monosynaptic basin is created taking its population mainly from the $V(N,C4)$ disynaptic basin. Along this domain the population of the newly created monosynaptic $V(C4)$ basin grows until reaching 0.4 electrons, while the population of the $V(N,C4)$ basin diminishes by 0.33 electrons. Therefore, a curly arrow reporting the electron flow along SSD-IV can be depicted, in which the classical Lewis structures are implicitly recovered (see Scheme 2).

The population of the $V(C4)$ monosynaptic basin keeps slightly growing along SSD-V. However, the main topological changes occurring in SSD-V are the appearances of the monosynaptic $V(N)$ and $V(C5)$ basins that take their populations mainly from the $V(N,C4)$ and $V(C5,C6)$ basins: $V(N)$ grows to 1.27 electrons, $V(C5)$ to 0.41, while $V(N,C4)$ and $V(C5,C6)$ lose 1.21 and 0.44 electrons, respectively. Accordingly, two curly arrows for SSD-V are depicted in Scheme 2.

When SSD-VI is reached, the distance between C4 and C5 has been reduced and the system is ready to experience the first of the two most significant topological changes: the two monosynaptic basins on C4 and C5 have been populated and they are ready to merge to each other, thus allowing the creation of the $V(C4,C5)$ disynaptic basin accounting for the C4–C5 bond. To achieve this goal, a population transfer takes place to the new $V(C4,C5)$ disynaptic basin from the $V(C4)$ and $V(C5)$ basins, which disappear with 0.62 and 0.41 electrons, respectively, and from $V(C5,C6)$, which loses 0.15 electrons. At the end of SSD-VI, the $V(C4,C5)$ disynaptic basin has acquired a population of 1.29 electrons. On the other hand, as can be seen in Fig. 4 and also in Scheme 2, the population transfer from $V(N,C4)$ to $V(N)$ continues along this domain, increasing the population of the monosynaptic basin by another 0.26 electrons, so as to achieve a total population of 1.53 electrons, while $V(N,C4)$ has a population of only 2.19 electrons at the end of SSD-VI, almost half the value found at the beginning of the whole process between N and C4 atoms (3.77 electrons).

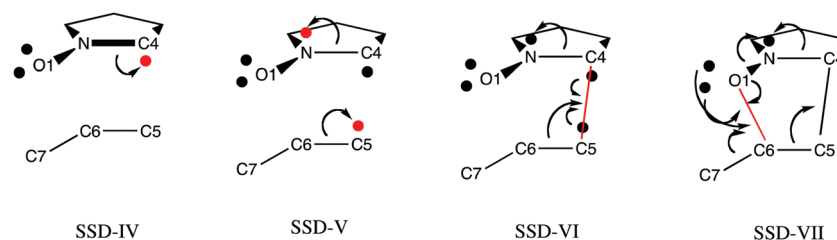
The last SSD is characterized by the second most significant topological change: the appearance of the $V(O1,C6)$ disynaptic basin accounting for the O1–C6 bond formation. The

population of the new basin is very low at the beginning of the domain (only 0.14 electrons) but grows as the reaction continues to reach a final value of 1.23 electrons. These electrons come from several places: the two $V(O1)$ and $V'(O1)$ monosynaptic basins contribute with 0.32 electrons each, the $V(N,O1)$ disynaptic basin with about 0.2 electrons, and even the $V(C6,C7)$ disynaptic basin, which was slightly increasing its population until the end of SSD-VI, loses 0.25 electrons along SSD-VII. Apart from these flows, the population of $V(N)$ keeps growing along SSD-VII with another 0.82 electrons, which come partly from the $V(N,C4)$ basin (0.37 electrons), partly from the $V(N,O1)$ basin (about 0.1 electrons), or even partly from the $V(N,C1)$ basin (not shown in Fig. 4), which loses 0.2 electrons. Additionally, the electron flow between $V(C5,C6)$ and $V(C4,C5)$ continues, with about 0.6 electrons being transferred.

It is interesting to see that, although the topological changes between different SSDs take place in a very narrow range along the IRC, as stated above, the electron flows extend much more. In fact, along SSD-VII there is a wide range in which the basin populations change very much while maintaining the topological description of the system. Therefore, from the point of view of the electron flows, the process does not end with the last turning point between SSD-VI and SSD-VII, because large changes in the basin populations can be found along SSD-VII. Looking at Fig. 4, it can be said that the electron flows began more or less at the second turning point found (at a value for the IRC of $-1.77 \text{ amu}^{1/2} \text{ Bohr}$) and ended at a value of around $5 \text{ amu}^{1/2} \text{ Bohr}$. This range represents almost 35% of the whole IRC. In addition, it can also be said that the main electron flows take place in a late stage of the reaction, from shortly before the TS until much later.

The description of the electron flows along the chemical process is fairly independent with respect to the theoretical level used: the same description offered above is repeated when the B3LYP level is used instead, with small non-significant variations in the amount of the particular population interchanges.

In a recent work, Domingo *et al.* reported a BET study of [3+2] cycloaddition between an acyclic nitron (*C*-phenyl-*N*-methyl-nitron) and acrolein to render simple isoxazolidines,⁸³ at the MPWB1K/6-31G(d) level. Although we study rather different systems (two cyclic nitrones reacting with ethyl acrylate to render bicyclic isoxazolidines), it is worth making a comparison with their results. For the *ortho/endo*



Scheme 2 Flow of the electrons among the different basins for the indicated SSDs along the *ortho/endo* path. Heavy dots represent monosynaptic basins, continuous lines represent disynaptic basins, and the main core basins are indicated by the atomic symbol with the atom numbering. The basins that appear are depicted in red.

1 regioisomeric path they found eight “phases”, instead of seven
 SSDs. In their first turning point between phase I and phase II,
 the merging of the two V(C5,C6) disynaptic basins into one
 takes place, together with the appearance of the monosynaptic
 basins V(N) and V(C4). In the next turning point they report the
 5 V(C5) monosynaptic basin appearance. Thereafter the V(C4,C5)
 is formed by disappearing both monosynaptic basins V(C4) and
 V(C5). In phase V they detect the appearance of a transient
 V(C6) monosynaptic basin, which has got always a very low
 10 population. After that they distinguish between phase V and
 phase VI on the basis of variations in the populations of some
 basins, although the topological description of the system is
 the same for both phases. In their phase VII the transient V(C6)
 monosynaptic basin disappears, and hence phase VII has the
 15 same topology as their previous phase IV. Finally, the V(O1–C6)
 disynaptic basin appears at phase VIII. It must be said that the
 work of Domingo *et al.* is rather different from ours: first, they
 divide the reaction into “phases” instead of SSDs, and differ-
 entiate two consecutive “phases” with the same ELF topology,
 20 that from our point of view constitute a unique SSD. Second,
 they do not report the population evolution of the basins as a
 function of the IRC coordinate, but as a function of a regular
 spacing of phases, and therefore it is difficult in their work to
 appreciate the synchronicity/asynchronicity of the topological
 25 changes. And third, they do not recover curly arrows from their
 results. These aspects, together with the rather distinct systems
 studied, make a sound difference between both studies. All and
 all, while keeping in mind these differences, both studies agree
 in the main trends: the appearance of monosynaptic basins on
 30 C4, N and C5, whatever the order, precedes the C4–C5 bond
 formation, and finally the O1–C6 bond forms.

BET study of the *meta/endo* regioisomeric pathway for nitron 1

The BET study of the *meta/endo* regioisomeric pathway at the M06-2X/6-311++G** level indicates that the process takes place along six SSDs. The positions of the ELF basins for representative points belonging to each of the SSDs are shown in Fig. 5, together with the position of the ELF basins for the corresponding isoxazolidine product.

At SSD-I only a disynaptic V(N,C4) basin is found, while the rest of the system is described with the same topology already found in the previous section. In this case both theoretical levels describe the same topology (see Fig. 4S in the ESI†). The first topological change detected is the merging of the two disynaptic basins between C5 and C6 into a single V(C5,C6) basin. After that, the first monosynaptic basin to appear is V(N) (in SSD-III), then V(C6) in SSD-IV, and finally V(C4) in SSD-V. It should be noted that the monosynaptic basin on the C atom at the acrylate moiety now appears on the secondary C6 atom and not on the primary C5 atom, because the C–C bond is going to be formed between C4 and C6. As described before, the C–C bond formation takes place with the appearance of a monosynaptic basin onto each of the C atoms, which merge to form a disynaptic V(C,C) basin, while the C–O bond formation takes place by the sudden appearance of a V(O,C) disynaptic. Unlike the preceding case, this time the V(O1,C5) disynaptic basin appears first, in SSD-V, coinciding with the appearance of V(C4), and the last topological change detected is the C–C bond formation *via* the merging of V(C4) and V(C6) into a V(C4,C6) disynaptic basin, in SSD-VI. At the B3LYP level, the appearance of the V(O1,C5) disynaptic basin does not coincide with the appearance of the V(C4) monosynaptic basin, and therefore seven SSDs are needed to describe the whole process. This is

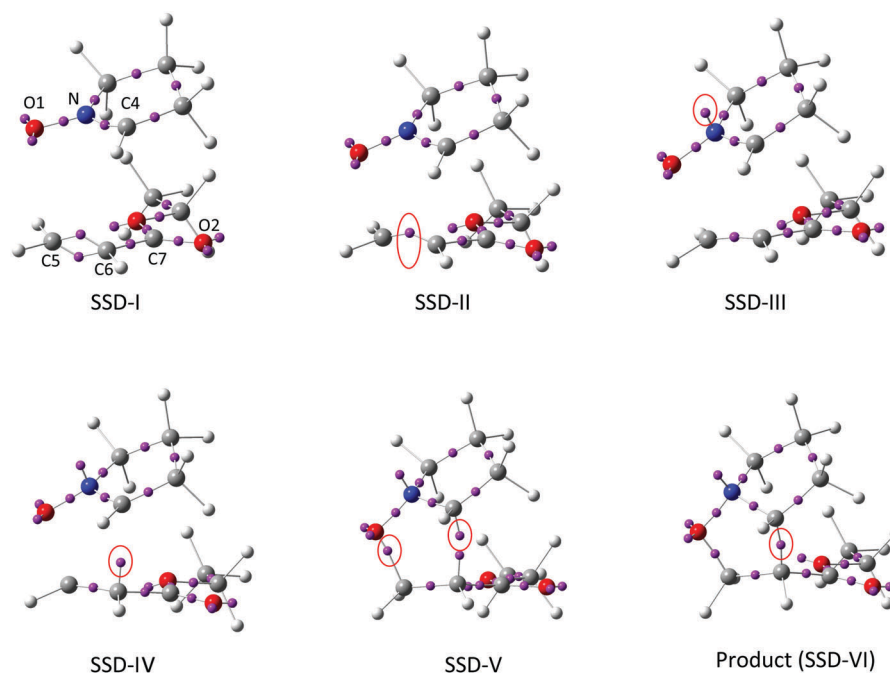


Fig. 5 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with **TS1men**, as well as for the reaction product. The numbering used for some atoms is shown, and a red ellipse has been used to highlight the topological changes encountered.

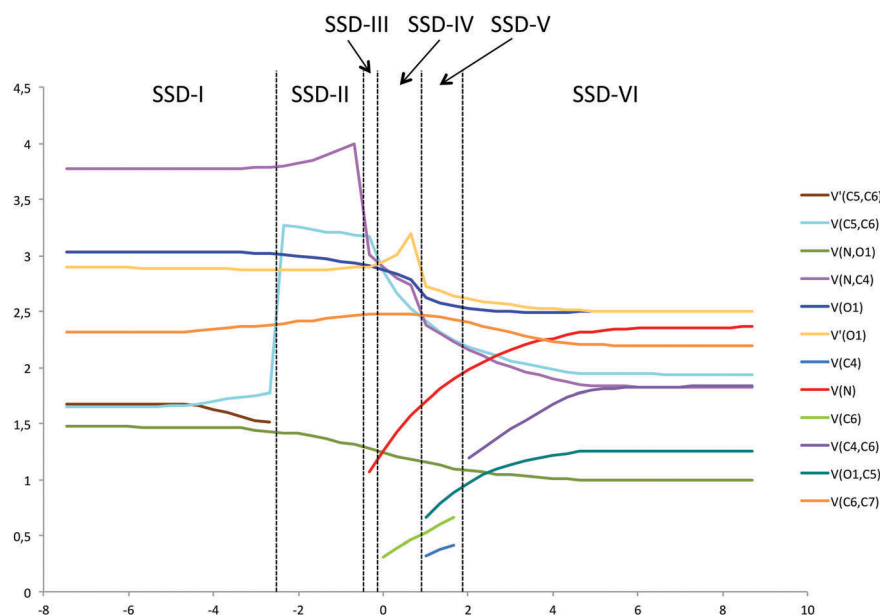


Fig. 6 Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with **TS1men** as a function of the IRC coordinate (in $\text{amu}^{1/2}$ Bohr). The separate reactants are located on the left, while the product of the cycloaddition is on the right. Dashed lines indicate the frontiers between the SSDs found.

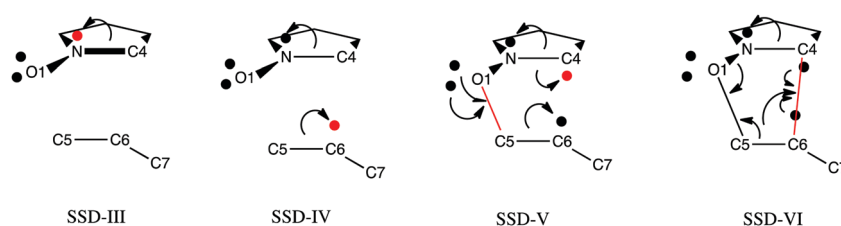
the only difference between the topological description offered by the two theoretical levels, and the main trends have also been found.

The population evolution along the IRC for the most representative basins is depicted in Fig. 6. In this case the topological changes appear sparser than in the preceding case. Therefore, the process is not so synchronous: by using eqn (1)–(3) the absolute synchronicity has been calculated to be $S_y^{\text{abs}} = 0.79$, *i.e.*, 79% of the maximum synchronicity. The IRC extends this time from -7.46 to 8.71 , and therefore the TS is located at 46.2% of the IRC, thus having a more reactant-like character. At the B3LYP level (see Fig. 5S in the ESI[†]), the absolute synchronicity is somewhat lower ($S_y^{\text{abs}} = 0.76$) due to the non-coincidence in the appearance of the monosynaptic V(C4) basin and the disynaptic V(O1,C5) basin. Moreover, at the B3LYP level the TS has been found later along the IRC, being located at 56.3% of it.

As can be seen in Fig. 6, nothing seems to happen along SSD-I and, as before, only by the end of the domain slight changes in the $V'(C5,C6)$ and $V(C5,C6)$ basin populations are

detected. These basins merge at the turning point between SSD-I and SSD-II to render a single basin with a population that is equal to the sum of the populations of the separate basins. In SSD-III the V(N) monosynaptic basin appears, taking its population from the V(N,C4) disynaptic basin. The V(N) population grows until 1.07 e, and the V(N,C4) population decreases by 1 e along SSD-III (see Scheme 3).

A second monosynaptic basin appears on C6 in SSD-IV. Along this domain, the population of V(C6) increases by up to 0.46 e, which are taken from the V(C5,C6) disynaptic basin. In addition, the V(N) population keeps growing, mainly taking electrons from V(N,C4). The third monosynaptic basin appears on C4 in SSD-V. Its population comes from the disynaptic V(N,C4) basin. But this is not the only transfer that can be detected along SSD-V: the V(N) population increases by 0.32 e, which are also taken from the V(N,C4) basin. In addition, the V(C6) monosynaptic basin slightly increases its population by 0.2 e, which come from the V(C5,C6) basin. Also in SSD-V the first of the bonds is formed: the V(O1,C5) disynaptic basin appears and its population (0.89 e) is withdrawn almost



Scheme 3 Flow of the electrons among the different basins for the indicated SSDs along the *meta/endo* path. Heavy dots represent monosynaptic basins, continuous lines represent disynaptic basins, and the main core basins are indicated by the atomic symbol with the atom numbering. The basins that appear are depicted in red.

1 completely from $V'(O1)$ and $V(O1)$. Therefore, five curly arrows
are depicted in SSD-V in Scheme 3.

2 The last of the domains, SSD-VI, exhibits a huge reorganiza-
3 tion of the electrons that flow from $V(N,C4)$ to $V(N)$; from $V(C4)$,
4 $V(C6)$, and $V(C5,C6)$ to the newly formed $V(C4,C6)$; and from
5 $V(N,O1)$ and $V(C5,C6)$ to the $V(O1,C5)$ basin. As can be seen in
6 Fig. 6, the significant changes in the basin population take
7 place to a larger or lesser extent from the first turning point
8 ($s = -2.51 \text{ amu}^{1/2} \text{ Bohr}$) to a well-advanced point of the SSD-VI,
9 at $s \cong 4.6 \text{ amu}^{1/2} \text{ Bohr}$. This range represents 44% of the whole
10 IRC and, as happened before, the range at which the main
11 electron flows take place extends from shortly before to well
12 after the TS.

13 In our study we have found only six (or seven, depending on
14 the theoretical approach) SSDs instead of the eight phases
15 described by Domingo *et al.*⁸³ In their paper, the monosynaptic
16 basins appear in a different order: first appears $V(C6)$, followed
17 by $V(N)$, and finally $V(C4)$. They also detect a phase in which a
18 transient additional monosynaptic basin appears on O1 before
19 the formation of the disynaptic $V(O1,C5)$ basin. The formation
20 of the $V(C4,C6)$ basin closes the process. As before, despite the
21 differences between our study and Domingo's, the main trends
22 are the same: the appearance of the three monosynaptic basins
23 on N, C6, and C5, formation of the O1–C5 bond first, and final
24 formation of the $V(C4,C6)$ disynaptic basin.

BET study of the *ortho*- and *meta/exo* regioisomeric pathways for nitrone 1

25 At variance with Domingo's work,⁸³ we have also explored the
26 *exo* pathways in search of differences with respect to the
27 topological description of the *endo* processes detailed above,
28 and the results obtained are reported in Table 3.

29 The *ortho/exo* pathway can be described from the topological
30 point of view also as a series of seven SSDs. There is a difference
31 with respect to the results for the *ortho/endo* path, namely, the
32 monosynaptic basin $V(N)$ appears before the appearance of the
33 $V(C4)$ basin. The absolute synchronicity is found to be 0.91, which
34 is also very high and slightly larger than the absolute synchronicity
35 for the *ortho/endo* case. Therefore, with the proviso of the earlier
36 appearance of the $V(N)$ basin, the topological description is
37 equivalent for both *ortho* paths. The TS is found in this case at a
38 fairly late position along the IRC: at 63.1%. At the B3LYP level six
39 domains have been found instead of seven. This difference arises
40 from the turning point between SSD-I and SSD-II, which accounts
41 for the merging of the two disynaptic basins $V(C5,C6)$ and
42 $V'(C5,C6)$, but also for the appearance of the $V(C4)$ monosynaptic
43 basin, that precedes the $V(N)$ appearance. The $V(C4,C5)$ basin
44 formation also takes place first and the $V(C6,O1)$ basin appearance
45 closes the process. As for the synchronicity the calculated value is
46 $Sy^{\text{abs}} = 0.88$, a value that is rather similar to the one found for the
47 *endo* process (0.85). This again describes the topological changes
48 as very synchronous and in a central region along the IRC (the TS
49 is found this time at 53.8% of the IRC). The flow of electrons
50 described before can also be applied in the *ortho/exo* case.

51 The *meta/exo* pathway can be described as a series of seven
52 SSDs, like the *meta/endo* case. The topological changes take

53 place in the same order as before. As for the synchronicity of the
54 changes between the different domains, the calculated values
55 are $Sy^{\text{abs}} = 0.89$ at the M06-2X level and 0.80 at the B3LYP level,
56 slightly higher values than the ones found for the *meta/endo*
57 process, and slightly less synchronous than the corresponding
58 *ortho* case. The TS is found this time at 46.6% of the IRC (56.9%
59 at the B3LYP), more or less as in the *endo* cases. The flow of
60 electrons described earlier can also be applied here.

BET study of the pathways for nitrone 2

61 For the sake of completeness, we have also explored the four
62 pathways for the reaction between nitrone 2 and ethyl acrylate,
63 only at the B3LYP/6-31G(d) level. The results obtained indicate that
64 the topological description for each of the pathways is roughly the
65 same with independence of the nitrone. Thus, the *ortho/endo*
66 regioisomeric pathway can also be described along seven structural
67 stability domains accounting for the same changes in the topology
68 as described for nitrone 1, and in the same order. The absolute
69 synchronicity obtained is $Sy^{\text{abs}} = 0.87$, very close to the value
70 obtained for nitrone 1 at the same theoretical level (0.85). Moreover,
71 the TS is also located roughly midway along the IRC, at 52.1%.

72 A small difference can be detected for the *meta/endo* path-
73 way: in the nitrone 2 case we have found six SSDs instead of
74 seven, because the appearance of the monosynaptic basins $V(N)$
75 and $V(C6)$ takes place at the same time instead consecutively.
76 The Sy^{abs} value is 0.73 for nitrone 2. We have also found that
77 the *meta/endo* pathway is less synchronous than the *ortho* one.
78 The TS is now located at 51.4% of the IRC, 5% more centered
79 than in the case of nitrone 1.

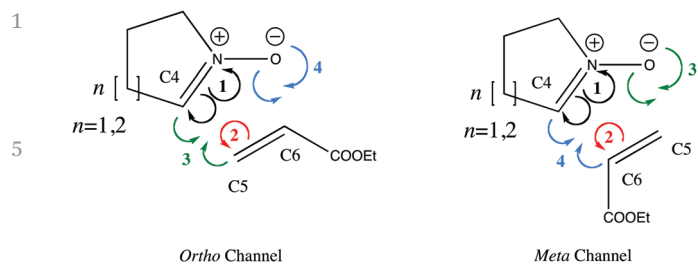
80 With respect to the *exo* pathways, the *ortho/exo* path shows that
81 the process can be described with six SSDs in both cases: for
82 nitrone 1 the merging of the disynaptic basins between C5 and C6
83 takes place concomitantly with the appearance of the monosyn-
84 naptic basin on C4, while for nitrone 2 the appearance of the
85 monosynaptic basins on C4 and on N takes place at the same
86 time. This fact is reflected in the Sy^{abs} values, which are close to
87 90%: 0.88 for nitrone 1, and 0.92 for nitrone 2. The TS is located
88 slightly displaced toward products for the case of nitrone 1, while
89 it is found displaced toward reactants for the case of nitrone 2.

90 Finally, the *meta/exo* pathway is also described by seven
91 SSDs taking place in the same order as in the case of nitrone 1.
92 The absolute synchronicity is calculated to be 0.82, very close to
93 the preceding case (0.80), the TS being found at 55.2% of the
94 IRC, 1.7% more centered than in the case of nitrone 1.

95 In spite of the small differences found, the main conclu-
96 sions from the study of the nitrone 1 case are also reached by
97 studying nitrone 2: the processes along the *ortho* pathways are
98 more synchronous than the corresponding processes through
99 the *meta* paths, the monosynaptic basins appear in the early
100 stages, and the C–C bond forms prior to the formation of the C–
101 O bond along the *ortho* paths. In the *meta* paths, however, the
102 C–O bond is formed prior to the C–C.

Final remarks

103 Finally, and in accordance with the above findings, the reaction
104 mechanism can be rationalized by using the classical curly



Scheme 4 Summary of the electronic motions, described by curly arrows, accompanying the breaking and forming of chemical bonds during the reaction process, according to the classical Lewis representation.

arrows for electronic motions accompanying the breaking of chemical bonds, the forming of new chemical bonds or the rearrangements of electron pairs, together with the associated transitions from single to double bonds or *vice versa* (see Scheme 4), thereby retrieving the classical Lewis representation. Using this type of analysis, we can conclude that this reaction can be dissected into four consecutive stages: the first stage yields the reorganization of the valence molecular shells of the N and C4 atoms, in which the N–C4 double bond lowers its population to become a single bond. The second part of the reaction path can be viewed as a reorganization of the valence molecular shells of C5 and C6 atoms, in which the formal double C5–C6 bond also lowers its population to form a single bond. In the third and fourth stages along the *ortho* pathway, the C4–C5 and O1–C6 bonds are formed, respectively, while along the *meta* channel, the O1–C5 bond is formed before the C4–C6 bond. This picture is confirmed by the sequence of the catastrophes reported in the BET studies and by the evolution of the basin populations displayed in the reported figures. Therefore, this type of 1,3-DC reaction can be analyzed from the electron density rearrangements provided by BET, in which the bond breaking/forming processes take place in a consecutive fashion, discarding the concerted nature of these kinds of 1,3-DC processes, and highlighting the limitations of the use of geometry, the bond order, and the charge transfer in the transition structure for classifying and quantifying the (a) synchronicity.

Conclusions

By using BET, which combines the topological analysis of ELF and Thom's catastrophe theory, we have obtained a great deal of fundamental knowledge, which provides a better understanding of how the flow of electron density during the reaction process determines chemical reactivity. It represents a considerable advantage over orbital or conceptual density functional based theories.

It has become common to reference 1,3-dipolar cycloaddition (1,3-DC) when describing the chemical reaction between a 1,3-dipole and a dipolarophile. Here, a BET study on the formal 1,3-DC reaction of two cyclic nitrones, pyrroline-1-oxide (1) and 2,3,4,5-tetrahydropyridine-1-oxide (2), with ethyl acrylate, has been carried out as a case study.

The main conclusions from the present work can be summarized as follows:

(i) Four reactive channels have been found to be possible for these 1,3-DC processes, depending on the relative orientation of the two reactants: the *ortho* or *meta* approaches with *endo* or *exo* orientations. Among them, and depending on the theoretical level used, the *endo* pathways are calculated to be, in general, slightly favorable with respect to the *exo* channels, although the energy differences are small and the four channels will compete to some extent.

(ii) We have shown the limited influence of the ring size and theoretical level on the description of the electron flow along the studied reaction paths.

(iii) In the *ortho/endo* case the topological changes include the appearance of $V(C4)$, $V(N)$, and $V(C5)$, the appearance of the $V(C4,C5)$ disynaptic basin concomitantly with the disappearance of the $V(C4)$ and $V(C5)$ monosynaptic basins, and the final $V(O1,C6)$ bond formation. For the *meta* pathways the order of appearance of the monosynaptic basins differs slightly (first $V(N)$, then $V(C6)$, and $V(C4)$), and the formation of the $V(O1,C5)$ disynaptic basin takes place before the formation of the $V(C4,C6)$ basin.

(iv) We have defined a new parameter based on the BET study that accounts for the synchronicity in which the topological changes take place along the IRC. The synchronicity values for the *ortho/endo* channel are slightly lower than for the *ortho/exo* pathway for both nitrones. Moreover, the *meta* channels show absolute synchronicities that are lower than those of the corresponding *ortho* paths. These results show the relevance of BET analysis for classifying and quantifying the (a) synchronicity of the 1,3-DC reaction mechanisms.

(v) The topological changes take place *via* consecutive steps, and the electronic rearrangement extends along almost half the IRC, ruling out the concerted character of these kinds of 1,3-DC processes.

(vi) In all cases it has been found that from the appearance of the first monosynaptic basin, the system experiences a huge electron transfer process, in which the creation and population of the $V(N)$ monosynaptic basin concomitantly with the depopulation of the $V(N,C4)$ basin, can be considered as being responsible for the electron flow of the system along the reaction, together with the formation of the two new bonds.

(vii) The BET results indicate that the reaction mechanisms can be represented by four consecutive stages, as follows: (1) the N–C4 bond lowers its population losing its initial double bond character; (2) the double C5–C6 bond also depopulates in its transformation into a single bond. Along the *ortho* pathway the sequence is: (3) the C4–C5 bond-forming processes take place, and (4) the O1–C6 bond-forming process occurs, while the inverse order between (3) and (4) appears along the *meta* channel.

(viii) The present BET analysis provides an alternative to drawing electron pushing arrows in Lewis structures, and using pictures of the electron transfers during the progression of chemical reactions.

The purpose of this article is to outline an approach that provides physical information on a quantitative level that

1 complements and overcomes the interpretations based on
traditional MO, VB, or CDF theories of reaction mechanisms.
The ideas presented in this work comprise a new description of
reaction mechanisms of 1,3-DC rearrangements that can be
5 extended to the study of larger systems.

Acknowledgements

10 V. S. Safont, M. Oliva, and J. Andrés are grateful to Generalitat
Valenciana for *PrometeoII/2014/022* and *ACOMP/2015/1202*, to
Universitat Jaume I for project *UJI-B2016-25*, and to Ministerio
de Economía y Competitividad (Spain) for project *CTQ2015-
65207-P*. J. Andrés, V. S. Safont and M. Oliva are also grateful to
15 Universitat Jaume I for project *UJI-B2016-25*. A. I. Adjieufack,
I. M. Ndassa, I. Patouossa, and J. K. Mbadcam are grateful to
the Ministry of Higher Education of the Republic of Cameroon
for funding the project with a modernization research grant.
The authors also thank the University of Yaoundé I and High
20 Teacher Training College (Cameroon) for infrastructural facil-
ities and the Servei d'Informàtica, Universitat Jaume I for
generous allocation of computer time.

References

- 25 1 K. Fukui, T. Yonezawa and H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, 1952,
20, 722–725.
2 R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*,
1969, **8**, 781–932.
30 3 G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1916, **38**, 762–785.
4 L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 1367–1400.
5 L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 3225–3237.
6 L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 988–1003.
7 L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell Uni-
35 versity Press, Ithaca, 3rd edn, 1960.
8 S. Shaik and A. Shurki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**,
586–625.
9 A. Shurki, E. Derat, A. Barrozo and S. C. L. Kamerlin, *Chem.
Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1037–1052.
40 10 D. O'Hagan and D. Lloyd, *Chem. World*, 2010, **7**, 54–57.
11 R. B. Grossman, *The art of writing reasonable organic reaction
mechanisms*, Springer-Verlag, New York, 2nd edn, 2003.
12 G. Knizia and J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015,
54, 5518–5522.
45 13 R. G. Parr and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms
and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
14 P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*,
2003, **103**, 1793–1874.
15 *Chemical Reactivity Theory: a Density Functional View*, ed.
50 P. K. Chattaraj, CRC Press, Boca Raton, FL, 2009.
16 S. Shahbazian and M. Zahedi, *Found. Chem.*, 2006, **8**, 37–52.
17 S. Shahbazian and M. Zahedi, *Found. Chem.*, 2007, **9**, 85–95.
18 J. Poater, M. Solà and F. M. Bickelhaupt, *Chem. – Eur. J.*,
2006, **12**, 2902–2905.
55 19 P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, **136**,
B864–B871.

- 20 R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*,
Clarendon Press, Oxford, New York, 1990.
21 R. F. W. Bader, T. T. Nguyen-Dang and Y. Tal, *Rep. Prog.
Phys.*, 1981, **44**, 893–948.
22 P. L. A. Popelier and É. A. G. Brémond, *Int. J. Quantum
Chem.*, 2009, **109**, 2542–2553.
23 R. H. Abraham and C. D. Shaw, *Dynamics: The Geometry of
Behavior*, Addison-Wesley, Redwood City, CA, 2nd edn,
1992.
24 X. Krokidis, S. Noury and B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**,
7277–7282.
25 A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, 1990, **92**,
5397–5403.
26 B. Silvi and A. Savin, *Nature*, 1994, **371**, 683–686.
27 R. Thom, *Structural Stability and Morphogenesis, an Outline
of a General Theory of Models*, Addison-Wesley, Reading,
Massachusetts, 1975.
28 P. González-Navarrete, L. R. Domingo, J. Andrés, S. Berski
and B. Silvi, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 2400–2411.
29 V. Polo and J. Andres, *J. Comput. Chem.*, 2005, **26**,
1427–1437.
30 V. Polo, J. Andrés, R. Castillo, S. Berski and B. Silvi, *Chem. –
Eur. J.*, 2004, **10**, 5165–5172.
31 V. Polo, J. Andrés and B. Silvi, *J. Comput. Chem.*, 2007, **28**,
857–864.
25 32 V. S. Safont, P. González-Navarrete, M. Oliva and J. Andrés,
Phys. Chem. Chem. Phys., 2015, **17**, 32358–32374.
33 R. F. W. Bader, S. Johnson, T.-H. Tang and P. L. A. Popelier,
J. Phys. Chem., 1996, **100**, 15398–15415.
34 F. Feixas, E. Matito, M. Duran, M. Solà and B. Silvi, *J. Chem.
Theory Comput.*, 2010, **6**, 2736–2742.
30 35 V. Polo, J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo and B. Silvi,
J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 7128–7136.
36 J. Andrés, P. González-Navarrete and V. S. Safont, *Int.
J. Quantum Chem.*, 2014, **114**, 1239–1252.
35 37 J. Andrés, L. Gracia, P. Gonzalez-Navarrete and V. S. Safont,
Comput. Theor. Chem., 2015, **1053**, 17–30.
38 N. Gillet, R. Chaudret, J. Contreras-García, W. Yang, B. Silvi
and J.-P. Piquemal, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**,
3993–3997.
40 39 P. González-Navarrete, J. Andrés and S. Berski, *J. Phys.
Chem. Lett.*, 2012, **3**, 2500–2505.
40 A. Padwa, *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*, Wiley Inter-
science, New York, 1984.
41 H.-U. Reissig and R. Zimmer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014,
53, 9708–9710.
42 H.-U. Reissig and R. Zimmer, *Angew. Chem.*, 2014, **126**,
9864–9866.
43 J. Adrio and J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, 2014, **50**. **Q4**
44 M. S. Singh, S. Chowdhury and S. Koley, *Tetrahedron*, 2016,
72, 1603–1644.
45 H. Erguven, D. C. Leitch, E. N. Keyzer and B. A. Arndtsen,
Angew. Chem., Int. Ed., 2016.
46 B. Gold, M. R. Aronoff and R. T. Raines, *J. Org. Chem.*, 2016,
81, 5998–6006.
55 47 R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 357–369.

- 1 48 A. Barbosa and J. Monteiro, *Theor. Chem. Acc.*, 2012, **131**, 1297–1323.
- 49 B. Braida, C. Walter, B. Engels and P. Hiberty, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 7631–7637.
- 5 50 Y. Lan, S. E. Wheeler and K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.*, 2011, **7**, 2104–2111.
- 51 A. de Cozar and F. P. Cossio, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**, 10858–10868.
- 52 L. R. Domingo and S. R. Emamian, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 1267–1273.
- 10 53 L. R. Domingo, M. J. Aurell and P. Pérez, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 4519–4525.
- 54 L. R. Domingo, M. J. Aurell and P. Pérez, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 1050–1057.
- 15 55 R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 2285–2290.
- 56 R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 2291–2297.
- 57 S. López, M. Munk and K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1576–1582.
- 58 D. H. Ess and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10187–10198.
- 20 59 D. H. Ess and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 10646–10647.
- 60 S. Xie, S. A. López, O. Ramström, M. Yan and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2958–2966.
- 25 61 B. Engels and M. Christl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 7968–7970.
- 62 G. L. Barnes and W. L. Hase, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 103–104.
- 63 L. Xu, C. E. Doubleday and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3029–3037.
- 30 64 L. Xu, C. E. Doubleday and K. N. Houk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 2746–2748.
- 65 A. Toro-Labbé, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 4398–4403.
- 66 P. Politzer, A. Toro-Labbé, S. Gutiérrez-Oliva and J. S. Murray, *Advances in Quantum Chemistry*, Elsevier, 2012, ch. 6, vol. 64, pp. 189–209.
- 35 67 N. Villegas-Escobar, S. Vogt-Geisse, S. Gutiérrez-Oliva and A. Toro-Labbé, *Theor. Chem. Acc.*, 2016, **135**, 191.
- 68 A. Guevara-García, P. W. Ayers, S. Jenkins, S. R. Kirk, E. Echegaray and A. Toro-Labbé, in *Electronic Effects in Organic Chemistry*, ed. B. Kirchner, Springer-Verlag, Berlin, 2014, ch. 3, vol. 351, pp. 103–124.
- 40 69 T. M. Sexton, M. Freindorf, E. Kraka and D. Cremer, *J. Phys. Chem. A*, 2016, **120**, 8400–8418.
- 70 W. Benchouk and S. M. Mekelleche, *THEOCHEM*, 2008, **862**, 1–6.
- 45 71 *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions II*, ed. A. Hassner, Springer, Berlin, 2008.
- 72 D. M. Patterson and J. A. Prescher, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2015, **28**, 141–149.
- 73 K. V. Gothelf and K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 863–910.
- 50 74 C. Chunsheng, L. Zhinian, S. Jinyan, L. Tao and Z. Baoyan, *Front. Chem. China*, 2006, **4**, 427–433.
- 75 R. Brindaban and N. D. Rajendra, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 2013, **52B**, 146–152.
- 55 76 S. Mukherjee, Raunak, A. Dhawan, Poonam, A. K. Prasad, C. E. Olsen, A. L. Cholli, W. Errington, H. G. Raj, A. C. Watterson and V. S. Parmar, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 2004, **43B**, 2670–2682. **Q5**
- 77 *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis*, ed. H. Feuer, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2008.
- 5 78 K. Marakchi, O. Kabbaj, N. Komiha, R. Jalal and M. Esseffar, *THEOCHEM*, 2003, **620**, 271–281.
- 79 C. Di Valentin, M. Freccero, R. Gandolfi and A. Rastelli, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 6112–6120.
- 80 W. Benchouk and S. M. Mekelleche, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 22126–22134.
- 81 N. Acharjee, T. K. Das, A. Banerji, M. Banerjee and T. Prangé, *J. Phys. Org. Chem.*, 2010, **23**, 1187–1195.
- 82 K. Marakchi, R. Ghailane, O. K. Kabbaj and N. Komiha, *J. Chem. Sci.*, 2014, **126**, 283–292.
- 15 83 M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez and L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 58464–58477.
- 84 R. A. Miranda-Quintana and P. W. Ayers, *Theor. Chem. Acc.*, 2016, **135**, 172.
- 85 J. Andrés, S. Berski and B. Silvi, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 8183–8195.
- 20 86 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *Gaussian03, revision B.04.*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- 40 87 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador,

- 1 J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian09, revision B.01.*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2010.
- 5 88 K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, 1970, **74**, 4161–4163.
- 89 C. González and H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 1990, **94**, 5523–5527.
- 90 C. González and H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 1991, **95**, 5853–5860.
- 10 91 J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7211–7218.
- 92 S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster and B. Silvi, *Comput. Chem.*, 1999, **23**, 597–604.
- 93 R. Dennington, T. Keith and J. Millam, *GaussView, version 3*, Semichem Inc, Shawnee Mission, KS, 2009.
- 94 E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng and T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.*, 2004, **25**, 1605–1612.
- 95 J. Andrés, S. Berski, L. R. Domingo, V. Polo and B. Silvi, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 3566–3575.
- 96 B. Silvi, in *The chemical bond II. 100 years old and getting stronger.*, ed. M. P. Mingos, Springer International Publishing, Oxford, 2016, ch. 5, pp. 213–247.
- 97 M. Carda, R. Portolés, J. Murga, S. Uriel, J. A. Marco, L. R. Domingo, R. J. Zaragoza and H. Röper, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 7000–7009.

15

15

20

20

25

25

30

30

35

35

40

40

45

45




50

50

55

55

How effectively bonding evolution theory retrieves and visualizes curly arrows: The cycloaddition reaction of cyclic nitrones

Abel I. Adjieufack¹  | Maraf Mbah Bake¹ | Joseph Ketcha Mbadcam¹ |
Ibrahim Mbouombouo Ndassa²  | Juan Andrés³ | Mónica Oliva³ | Vicent S. Safont³ 

¹Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Faculty of Science, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

²Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

³Departament de Química Física i Analítica, Universitat Jaume I, Castelló, Spain

Correspondence

Vicent S. Safont, Departament de Química Física i Analítica, Universitat Jaume I, Avda. Sos Baynat s/n, 12071 Castelló, Spain.
Email: safont@qfa.uji.es

Ibrahim Mbouombouo Ndassa, Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, P.O. Box 47 Yaoundé, Cameroon.
Email: indassa@yahoo.fr

Funding information

Fonds De La Recherche Scientifique - FNRS, Grant/Award Numbers: FRFC Convention 2.4.617.07.F, FRFC Convention 2.5020.11; Ministerio de Economía y Competitividad, Grant/Award Number: CTQ2015-65207-P; Universitat Jaume I, Grant/Award Number: UJI-B2016-25; Université de Namur, Grant/Award Number: UNamur-CERUNA Mobility Fellowship

Abstract

In the present work, the electron density flows involved throughout the progress of the four reaction pathways associated with the intramolecular [3 + 2] cycloaddition of cyclic nitrones Z-1 and E-1 are analyzed using the bonding evolution theory. The present study highlights the nonconcerted nature of the processes, which can be described as taking place in several stages. The first stage consists in the depopulation of the initial C=N and C=C double bonds to render the N lone pair and the corresponding C–N and C–C single bonds, and these electronic flows initiate the reactions. The C–C and C–O sigma bond formations take place later on, once the transition states have been overcome. Along the bridged pathways, the C–C bond formation process precedes the O–C bond formation event, although, along the fused paths, the O–C bond formation process occurs first and the formation of the C–C bond is the last electronic flow to take place. Finally, curly arrow representations accounting for the timing of the electron flows are obtained from the bonding evolution theory results.

KEYWORDS

bonding evolution theory, curly arrows, cyclic nitrones, intramolecular [3 + 2]cycloaddition

1 | INTRODUCTION

Over the last few decades, the scope of quantum-chemical methods has grown substantially and it is nowadays possible to compute and quantitatively characterize the electronic structure of ever larger and more complex molecules. In theoretical and computational chemistry, the study of some aspects of the molecular electronic structure, such as the chemical reactivity or the nature of the chemical bond, rely upon the analysis of the wave function or electron density. Today, quantum chemical methodologies are routinely employed to map the potential energy surfaces of reactive systems to find the reaction path that connects the reactants to products, via the corresponding transition states (TSs) and possible intermediates, thus allowing a quantitative description of the mechanisms, energetics, and dynamics governing chemical reactions involving relatively large polyatomic systems. The acquired knowledge has proven to be critical to gain a deeper understanding of many chemical processes and transformations; however, the fundamental features of the formation and cleavage of chemical bonds throughout the reaction mechanisms

of a given chemical rearrangement, as essential concepts in controlling reaction rates, are still extremely controversial. The underlying reason for this is the fact that no physical observable, associated with the chemical bond and subsequent chemical bond breaking/forming events, exists. Therefore, theoretically speaking, the chemical bond is a *noumenon*, and is itself a fuzzy concept that is not measurable and cannot therefore be defined.^[1-6] Even though it is chemically significant and conceptually relevant in the comprehension of molecular behaviors and chemical reactivity, it is an object of purely rational apprehension and intellectual intuition.

As Ayers et al very recently pointed out, it is helpful to define chemical concepts directly in terms of observable.^[7] This is why the electron density, $\rho(r)$, is certainly the best choice because it is a local function defined within the exact many-body theory, which can also be extracted from experimental data as well as from first principles methods. From a quantum perspective, the importance of $\rho(r)$, as a fundamental property of an electronic system containing all the information of physical relevance, is highlighted by the Hohenberg-Kohn theorem,^[8] that is, all ground state properties depend on the charge density. In this sense, a relevant approach for studying a given chemical process is provided by a topology perspective.^[9] In particular, Bader^[4,10] introduced quantum chemical topology (QCT),^[11] based on the study of the topology of a molecular scalar field, which condenses the chemically relevant information obtained from quantum calculations into one single intuitive real space function. In the QCT framework, Krokidis and Silvi^[12] have developed the bonding evolution theory (BET), which associates the topological analysis of the electron localization function (ELF)^[13] with Thom's catastrophe theory.^[14] BET is an appropriate tool for the study of organic reaction mechanisms, particularly to characterize the reorganization of electron pairing during the reaction mechanism, and makes it possible to perceive the electronic rearrangement and bonding changes taking place along a reaction path.^[15-19]

Despite widespread usage for analysis and visualization purposes, the curly arrows representation is intrinsically tied to the localized Lewis-structural picture and describes chemical transformations from reactants to products via transition states and possible intermediates along a chosen reactive pathway. In this context, it is important to recover a seminal work by Moyano et al,^[20] published in 1987, not very cited, in which the authors use the concept of localized molecular orbitals and their evolution along the reaction progress to describe the "movement" of bond orbitals and/or lone pairs, directly related to the "curled arrow" picture. Later, Lledós et al have shown that the motion of the centroids of localized orbitals along the intrinsic reaction coordinate (IRC) can be correlated with the curly arrows representing the electron motions as the reaction takes place.^[21-24] At the same time, Knizia et al have presented the so-called intrinsic bonding orbitals, that can be associated with a nonempirical form of localized molecular orbitals to calculate the electron flow in many reaction mechanisms,^[25-28] while Ponec^[29] has demonstrated, based on the paper of Salem,^[30] the relationship between the electron reorganization during the reaction with the shifts of electron pairs, exemplifying the so-called "curved arrow formalism." Very recently Schmidt et al^[31] have demonstrated that the analysis of any electronic wave-function in terms of the tiling along a reaction coordinate reveals the electron movements depicted by the curly arrow notation for several reaction.

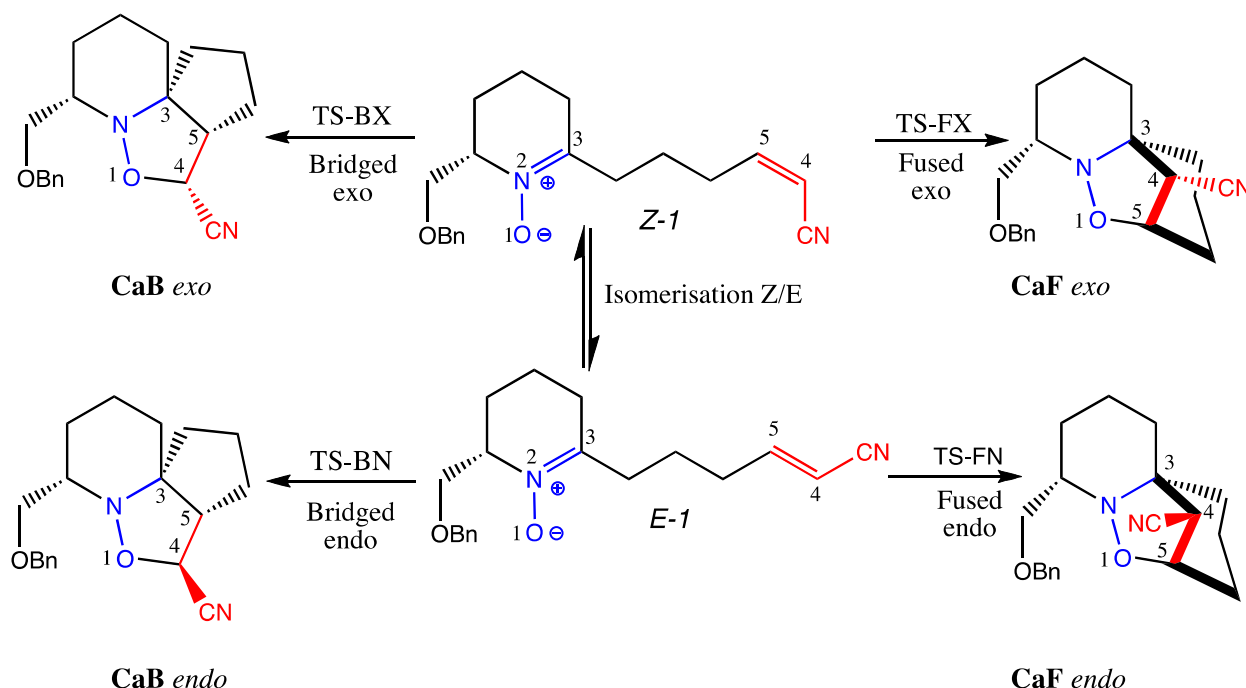
From the viewpoint of the BET, a chemical reaction can be described as a sequence of elementary chemical processes separated by turning points, or catastrophes. By identifying these turning points connecting the different ELF structural stability domains (SSDs) along the reaction pathway it becomes possible to perform a rigorous characterization of the sequence of electron pair rearrangements taking place during a chemical transformation, such as multiple bond forming/breaking processes, creation/annihilation of lone pairs, transformations of double bonds into single ones or vice versa, and other electronic rearrangements. Our groups are engaged in a research project dedicated to the analysis of complex reaction mechanisms, such as the 1,3-dipolar cycloadditions between cyclic nitrones and ethyl acrylate,^[32] the intramolecular [3 + 2] cycloaddition reactions of unsaturated nitrile oxides,^[33] the denitrogenation process of 2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ene derivatives,^[34] or the thermal Claisen rearrangement,^[35] with emphasis on how curly arrows express electron flow and reaction mechanisms.^[36,37]

The topological techniques for evaluating reaction mechanisms have also been used by other groups. In particular, the reaction between nitrones and isocyanates was described making use of noncovalent interactions (NCI) and ELF studies^[38] while the evolution of ELF along the reaction was analyzed for the [3 + 2] cycloaddition reactions of nitrones with electron-deficient ethylenes^[39] or ketenes,^[40] as well as for the [3 + 2] cycloaddition reactions of C,N Dialkyl nitrones with ethylene derivatives.^[41] A review on the analysis of the ELF evolution associated to nitrones reactivity has been presented recently, highlighting the sequential way of formation of the bonds.^[42] Similar reactions have been studied for explicitly evaluating the synchronicity by using ELF.^[43]

Hodges et al^[44] and some members of our group^[45] have studied experimentally and theoretically, respectively, the intramolecular [3 + 2] cycloaddition reactions of cyclic nitrones Z-1 and E-1. Four reaction paths are possible (Scheme 1), depending on the formation of the O1-C5 or O1-C4 sigma bonds for fused or bridged reaction paths, respectively, and with the *exo* or *endo* orientation of the substituent.

The present study offers a detailed chemical insight into the progress of the intramolecular cycloaddition of Z-1 and E-1 cyclic nitrones, from the perspective of BET, with emphasis on how curly arrows reflect electron density transfers in chemical reaction mechanisms. The focus has never been placed on a topology perspective for such chemical rearrangements, despite the idea that BET may carry information in terms of the electronic redistribution throughout the reaction progress. This, therefore, offers the possibility of retrieving the description based on the curly arrows of the corresponding reaction mechanism.

Therefore, the main goals of this study are to identify the sequence of chemical events taking place along the reaction pathway and to propose a curly arrow diagram for the electronic rearrangement based on the BET analysis. This will allow us to address and answer some new questions: (a) Where and how does charge transfer take place along the reaction progress? (b) How does electron density rearrange and how can this rearrangement be associated with chemical events such as the breaking/forming of chemical bonds, throughout the reaction progress? (c) How



SCHEME 1 Different reaction pathways of the intramolecular [3 + 2] cycloaddition reaction of cyclic nitrones

could the electronic reorganization proceed along the reaction path? Or, in other words, what types of catastrophes appear along each reaction pathway during the BET? (d) What is the nature of the chemical mechanism along the reaction pathway: is it synchronous or asynchronous?

2 | METHODS OF CALCULATION

All geometry optimizations were performed through density functional theory calculations using the MPWB1K^[46] functional as implemented in the Gaussian 16 program,^[47] together with the standard 6-311G(d,p) basis set.^[48] The whole set of Cartesian coordinates for the 10 stationary points are reported as supporting information, after a brief introduction to the theoretical background on which the BET is based. The absolute and relative energies for these points are also collected there (Table S1). The intrinsic reaction coordinate (IRC) paths^[49] were traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism, using the second-order González-Schlegel integration method.^[50] To perform the topological analysis within the BET theory, the wave function has been obtained for each point of the IRCs, and the ELF analysis has been performed using the TopMod package^[51] considering a grid of 0.2 Bohr. The ELF basin positions are visualized using the GaussView program^[52] and the evolution of the basin population along the IRC is viewed using Drawprofile.^[53]

3 | RESULTS AND DISCUSSIONS

3.1 | BET analysis of the bridged exo channel

The BET study of the bridged *exo* reaction pathway through TS-BX shows that the process takes place along six SSDs, as can be seen in Figure 1. In the SSD-I domain the system shows the presence of two disynaptic basins V(C4,C5) and V'(C4,C5) between C4 and C5 atoms, thus evidencing the double bond linking between these two atoms at the nitrone Z-1 reactant, initially with a total population of 3.38 |e|. Two disynaptic basins V(N2,C3) and V'(N2,C3) have been found between N2 and C3 atoms, their total population being 3.90 |e| initially, as expected for a double N2–C3 bond. A disynaptic V(O1,N2) basin with 1.47 |e| for an O1–N2 single bond, and two monosynaptic basins V(O1) and V'(O1) associated to O1 oxygen lone pairs and integrating a total of 5.93 |e| have also been found (the whole set of basin populations at the initial and final point of each one of the SSDs found are collected in Table S2, together with the corresponding IRC coordinates values and the catastrophe types).

At the turning point between SSD-I and SSD-II, the two basins V(N2,C3) and V'(N2,C3) merge into one with a population of 3.83|e|, illustrating the transformation of the double bond into a single one. This topological change corresponds to a Cusp (C) catastrophe. The reduction in the V(N2,C3) basin population starts at the SSD-III, with the simultaneous creation of the two new monosynaptic V(C3) and V(N2) basins (Fold-type

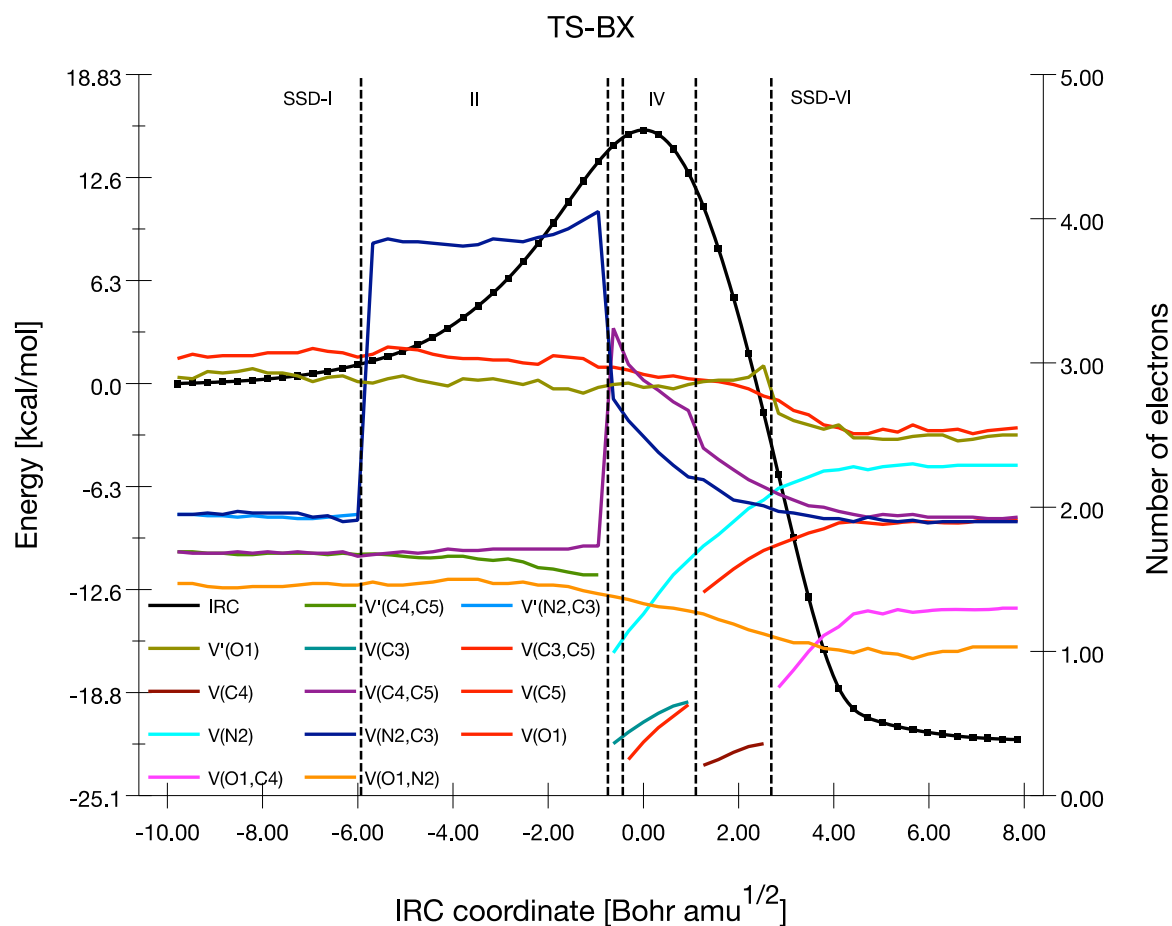


FIGURE 1 Relative energy (black line with dots, kcal/mol) along the IRC path associated with TS-BX as a function of its coordinate value (in Bohr amu^{1/2}). The endpoint of IRC along the reverse direction has been taken as the reference energy. Evolution of the population (in electrons) of selected basins along the IRC. Dashed vertical lines indicate the frontiers between the SSDs found. IRC, intrinsic reaction coordinate; SSD, structural stability domain

catastrophe, F) with 0.36 and 0.99|e|, respectively, as populations. Furthermore, a C catastrophe takes place in the same domain with the merging of the two V(C4,C5) and V'(C4,C5) basins belonging to the double bond C4=C5 to give a single V(C4,C5) basin integrating 3.24 |e|.

In the SSD-IV domain, the reduction of the V(C4,C5) basin population begins and generates the appearance of an F catastrophe with the creation of the new monosynaptic V(C5) basin with 0.25 |e|, which, together with the V(C3) monosynaptic basin, will be responsible for the formation of the V(C3,C5) disynaptic basin (see Figure 2). At the end of this domain, the populations of V(C3) and V(N2) reach 0.63 and 1.63 |e|, respectively. At the beginning of the SSD-V domain, the two monosynaptic basins V(C3) and V(C5), created in the previous domains SSD-III and IV, merge together by means of a C catastrophe to form the V(C3,C5) disynaptic basin holding 1.41 |e|, thus describing the first main topological change (formation of the C3–C5 sigma bond). Another F catastrophe also appears in this domain: the creation of the monosynaptic V(C4) basin with 0.21 |e|.

The formation of the V(O1,C4) basin is the last topological change, appearing in the SSD-VI domain and accounting for the O1–C4 bond formation by means of another C-type catastrophe. At the beginning of SSD-VI, the V(O1,C4) basin has a total of 0.75 electrons that are mainly taken from the disappearing V(C4) basin, 0.36 |e|, and also from the V(O1) basin, whose population diminishes by 0.33 |e|.

3.2 | BET analysis of the fused exo channel

We have also explored the BET along the fused exo reaction pathway through TS-FX. This analysis reveals that in this case the IRC can be divided into seven domains, as can be seen in Figure 3.

As before, the SSD-I domain displays the Z-1 nitrene reactant topology (see Figure 4). The transition between the SSD-I and SSD-II domains takes place by means of a C catastrophe that is due to the transformation of the two V(N2,C3) and V'(N2,C3) basins into one with a total population of 3.9 |e| (Figure 3, Table S3). Afterward, in SSD-III, the same topological change takes place involving the basins V(C4,C5) and V'(C4,C5).

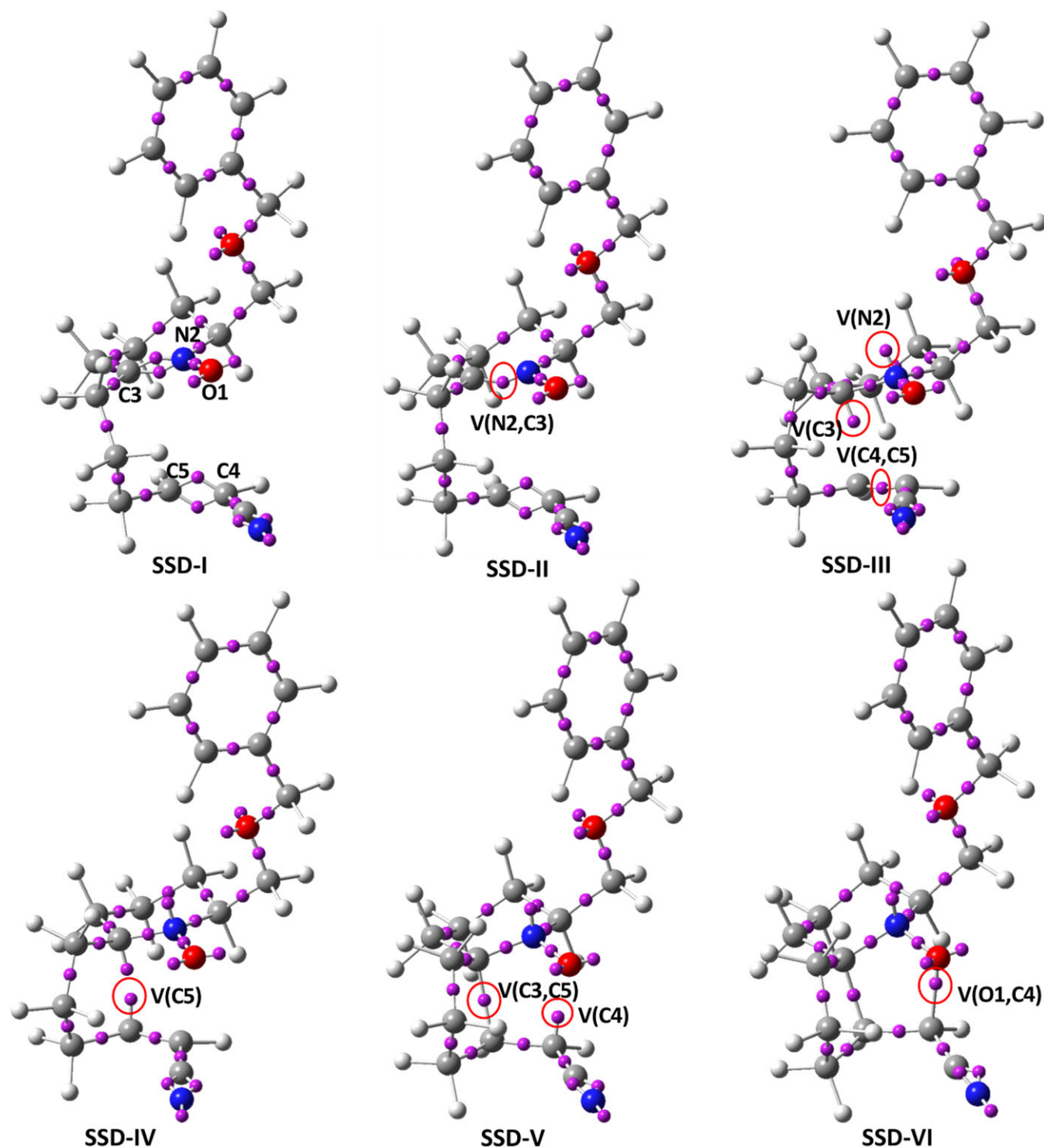


FIGURE 2 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with TS-BX. Gray, blue, and red spheres represent the C, N, and O core basins, respectively, while violet spheres are mono- or disynaptic basins and white spheres depict the hydrogenated basins. The red ellipse has been used to highlight the topological changes encountered. SSD, structural stability domain

On the other hand, the SSD-IV and SSD-V domains are characterized by the creation of the V(N2) and V(C4) monosynaptic basins, respectively, reflecting the appearance of the lone pair on the nitrogen atom N2 and a pseudo radical center around the C4 atom. At the end of SSD-V, the populations of these two basins reach 1.65 |e| for V(N2) and 0.63 |e| for V(C4). At the beginning of SSD-VI, two F catastrophes can be sensed, consisting in the appearance of the monosynaptic V(C3) basin as well as the appearance of the disynaptic V(O1,C5), with populations of

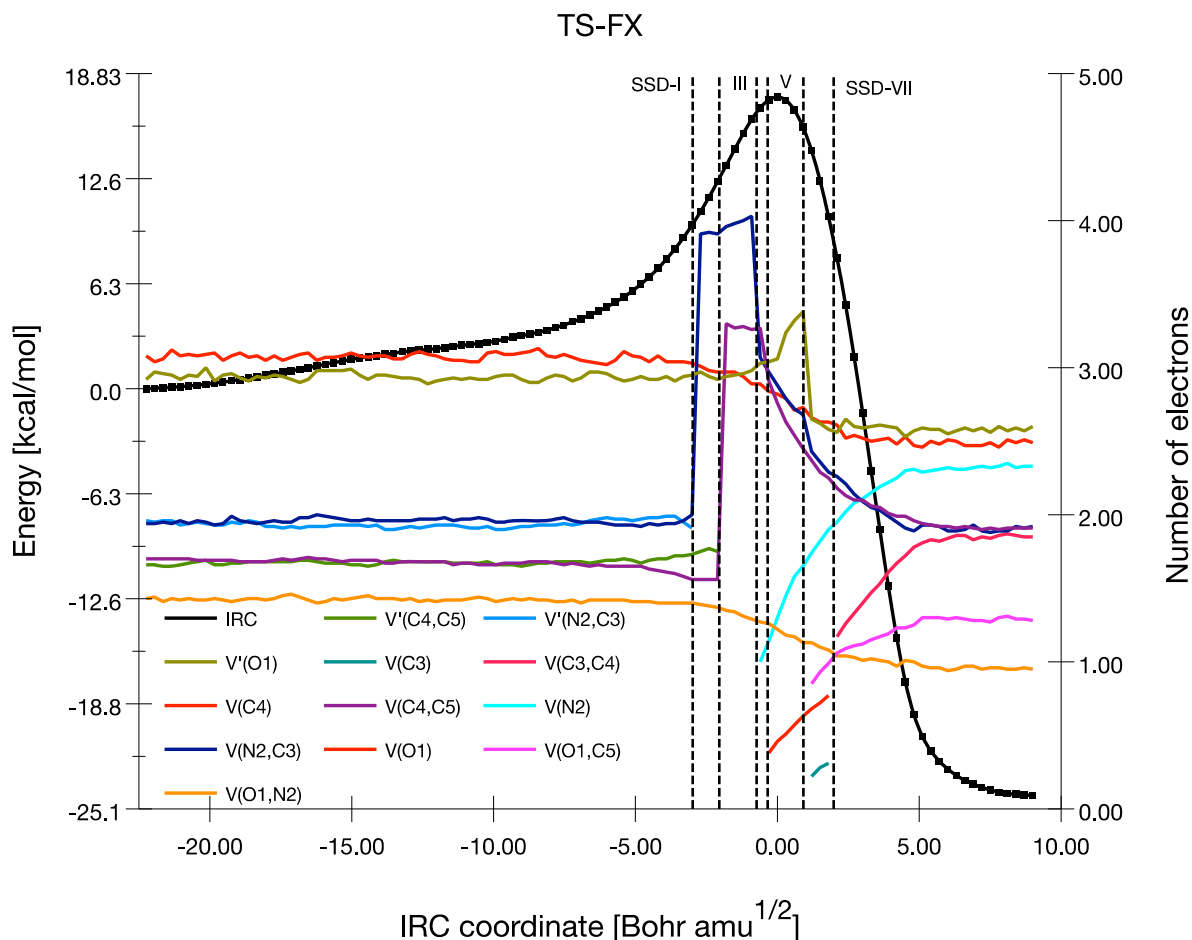


FIGURE 3 Relative energy (black line with dots, kcal/mol) along the IRC path associated with TS-FX as a function of its coordinate value (in Bohr $\text{amu}^{1/2}$). The end point of IRC along the reverse direction has been taken as the reference energy. Evolution of the population (in electrons) of selected basins along the IRC. Dashed vertical lines indicate the frontiers between the SSDs found. SSD, structural stability domain

0.23 |e| and 0.85 |e|, respectively, illustrating the first significant topological change, which corresponds to the formation of the O1–C5 bond. The population of this V(O1,C5) basin comes from the reduction in populations of the V'(O1), V(O1), and V(C4,C5) basins, which lose 0.69, 0.07, and 0.08|e|, respectively, at the beginning of this domain. It should be noted that at the end of the SSD-VI domain, the populations of the V(C3) and V(C4) monosynaptic basins are quite large and are thus ready to merge with each other in order to form the C3–C4 bond in the last domain.

Once populated, these two V(C3) and V(C4) basins merge at the turning point between SSD-VI and SSD-VII to generate the disynaptic basin V(C3,C4) in a C catastrophe, illustrating the last topological change and the C3–C4 bond formation. The population of this basin V(C3,C4) is 1.17 |e| at the beginning but reaches a value of 1.85 |e| at the last point in the domain.

It is also worth noting the different order in which the C–C and O–C bonds are formed depending on the process: for the 6,5,5-adduct (CaB) formation through the bridged *exo* path via the TS-BX, the C3–C5 bond is formed prior to the O1–C4 bond, while for the 6,6,5-adduct (CaF) formation through the fused *exo* path via TS-FX, the inverse order was found. In both cases these bond formations take place after the TS has been passed, in the two last domains found throughout the process.

3.3 | BET analysis of the endo channels

We have also explored the *endo* channels: the bridged *endo* path through TS-BN as well as the fused *endo* process via TS-FN, for the intramolecular [3 + 2] cycloaddition reaction of the cyclic nitrene E-1. In so doing, the following observations were obtained:

For the regioisomeric channel through TS-BN, the reaction process is subdivided into eight domains of structural stability (Figure 5).

Figure 6 below illustrates the order of appearance and disappearance of the different mono- and disynaptic basins along the bridged *endo* reactive channel through TS-BN. Compared with the results obtained for the other bridged pathway, via TS-BX, small differences in the timing of the

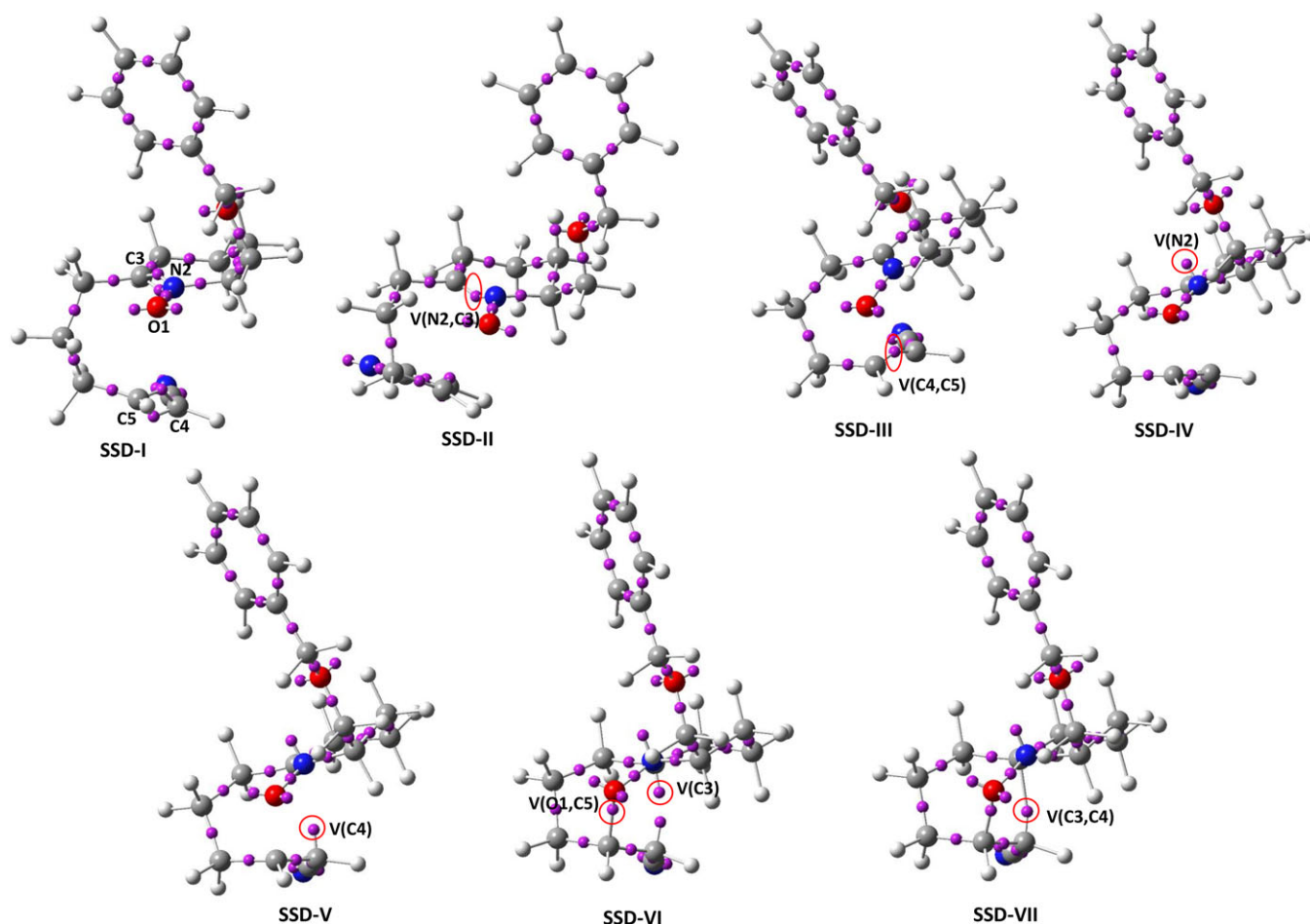


FIGURE 4 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with TS-FX. SSD, structural stability domain

catastrophes taking place can be observed: on the one hand, the merging of the two disynaptic basins between C4 and C5 now takes place in the catastrophe between SSD-II and SSD-III, while the appearance of the monosynaptic basins V(C3) and V(N2) occurs at the turning point between SSD-III and SSD-IV. These three topological changes took place at the same time in the previous TS-BX channel. A similar observation can be made with respect to the formation of the disynaptic V(C3-C5) basin and the appearance of the monosynaptic V(C4) basin: these two changes now take place at different moments. The first one occurs at the turning point between SSD-V and SSD-VI, while the second happens at the catastrophe between SSD-VI and SSD-VII. Despite these differences, the V(C3,C5) and V(O1,C4) disynaptic basins reflecting the formation of the C3–C5 and O1–C4 bonds appear in later domains (VI and VIII), well after the TS has been passed, following the same tendency observed for the TS-BX case. The basin populations together with the IRC coordinate values as well as the catastrophe types have been collected in Table S4.

For the other regioisomeric *endo* channel via TS-FN, eight SSDs have also been found along the IRC (Figure 7 and Table S5). The first domains, SSD-I, II, and III, account for the same topology as in the preceding case (compare Figures 6 and 8). After that, the topological changes differ: now the order of appearance of the monosynaptic basins is V(N2), then V(C4), and finally V(C3), and the last two topological changes correspond to the formation of the O1–C5 and C3–C4 bonds. If the two fused channels (through TS-FN or TS-FX) are compared, the same trends are found, and only a small difference can be sensed, concerning the simultaneous appearances of V(C3) and V(O1,C5) taking place at the turning point between SSD-V and SSD-VI in the TS-FX case, while in the TS-FN path they take place consecutively. As before, it should be noted that the bond formations take place well after the TS has been passed, in late domains along the IRC.

3.4 | Evaluation of the synchronicity along the reaction channel for the intramolecular [3 + 2] cycloaddition of cyclic nitrones

The concerted/nonconcerted process and synchronicity are fundamental concepts of chemical reactivity used to define the nature of the reaction mechanism of a given reaction. These concepts allow us to establish a temporal relationship between the chemical bond formation/breaking

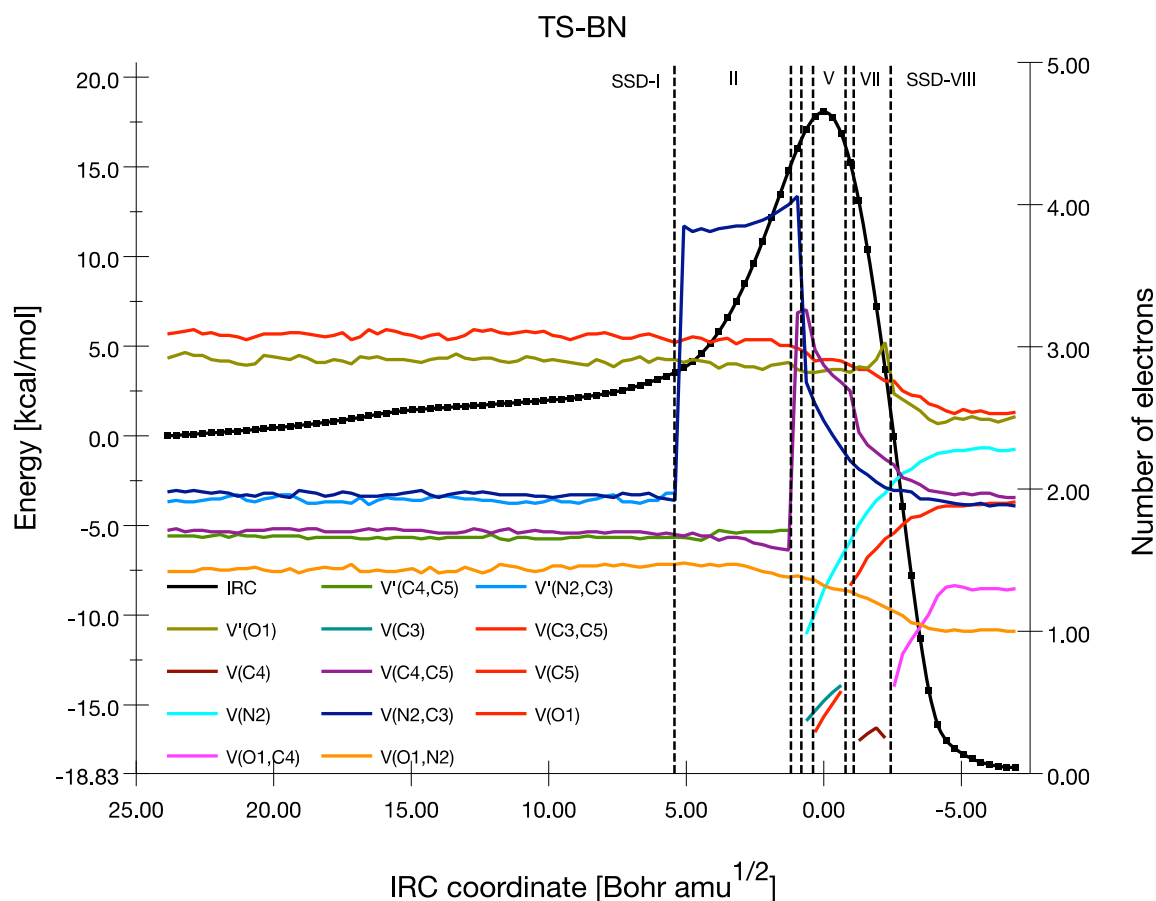


FIGURE 5 Relative energy (black line with dots, kcal/mol) along the IRC path associated with TS-BN as a function of its coordinate value (in Bohr amu^{1/2}). The endpoint of IRC along the reverse direction has been taken as the reference energy. Evolution of the population (in electrons) of selected basins along the IRC. Dashed vertical lines indicate the frontiers between the SSDs found. IRC, intrinsic reaction coordinate, SSD, structural stability domain

processes along the reaction path. If these processes occur simultaneously, then the mechanism is defined as being synchronous and concerted, but if they occur at different times (one after another), the mechanism will be asynchronous.

A relationship between these temporal concepts and spatial quantities can be found by analyzing SSDs. To test the validity of this relationship, and using the position of changes between the different SSDs as an indicator of the synchronicity of a particular process, we defined^[32] the following equations to be used for a minimum of three SSDs. The synchronicity, S_y , can be calculated by the following Equation (1):

$$S_y = 1 - \frac{2}{n(n-1)(S_f - S_0)} \sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n (S_j - S_i)$$

where n , S_f , and S_0 are the number of SSDs minus one, the final IRC value, and the initial one, respectively, and the different values of S_j and S_i are the IRC values where the change between SSDs appear. The minimum value of S_y will be a function of n and can be obtained by Equation (2):

$$S_y^{\min} = 1 - \frac{2 \left(\sum_{i=1}^n (n-i) - \sum_{i=1}^{\frac{n}{2}} (n-2i) \right)}{n(n-1)}$$

Finally the absolute synchronicity, S_y^{abs} , can be calculated through Equation (3) given by:

$$S_y^{\text{abs}} = \frac{S_y - S_y^{\min}}{1 - S_y^{\min}}$$

Table 1 contains the calculated values of the absolute synchronicities (S_y^{abs}), and the number of domains found for the four reaction pathways.

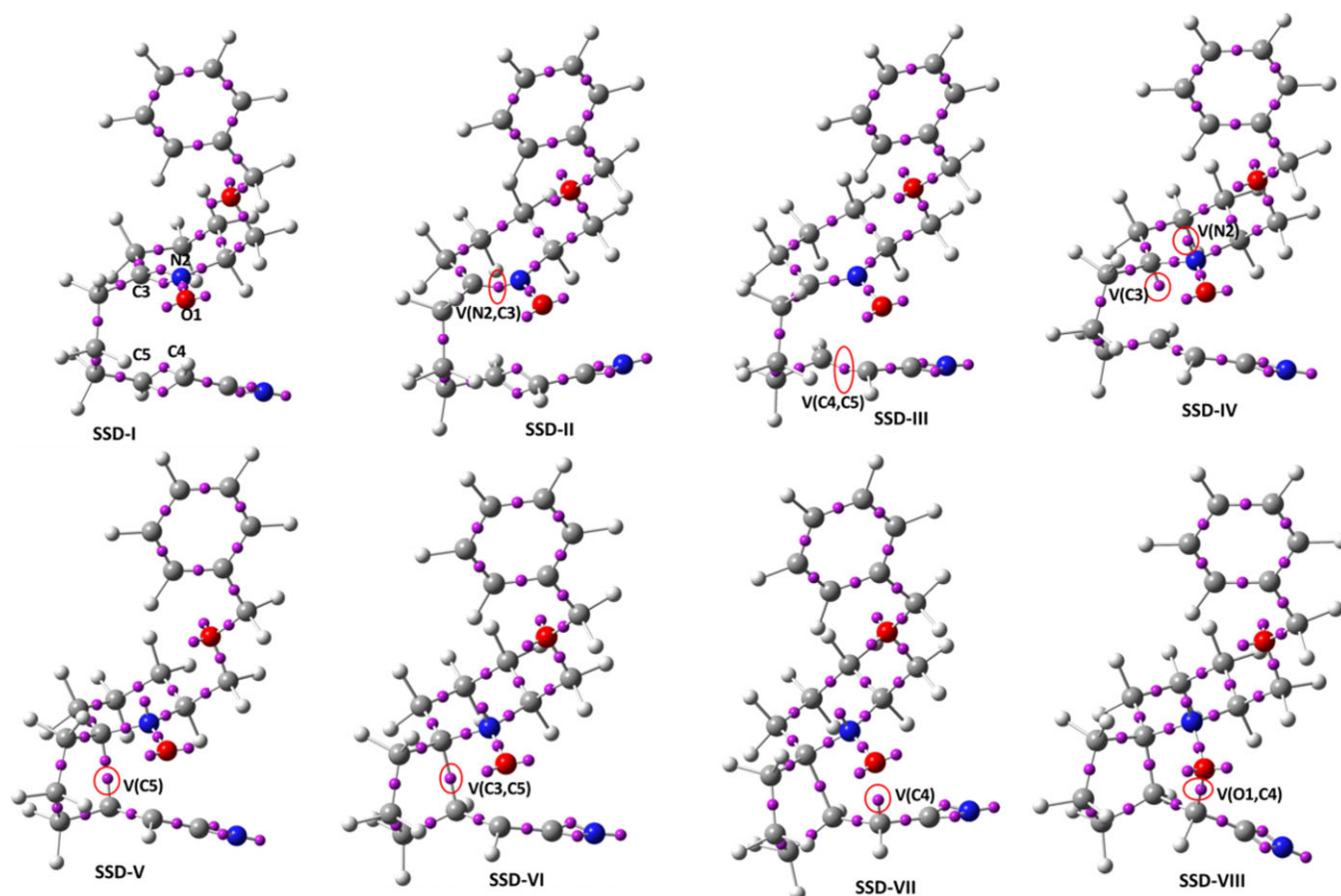


FIGURE 6 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with TS-BN. SSD, structural stability domain

For the bridged *exo* channel through TS-BX, the IRC extends from -9.787 to 7.863 $\text{amu}^{1/2}$ Bohr. The SSD changes appear from left to right at the following IRC values, taken as the average between the last IRC value of one domain and the first IRC value of the next domain: -5.843 , -0.789 , -0.473 , 1.103 , and 2.683 $\text{amu}^{1/2}$ Bohr. From these values, the calculated values of S_y and S_y^{abs} are 0.785 and 0.642 , respectively. The maximum value of absolute synchronicity, S_y^{abs} , is 1 and the calculated value is 64.2% of this maximum, implying that these topological changes take place in a rather asynchronous manner. This is due to the early merging of the two $V(\text{N}2, \text{C}3)$ and $V(\text{N}2, \text{C}3)$ basins, which in the other four paths studied take place later on, closer to the other topological changes. If this early change is neglected, values of 0.887 and 0.830 for S_y and S_y^{abs} , respectively, would be found. On the other hand, the transition state TS-BX is found about halfway along the IRC (55.45%) with an intermediate character between reagents and products.

For the channel via TS-FX, the TS is located at 71.19% along the IRC, with a more product-like nature. The IRC extends from -22.245 to 9.003 $\text{amu}^{1/2}$ Bohr and the SSD changes appear at -2.858 , -1.956 , -0.752 , -0.451 , 1.053 , and 1.955 $\text{amu}^{1/2}$ Bohr. In this case, the calculated values for S_y and S_y^{abs} are 0.929 and 0.881 , respectively, and thus a far more synchronous process is described.

For the paths associated to TS-BN and TS-FN, the absolute synchronicities are 0.843 and 0.895 , respectively, while the synchronicities are 0.911 and 0.940 . Both are highly synchronous processes, like the TS-FX process. The TS-BN has an absolute synchronicity around 20% larger than TS-BX, while the TS-FN has an absolute synchronicity around 1.4% larger than TS-FX. Like TS-BX, the two *endo* TSs have a product-like nature.

3.5 | Electron flows and curly arrows

The data reported in Figures 1, 3, 5, and 7, and in Tables S2-S5, can be used to describe and depict the electron flows. Looking at these figures, it can be observed that the basin populations scarcely change along SSD-I, so that the electronic redistribution begins once the merging between the $V(\text{N}2, \text{C}3)$ and $V(\text{N}2, \text{C}3)$ basins has taken place. The variation in the population of the basins along SSD-II is minimal, and it is from the turning point between SSD-II and SSD-III that the electron flows gain importance.

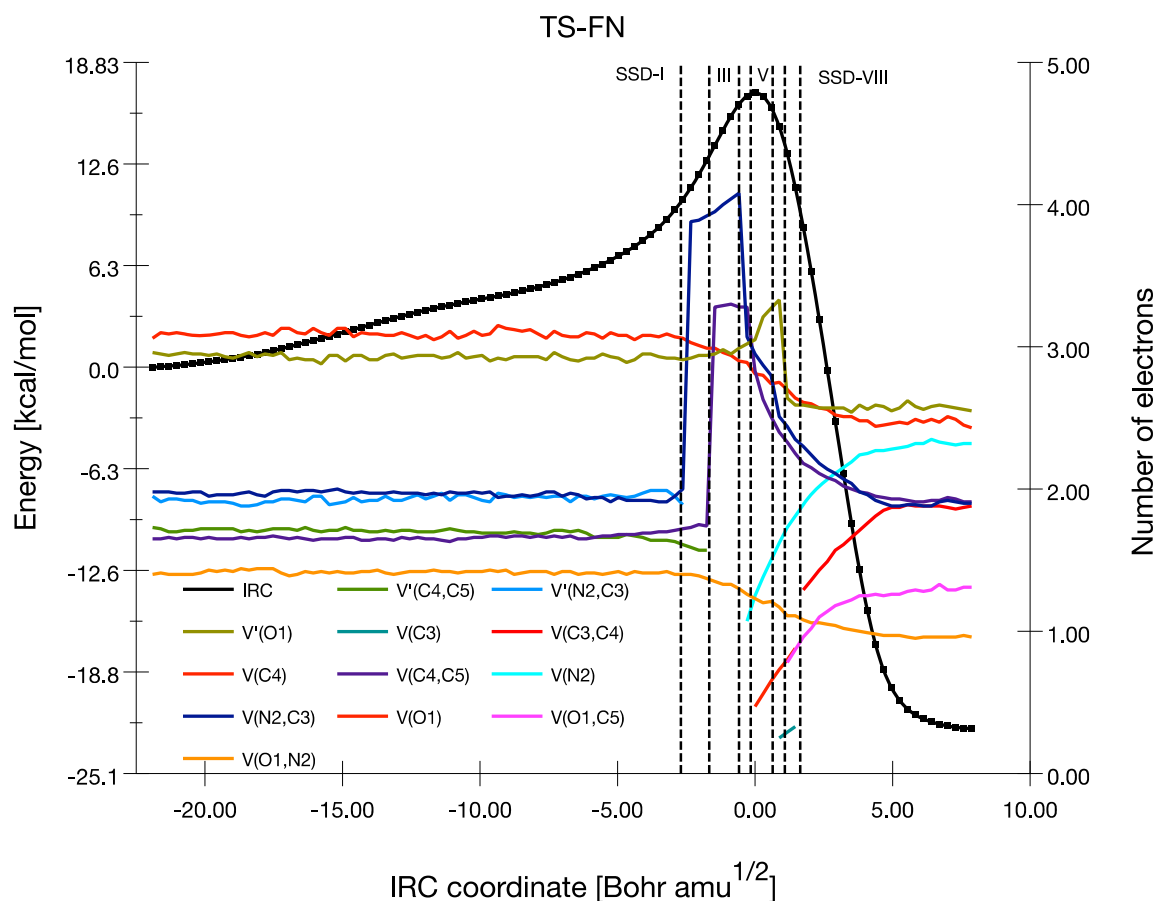


FIGURE 7 Relative energy (black line with dots, kcal/mol) along the IRC path associated with TS-FN as a function of its coordinate value (in Bohr amu^{1/2}). The endpoint of IRC along the reverse direction has been taken as the reference energy. Evolution of the population (in electrons) of selected basins along the IRC. Dashed vertical lines indicate the frontiers between the SSDs found. SSD, structural stability domain

In the bridged *exo* case, through TS-BX, the population of both the V(N2) and V(C3) monosynaptic basins appearing at the turning point between SSD-II and SSD-III (a total of 1.35 |e|) comes mainly from the V(N2,C3) basin, which loses 1.12 |e| at this turning point. A second electronic flow can be sensed at the turning point between SSD-III and SSD-IV when the V(C5) appears with 0.25 |e| taken mainly from V(C4,C5); along the SSD-IV domain the three monosynaptic basins continue to be populated from the same sources. Once the V(C3) and V(C5) basins acquire a relatively important population, they collapse into V(C3,C5), and in this way the C3–C5 sigma bond is formed. At the same time, a monosynaptic V(C4) basin appears, taking its population from V(C4,C5). The last change consists in the formation of V(O1,C4), the population being taken from the V(C4) basin that disappears and from V(O1), whose population decreases at the turning point between SSD-V and SSD-VI. To sum up, the electron flows leading from Z-1 to CaB *exo* can be divided into four stages, as depicted using curly arrows in Figure 9A: (a) depopulation of V(N2,C3), giving rise to monosynaptic basins on N2 and on C3; (b) depopulation of V(C4,C5), with the creation of a monosynaptic basin on C5; (c) formation of the C3–C5 sigma bond from the C5 and C3 monosynaptic basins and creation of a C4 monosynaptic basin by depopulating the C4–C5 bond; and (d) formation of the O1–C4 sigma bond from the C4 and O1 monosynaptic basins.

In the bridged *endo* case, from E-1 to CaB *endo*, the description is essentially the same, with the only difference being that there are five instead of four stages. As indicated in Figure 9B, stages 1) and 2) are the same, and in the third stage only the formation of the C3–C5 sigma bond from the C5 and C3 monosynaptic basins takes place; then in a fourth stage the creation of a C4 monosynaptic basin by depopulating the C4–C5 bond occurs; and the final stage consists in the formation of the O1–C4 sigma bond from the C4 and O1 monosynaptic basins.

In the fused *exo* case, through TS-FX, to reach CaF *exo*, the V(N2,C3) depopulates in a first stage to create only a monosynaptic basin on N2 with 1.00 |e|. In a second step, the V(C4) basin is created taking its population, 0.38 |e|, from the V(C4,C5) disynaptic basin. The third stage consists in several simultaneous electron flows: on the one hand, the V(C3) monosynaptic basin is created with 0.23 |e| mainly from V(N2,C3) while the O1–C5 bond is formed by the appearance of the V(O1,C5) disynaptic basin that takes its initial population, 0.85 |e|, from V'(O1), V(O1) and V(C4,C5). The fourth and final stage consists in the formation of the C3–C4 bond, the newly formed V(C3,C4) disynaptic basin taking its population from the disappearing V(C3) and V(C4) basins. All these flows are represented by curly arrows in Figure 9C.

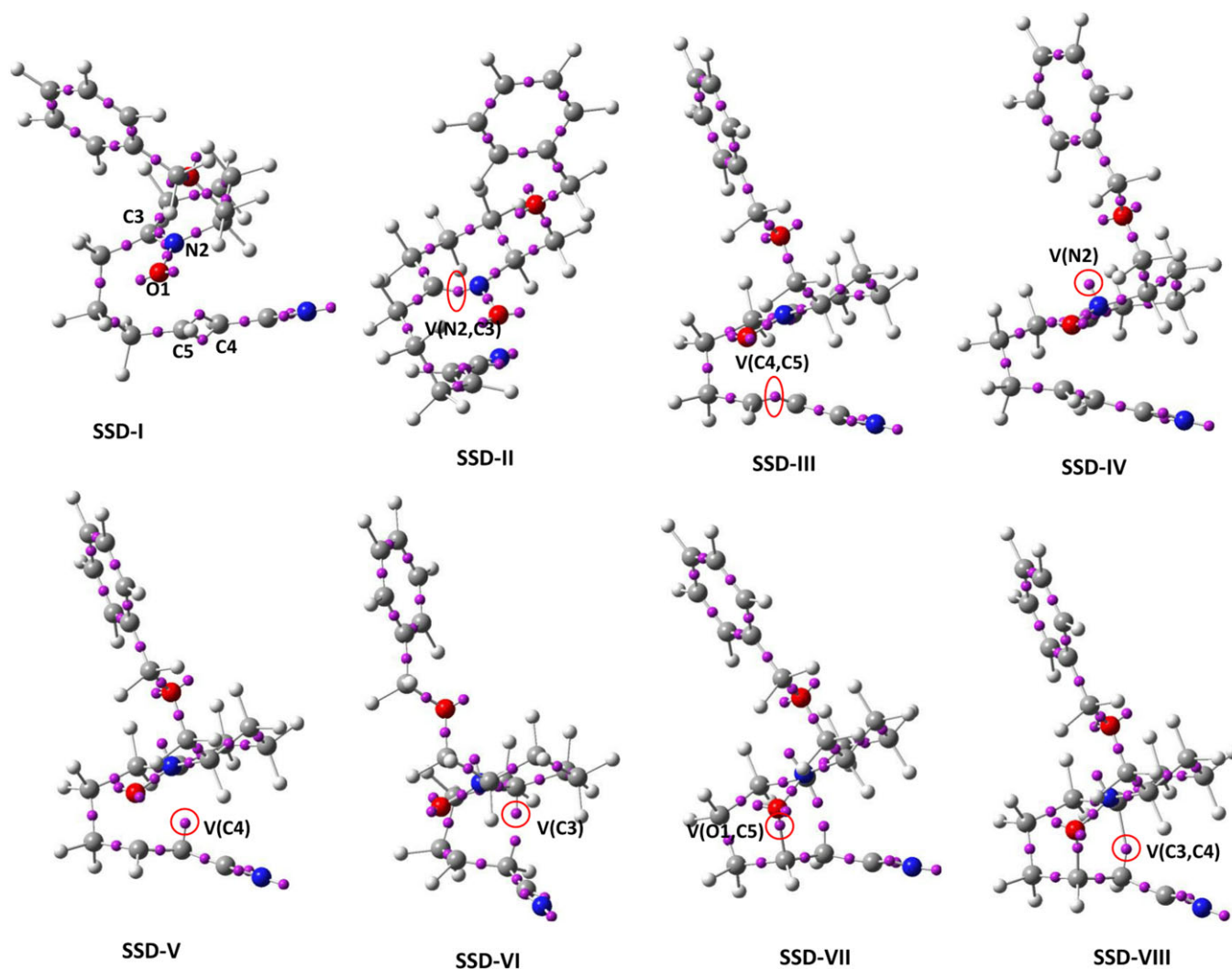


FIGURE 8 ELF attractor positions for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with TS-FN. SSD, structural stability domain

TABLE 1 Percentage of TS location along the IRC (%IRC), number of domains found (N), absolute synchronicities (S_v^{abs}), and order in which the monosynaptic and disynaptic basins appear along the different reaction pathways

	TS-BX	TS-FX	TS-BN	TS-FN
%IRC	55.45	71.19	77.40	73.57
N	6	7	8	8
S_v^{abs}	0.642	0.881	0.843	0.895
Order	Merg; V(C3) + V(N2) + Merg*; V(C5); V(C3,C5) + V(C4); V(O1,C4)	Merg; Merg*; V(N2); V(C4); V(O1,C5) + V(C3); V(C3,C4)	Merg; Merg*; V(N2) + (V(C3); V(C5); V(C3,C5); V(C4); V(O1,C4)	Merg; Merg*; V(N2); V(C4); V(C3); V(O1,C5); V(C3,C4)

Note: "Merg" stands for the merging of the basins describing the double bond N2=C3, while "Merg*" refers to the merging of the basins describing the formally double C4=C5 bond.

Finally, in the fused *endo* case, via TS-FN, to attain CaF *endo*, the same description of the electron flows as in the TS-FX case can be performed, with only one difference, because there are five instead of four stages due to the fact that the formation of the V(C3) monosynaptic basin takes place before formation of the O1—C5 bond, as can be seen schematically in Figure 9D.

It is worth noting that in all four cases, the population of the V(O1,N2) disynaptic basin experiences a diminution of around 0.5 |e| throughout the processes. This diminution mainly coincides with the growth of the V(N2) population, thus reflecting the conversion of the initial N—O nitrene bond into a single and scarcely populated N—O bond with a lone pair on N2 and two lone pairs on O1, and without the formal charge separation.

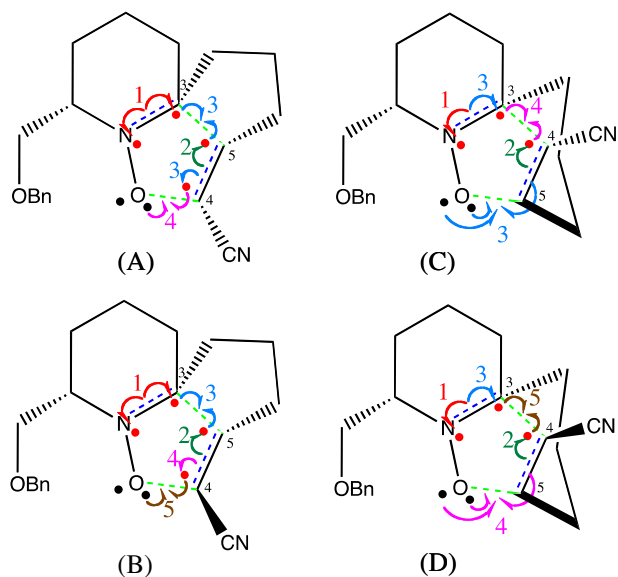


FIGURE 9 Flow of the electrons along the four reaction paths (A) through TS-BX, (B) through TS-BN, (C) through TS-FX, and (D) through TS-FN. Blue dashed lines represent disynaptic basins that disappear, green dashed lines stand for disynaptic basins appearing, and red dots for monosynaptic basins appearing, or appearing and disappearing, throughout the processes. Black dots stand for monosynaptic basins on the oxygen atom. Small black numbers refer to the numbering of the atoms, while large colored numbers indicate the order in which the different stages of the electron flows take place (see the text)

4 | CONCLUSIONS

From the molecular physical chemist's viewpoint, the most interesting aspects of a chemical reaction are its reaction rates, the underlying reaction mechanisms, the nature of the events related to the breaking/forming of chemical bonds, and the transformation of formally double to simple bonds or vice versa. In addition, understanding the electronic fluxes throughout this chemical process provides new insights into the factors controlling the associated energetic barriers. We believe that an analysis of BET, as described here, nowadays offers a strong tool to address these research directions. In addition, it allows curly arrows to be retrieved and visualized in order to describe the reaction mechanisms. We have applied this methodology to the cycloaddition reaction of cyclic nitrones, characterizing a sequence of steps that represent simple chemical events. By using BET we have obtained a great deal of fundamental knowledge, providing a better understanding on how the flow of electron density throughout the reaction progress takes place in the intramolecular [3 + 2] cycloaddition of cyclic nitrones. The main conclusions of the present work can be summarized as follows:

1. The description of the electron flows is slightly different for each of the reaction pathways studied. However, in the four cases, the process begins with the depopulation of the initial C=N double bond to render the corresponding C–N single bond, as well as the appearance of a lone pair on the N atom, and continues with the depopulation of the C=C double bond, which evolves to a single bond.
2. The formation of the sigma bonds, C–C and C–O, takes place once the transition state has been overcome. The C–C bond formation precedes the O–C bond formation event along the bridged pathways, while along the fused paths the O–C bond formation process occurs first.
3. Curly arrow representations reflecting the timing of the electron flows to describe the reaction mechanism for the cycloaddition reaction of cyclic nitrones are obtained from the BET results.
4. This description includes the formation of transient “lone pairs” on some C atoms, described with monosynaptic V(C) basins, which disappear when the final C–C and O–C bonds are formed, thus revealing the intimate mechanism of the electron motions responsible for the formation of sigma bonds along the reaction pathway.

While this method has proven its value, it also has its limitations, such as the use of the IRC method to follow the reaction progress, which does not take into account anharmonicity and dynamic effects. This would require a significant number of calculations with a corresponding expenditure of computational time and resources, mainly caused by the need to compute nonadiabatic couplings. In particular, this problem is exacerbated if anharmonicity is to be included in the model, because numerical derivatives for each of the numerous nonadiabatic coupling matrix elements must then be evaluated, and the number of such derivatives increases with the number of atoms in the molecule. Therefore, this approach is only feasible for the smallest systems. Nevertheless, the advantages that would be obtained from this alternative formulation would certainly improve the usability of the method and extend its applicability to larger systems. We will therefore pursue this possibility in future work.

ACKNOWLEDGMENTS

Authors wish to thank the Consortium des Équipements de Calcul Intensif (CÉCI) and the Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI). Adjieufack thanks the University of Namur, Belgium, for his UNamur-CERUNA PhD Mobility Fellowship. Authors gratefully acknowledge financial

support from the FNRS-FRFC (Conventions 2.4.617.07.F and 2.5020.11) and from the University of Namur. Andrés, Oliva, and Safont thank the Universitat Jaume I for UJI-B2016-25 research project as well as the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad for research project CTQ2015-65207-P.

ORCID

Abel I. Adjieufack  <https://orcid.org/0000-0001-8769-6036>

Ibrahim Mbouombouo Ndassa  <https://orcid.org/0000-0003-0714-4982>

Vicent S. Safont  <https://orcid.org/0000-0003-2709-4230>

REFERENCES

- [1] S. Alvarez, R. Hoffmann, C. Mealli, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8358.
- [2] S. Shaik, H. S. Rzepa, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3020.
- [3] S. Shaik, H. S. Rzepa, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3094.
- [4] R. F. W. Bader, T. T. Nguyen-Dang, Y. Tal, *Rep. Prog. Phys.* **1981**, *44*, 893.
- [5] G. Frenking, A. Krapp, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 15.
- [6] M. Fugel, J. Beckmann, D. Jayatilaka, G. V. Gibbs, S. Grabowsky, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6248.
- [7] P. W. Ayers, S. Fias, F. Heidar-Zadeh, *Comput. Theor. Chem.* **2018**, *1142*, 83.
- [8] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- [9] P. L. Ayers, R. J. Boyd, P. Bultinck, M. Caffarel, R. Carbó-Dorca, M. Causá, J. Cioslowski, J. Contreras-García, D. L. Cooper, P. Coppens, C. Gatti, S. Grabowsky, P. Lazzeretti, P. Macchi, A. M. Pendás, P. L. A. Popelier, K. Ruedenberg, H. Rzepa, A. Savin, A. Sax, E. W. H. Schwarz, S. Shahbazian, B. Silvi, M. Solà, V. Tsirelson, *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1053*, 2.
- [10] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, U.K **1990**.
- [11] P. L. A. Popelier, E. A. G. BrÉmond, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2542.
- [12] X. Krokidis, S. Noury, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A.* **1997**, *101*, 7277.
- [13] D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- [14] R. Thom, *Structural stability and morphogenesis, an outline of a general theory of models*, Addison-Wesley, Reading, Massachusetts **1975**.
- [15] I. Viciano, P. Gonzalez-Navarrete, J. Andrés, S. Martí, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 1470.
- [16] J. Andrés, L. Gracia, P. González-Navarrete, V. S. Safont, *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1053*, 17.
- [17] P. González-Navarrete, J. Andrés, S. Berski, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2500.
- [18] V. Polo, J. Andres, R. Castillo, S. Berski, B. Silvi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *10*, 5165.
- [19] J. Andrés, P. González-Navarrete, V. S. Safont, *Int. J. Quantum Chem.* **2015**, *119*, 1239.
- [20] A. Moyano, M. A. Pericas, F. Serratosa, E. Valentí, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5532.
- [21] P. Vidossich, G. Ujaque, A. Lledós, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1979.
- [22] P. Vidossich, A. Lledós, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11145.
- [23] Y. Wu, S. Izquierdo, P. Vidossich, A. Lledós, A. Shafir, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7152.
- [24] P. Vidossich, A. Lledós, *Chem. Texts* **2017**, *3*, 17.
- [25] G. Knizia, *J. Chem. Theor. Comput.* **2013**, *9*, 4834.
- [26] J. E. M. N. Klein, B. Miehlich, M. S. Holzwarth, M. Bauer, M. Milek, M. M. Khusniyarov, G. Knizia, H.-J. Werner, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1790.
- [27] J. E. M. N. Klein, B. Miehlich, M. S. Holzwarth, M. Bauer, M. Milek, M. M. Khusniyarov, G. Knizia, H.-J. Werner, B. Plietker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 1820.
- [28] G. Knizia, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1.
- [29] R. Ponc, *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, e3706.
- [30] L. Salem, *Nouv. J. Chim.* **1978**, *2*, 559.
- [31] Y. Liu, P. Kilby, T. J. Frankcombe, T. W. Schmidt, *Nature Communications* **2018**, *9*, 1436.
- [32] A. I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, I. Patouossa, J. Ketcha Mbadcam, V. S. Safont, M. Oliva, J. Andrés, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 18288.
- [33] A. I. Adjieufack, V. Liégeois, I. Ndassa Mbouombouo, J. Ketcha Mbadcam, B. Champagne, *J. Phys. Chem. A.* **2018**, *122*, 7472.
- [34] V. S. Safont, P. González-Navarrete, M. Oliva, J. Andrés, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 32358.
- [35] P. González-Navarrete, J. Andrés, V. S. Safont, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 535.
- [36] J. Andrés, P. González-Navarrete, V. S. Safont, B. Silvi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 29031.
- [37] J. Andrés, S. Berski, B. Silvi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8183.
- [38] A. Darù, D. Roca-López, T. Tejero, P. Merino, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 673.
- [39] M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, L. R. Domingo, *RSC Advances* **2015**, *5*, 58464.
- [40] M. Ríos-Gutiérrez, A. Darù, T. Tejero, L. R. Domingo, P. Merino, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1618.
- [41] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2182.
- [42] P. Merino, T. Tejero, I. Delso, R. Matute, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3364.
- [43] P. Merino, M. A. Chiacchio, L. Legnani, I. Delso, T. Tejero, *Org. Chem. Frontiers* **2017**, *4*, 1541.
- [44] A. J. Hodges, J. P. Adams, A. D. Bond, A. B. Holmes, N. J. Press, S. D. Roughley, J. H. Ryan, S. Saubern, C. J. Smith, M. D. Turnbull, A. F. Newton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8963.
- [45] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, A. I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, C. Nana Nouhou, J. Ketcha Mbadcam, *Chemistry Select* **2018**, *3*, 5412.

- [46] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908.
- [47] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, *Gaussian16, revision A.03*, Gaussian Inc, Wallingford, CT **2016**.
- [48] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York **1986**.
- [49] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [50] a) C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523. b) C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.
- [51] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- [52] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView, version 3*, Semichem Inc, Shawnee Mission, KS **2009**.
- [53] V. Liégeois, DrawProfile. UNamur. www.unamur.be/drawprofile **2018**.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Adjieufack AI, Mbah Bake M, Ketcha Mbadcam J, et al. How effectively bonding evolution theory retrieves and visualizes curly arrows: The cycloaddition reaction of cyclic nitrones. *Int J Quantum Chem.* 2019;e25985. <https://doi.org/10.1002/qua.25985>

Electro, Physical & Theoretical Chemistry

Molecular Electron Density Theory Study of *Fused* Regioselectivity in the Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Cyclic NitronesLuis R. Domingo,^{*,[a]} Mar Ríos-Gutiérrez,^[a] Abel I. Adjieufack,^[b] Ibrahim M. Ndassa,^{*,[c]} Cyrille N. Nouhou,^[b] and Joseph K. Mbadcam^[b]

The intramolecular [3 + 2] cycloaddition (IM32CA) reactions of cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7 have been studied within the Molecular Electron Density Theory at the MPWB1K/6-31G(d) computational level. For these IM32CA reactions, which take place through a one-step mechanism, two regioisomeric reaction paths associated with the formation of the 6,6,5-ring *fused* and 6,5,5-ring *bridged* isoxazolidines have been considered. Analysis of the relative Gibbs free energies indicates that under thermodynamic control, these IM32CA reactions are completely regioselective, stereoselective and stereospecific, cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7 yielding the *fused* isoxazolidines 8

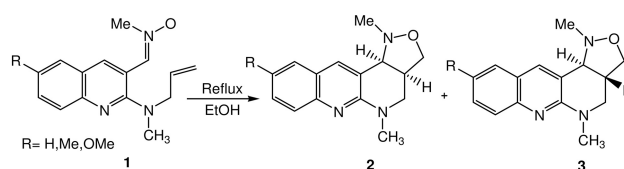
and 9, respectively, as the only product, in complete agreement with the experimental outcomes. The low electrophilic character of nitrones *Z*-7 and *E*-7 together with the strain caused by the chain along these intramolecular processes are responsible for the high activation energies found in these IM32CA reactions. An ELF topological analysis of the asynchronous TSs associated with the IM32CA reaction of cyclic nitrone *Z*-7 indicates that along the more favourable *fused* reaction path, the IM32CA reaction begins with the formation of the C–O single bond involving the most nucleophilic and electrophilic centers of the molecule.

Introduction

Inspired by Nature's creations, organic chemists have developed several methods and strategies for the synthesis of chemical compounds. In the 1960's, Huisgen generalised [3 + 2] cycloaddition (32CA) reactions, which are among the most powerful and versatile methods for the construction of five-membered heterocyclic compounds in a highly regio- and stereoselective manner.^[1–2] 32CA reactions are bimolecular in nature and involve the 1,3-addition of an ethylene derivative to a three-atom-component (TAC), leading to the formation of five-membered heterocycles, which are versatile intermediates for the synthesis of natural products as well as biologically and medically active compounds.^[3] The 32CA reaction of nitrones with alkenes is the most common method for the synthesis of isoxazolidines, which, due to the presence of a labile N–O bond, can easily be converted into 1,3-aminoalcohols,^[4] aminoacids^[5] and into intermediates in the synthesis of alkaloids.^[6]

The interest in synthetic and theoretical studies of intramolecular 32CA (IM32CA) reactions has increased considerably

in the last decades owing to their potential applications.^[7] In 2011, Majumder experimentally reported a highly stereoselective IM32CA reaction of nitrone-alkene 1, obtained from a 2-(*N*-allylmethyl)amino-3-formylquinoline derivative, which afforded two isomers of tetrahydroisoxazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*b*]quinolones,^[8] 2 (*cis*) and 3 (*trans*), possessing diverse biological activities such as antidepressant and antimalarial properties, in 59 and 8% yields, respectively (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of isomers 2 (*cis*) and 3 (*trans*) of tetrahydroisoxazolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-*b*]quinolones from the 2-(*N*-allylmethyl)amino-3-formylquinoline derivative 1.

Chafaa et al. theoretically analysed the regio- and stereoselectivity of the IM32CA reaction of nitrone-alkene 4 derived from 2-(allylthio)benzaldehyde, using the MPWB1K/6-31G(d,p) level of theory (see Scheme 2).^[9] The analysis of the activation energies through *fused* and *bridged* reaction paths indicated that the *fused/endo* is the more favourable reaction path.^[9]

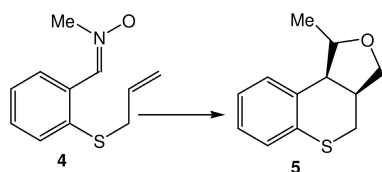
In 2012, Hodges et al. reported that by heating bicyclic isoxazolidine 6, which was an inseparable 9:1 mixture of *Z/E* isomers, in a sealed tube at 190 °C in toluene, the 6,6,5-ring *fused* isoxazolidines 8 and 9 were obtained in 89% yield and

[a] Prof. L. R. Domingo, Dr. Mar Ríos-Gutiérrez
Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Dr. Moliner 50,
46100 Burjassot, Valencia, Spain
E-mail: domingo@utopia.uv.es

[b] A. I. Adjieufack, C. N. Nouhou, Prof. J. K. Mbadcam
Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Faculty of Science, Uni-
versity of Yaoundé I, P.O. Box 812 Yaoundé, Cameroon

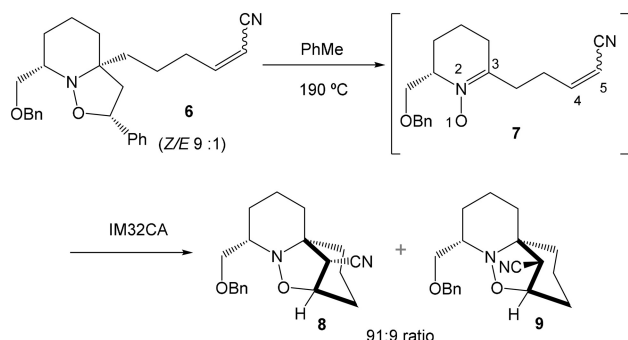
[c] Prof. I. M. Ndassa
Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of
Yaoundé I, P. O. Box 47 Yaoundé, Cameroon
E-mail: indassa@yahoo.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under
<https://doi.org/10.1002/slct.201800224>



Scheme 2. Synthesis of tricyclic isoxazolidines from nitron-alkene **4**.

with a 91:9 ratio (see Scheme 3).^[10] The major isoxazolidine **8** was obtained by an IM32CA reaction of cyclic nitron **Z-7**,



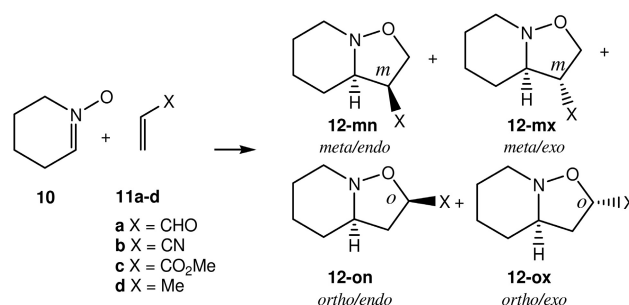
Scheme 3. Domino reaction of bicyclic isoxazolidines **6**.

generated by a retro 32CA reaction of bicyclic isoxazolidine **Z-6**. The 6,6,5-ring fused isoxazolidine **8** comes from the *exo* approach of the conjugated C4-C5 double bond of **Z-7** to the nitron framework, while the minor 6,6,5-ring fused isoxazolidine **9** comes from an *endo* approach of the conjugated C4-C5 double bond of isomeric nitron **E-7**. The 6,5,5-ring bridged isoxazolidines were not formed.^[10] The authors suggested that “the stereochemical integrity of the double bond of the dipolarophile is conserved during the cycloaddition - reversion”, thus excluding any *E/Z* isomerisation along these domino reactions.^[10]

Recent Molecular Electron Density Theory (MEDT)^[11] studies devoted to 32CA reactions have allowed establishing a very good correlation between the electronic structure of the simplest TACs and their reactivity toward ethylene.^[12–14] Thus, depending on the electronic structure of the TAC, non-polar 32CA reactions have been classified into *pseudodiradical*-type (*pdr*-type),^[12] *pseudoradical*-type (*pmr*-type),^[13] *carbenoid*-type (*cb*-type)^[14] and *zwitterionic*-type (*zw*-type)^[12] reactions. The reactivity trend decreases in the following order: *pseudodiradical* > *pseudoradical* ≈ *carbenoid* > *zwitterionic*. Thus, while carbonyl ylides, which are *pseudodiradical* TACs, participate in non-polar 32CA reactions with a very low activation energy, nitrones, which are *zwitterionic* TACs, demand the electrophilic activation of the ethylene in order to facilitate the reaction.^[13] It is worth mentioning that the term “zwitterionic” used in this classification does not refer to a dipolar electronic structure of the TAC, but to the specific bonding pattern (without

considering the charges) of the principal octet resonance Lewis structure represented by Huisgen for “1,3-dipoles”.^[15]

Very recently, Domingo et al. reported a MEDT study of the reactivity and the regio- and stereoselectivity in the 32CA reactions of cyclic nitron **10** with a series of ethylenes **11** of increased electrophilicity,^[15] experimentally studied by Ali et al.^[16] (see Scheme 4). That MEDT study showed that the *zw*-



Scheme 4. *Zw*-type 32CA reactions of cyclic nitron **10** with the series of ethylene derivatives **11a-d**.

type 32CA reaction of cyclic nitron **10** with electrophilic acrolein **11a** is *meta/endo* selective, yielding mainly isoxazolidine **12-mn**, while that involving nucleophilic propene **11d** is *ortho/exo* selective, yielding mainly isoxazolidine **12-ox**, in complete agreement with the data reported by Ali et al.^[16] The increase of the electrophilic character of the ethylene derivative **11** does not only enhance the *meta/endo* selectivity, but also the reaction rate of these *zw*-type 32CA reactions by increasing the polar character of the reaction.^[15]

Interestingly, that MEDT study emphasised that the DFT functionals such as the B3LYP, the MPWB1K, and the M06-2X were not able to account for the *ortho/exo* selectivity experimentally observed by Ali et al. in the 32CA reactions involving weak electrophilic ethylenes such as acrylonitrile **11b** (X=CN) or methyl acrylate **11c** (X=CO₂Me).^[16] In those cases, the poor electron-withdrawing character of the ethylene substituent did not permit the change of the *ortho/exo* regioselectivity experimentally observed in low-polar processes.^[15]

Our aim in the present research paper is to perform an MEDT study of the IM32CA reactions of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** yielding the stereoisomeric 6,6,5-ring fused isoxazolidines **8** and **9**, experimentally reported by Hodges et al.,^[10] in order to understand the activation energies, and the regio- and stereoselectivities experimentally observed. To this end, the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **6** were studied (see Scheme 3).

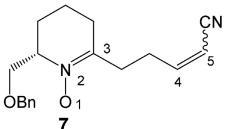
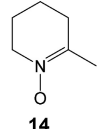
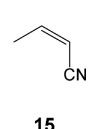
Results and discussion

The present MEDT study has been divided into three sections: (i) in the first section, an analysis of the CDFT reactivity indices at the ground state (GS) of the reagents involved in the 32CA reactions under study is carried out; (ii) in the second section, the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** are

studied; and finally, (iv) in the third section, an ELF topological analysis of the TSs involved in the IM32CA reaction of cyclic nitrone **Z-7** is performed.

Analysis of the CDFT reactivity indices

Numerous studies devoted to Diels-Alder and 32CA reactions have shown that the analysis of the reactivity indices defined within Conceptual DFT (CDFT)^[17,18] is a powerful tool to understand the reactivity in polar cycloaddition reactions. The feasibility of *zw*-type 32CA reactions depends on their polar nature, i.e. the nucleophilic character of the TAC and the electrophilic character of the ethylene derivative, or *vice versa*.^[19] Consequently, the analysis of the CDFT reactivity indices at the GS of the reagents allows characterising their reactivity in *zw*-type 32CA reactions. The global indices, namely, the electronic chemical potential, μ , chemical hardness, η , electrophilicity, ω , and nucleophilicity, N , at the GS of cyclic nitrones **Z-7**, **E-7** and **14**, and α,β -unsaturated nitrile **15** are given in Table 1.

Table 1. MPWB1K/6-311G(d) electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω) and global nucleophilicity (N), in eV, of cyclic nitrones Z-7 , E-7 and 14 , and α,β -unsaturated nitrile 15 .				
			μ	η
15	E-7	Z-7	14	15
			ω	N

The electronic chemical potential^[20,21] μ of cyclic nitrone **14**, $\mu = -2.89$ eV, is higher than that of substituted ethylene **15**, $\mu = -4.55$ eV, suggesting that along a polar 32CA reaction, the global electron density transfer (GEDT)^[22] will flux from cyclic nitrone **14** towards ethylene **15** (see Supplementary Material).

The electrophilicity ω index^[23] of cyclic nitrone **14** is 0.54 eV, being classified as a marginal electrophile within the electrophilicity scale,^[24] while its nucleophilicity N index^[25] is 3.91 eV, being classified as a strong nucleophile within the nucleophilicity scale.^[26] On the other hand, the electrophilicity ω index of α,β -unsaturated nitrile **15** is 1.23 eV, being classified as a strong electrophile, while its nucleophilicity N index is 1.72 eV, being classified as a moderate nucleophile. Note that the electrophilicity ω index of nitrile **15** is slightly lower than that of acrylonitrile **11 b**, $\omega = 1.43$ eV, as a consequence of the electron-releasing character of the methyl group present in **15**. Consequently, cyclic nitrone **14** and nitrile **15** will participate as a good nucleophile and as a good electrophile, respectively, in a polar *zw*-type 32CA reaction.

The electrophilicity ω indices of nitrones **Z-7** and **E-7** are 0.94 and 0.99 eV, respectively, being on the borderline of strong

electrophiles. On the other hand, the nucleophilicity N indices of nitrones **Z-7** and **E-7** are 3.64 and 3.45 eV, being classified as strong nucleophiles. The electrophilicity ω index of nitrone **Z-7** is 0.29 eV lower than that of nitrile **15**, while its nucleophilicity N index is close to that of cyclic nitrone **14**.

By approaching non-symmetric electrophilic/nucleophilic pairs along a polar process, the most favourable reactive channel is that associated with the initial two-center interaction between the most electrophilic center of the electrophile and the most nucleophilic center of the nucleophile. Recently, Domingo proposed the electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions,^[27] derived from the changes of spin electron-density reached via the GEDT process from the nucleophile to the electrophile, as a powerful tool to study the local reactivity in polar and ionic processes. Accordingly, the electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** were analysed in order to characterise the most electrophilic and nucleophilic centers of these species involved in the IM32CA reactions (see Table 2).

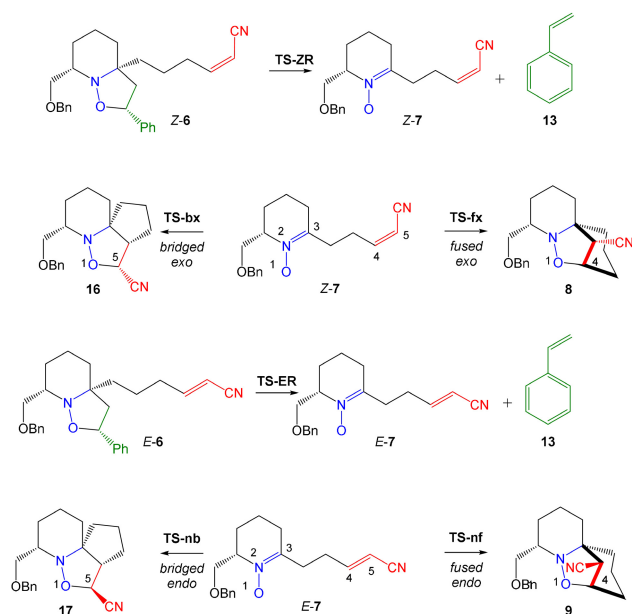
Table 2. Electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions, respectively, of nitrones Z-7 and E-7 .				
center	Z-7		E-7	
	P_k^+	P_k^-	P_k^+	P_k^-
O1	0.04	0.73	0.04	0.73
N2	0.10	-0.04	0.13	-0.03
C3	0.08	0.27	0.12	0.26
C4	0.38	0.00	0.34	0.00
C5	0.15	0.00	0.14	0.00

Analysis of the electrophilic P_k^+ Parr functions at the reactive sites of nitrones **Z-7** and **E-7** indicates that the β -conjugated C4 carbon is the most electrophilic center of these species, having a P_k^+ value of 0.38 (**Z-7**) and 0.34 (**E-7**). On the other hand, analysis of the nucleophilic P_k^- Parr functions at the reactive sites of these nitrones indicates that the nitrone O1 oxygen, with a P_k^- value of 0.73, is the most nucleophilic center of these species. Note that the nitrone O1 oxygen atom is three times more nucleophilically activated than the nitrone C3 carbon. Therefore, it is predictable that the most favourable nucleophilic/electrophilic interaction along the *zw*-type IM32CA reactions of nitrones **Z-7** and **E-7** will take place between the O1 oxygen atom, i.e. the most nucleophilic center of these nitrones, and the β -conjugated C4 carbon, i.e. the most electrophilic center of **Z-7** and **E-7**.

Study of the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**.

Conversion of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** into tricyclic isoxazolidines **8** and **9** are domino processes that comprise two consecutive reactions: (i) a retro 32CA reaction of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**, yielding cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** plus styrene **13**; and (ii) an IM32CA reaction of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7**, affording the final *fused* isoxazolidines **8** and **9**,

respectively (see Scheme 3). For the IM32CA reactions of cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7, two regioisomeric reaction paths are possible, the 6,6,5-ring *fused* and the 6,5,5-ring *bridged* ones (see Scheme 5). These regioisomeric reaction paths are associ-



Scheme 5. Domino reactions of bicyclic isoxazolidines *Z*-6 and *E*-6.

ated with the formation of the O1-C4, the *fused* or *meta* reaction path, and O1-C5, the *bridged* or *ortho* reaction path, single bonds. Conversely, only one stereoisomeric reaction path is feasible for each nitrone *Z*-7 and *E*-7 due to conformational restrictions imposed by the chain. They are the *exo* approach mode of the nitrile substituent with respect to the nitron framework in the reaction of nitrone *Z*-7, and the *endo* approach mode in the reaction of nitrone *E*-7. A search for stationary points along these domino processes allowed locating and characterising the reagents and intermediates, *Z*-6, *E*-6, *Z*-7, *E*-7 and styrene 13, the TSs, **TS-ER**, **TS-ZR**, **TS-fx**, **TS-fn**, **TS-bx** and **TS-bn**, and the corresponding tricyclic isoxazolidines, **8**, **9**, **16** and **17**. Consequently, analysis of the stationary points found along the two reactions involved in these domino processes indicates that they take place through a one-step mechanism. Total and relative energies of the stationary points involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines *Z*-6 and *E*-6 are given in Table 3.

The first step of these domino reactions is a retro 32CA reaction of bicyclic isoxazolidines *Z*-6 and *E*-6 yielding cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7 plus styrene 13, respectively. The activation energies associated with these reactions via **TS-ZR** or **TS-ER** are very high, 45.9 and 47.0 kcal·mol⁻¹, respectively, while formation of cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7 plus styrene 13 is endothermic by 28.3 and 27.2 kcal·mol⁻¹, respectively. The activation energies associated with the two competitive regioisomeric reaction paths of the two IM32CA reactions from cyclic nitrones *Z*-14 and *E*-14 are 14.9 (**TS-fx**) and 16.7 (**TS-bx**),

Table 3. MPWB1K/6-311G(d) total (*E*, in a.u.) and relative^a (ΔE , in kcal·mol⁻¹) energies, in gas phase and in toluene, for the species involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines *Z*-6 and *E*-6.

	Gas phase		Toluene	
	<i>E</i>	ΔE^a	<i>E</i>	ΔE^a
<i>Z</i> -6	-1307.595952	0.0	-1307.603865	0.0
TS-ZR	-1307.522834	45.9	-1307.530680	45.9
<i>Z</i> -7 + 13	-1307.550915	28.3	-1307.561887	26.3
13	-309.533733		-309.535742	
<i>Z</i> -7	-998.017182	0.0	-998.026145	0.0
TS-fx	-997.993470	14.9	-998.000830	15.9
TS-bx	-997.990501	16.7	-997.998403	17.4
8	-998.060854	-27.4	-998.066918	-25.6
16	-998.050575	-21.0	-998.056818	-19.2
<i>E</i> -6	-1307.595866	0.0	-1307.603825	0.0
TS-ER	-1307.520926	47.0	-1307.529533	46.6
<i>E</i> -7 + 13	-1307.552458	27.2	-1307.563284	25.4
13	-309.533733		-309.535742	
<i>E</i> -7	-998.018725	0.0	-998.027542	0.0
TS-fn	-997.994401	15.3	-998.001690	16.2
TS-bn	-997.992972	16.2	-998.000101	17.2
9	-998.058948	-25.2	-998.064881	-23.4
17	-998.052062	-20.9	-998.058382	-19.4

(a) Relative to *Z*/*E*-6 or *Z*/*E*-7.

and 15.3 (**TS-fn**) and 16.2 (**TS-bn**) kcal·mol⁻¹; formation of the corresponding isoxazolidine is exothermic by 27.4 (**8**) and 21.0 (**16**), and 25.2 (**9**) and 20.9 (**17**) kcal·mol⁻¹.

Some appealing conclusions can be drawn from these energy results: (i) the activation energies associated with the first retro 32CA reaction of bicyclic isoxazolidines *Z*-6 and *E*-6 are higher than those associated with the subsequent IM32CA reactions; consequently, once cyclic nitrones *Z*-7 and *E*-7 are formed, the subsequent IM32CA reactions take place quickly; (ii) kinetically, these IM32CA reactions display low regioselectivity, as the *bridged* **TS-bx** and **TS-bn** are 1.8 and 0.9 kcal·mol⁻¹ higher in energy than the *fused* **TS-fx** and **TS-fn**, respectively; (iii) the activation energy associated with the more favourable *fused* reaction path via **TS-fx** is 7.0 kcal·mol⁻¹ higher than that associated with the more favourable *meta* regioisomeric *exo* reaction path of the intermolecular 32CA reaction of cyclic nitrone 14 with nitrile 15 via **TS-m** (see Supplementary Material). The weaker nucleophilic and electrophilic character of nitrones *Z*-7 and *E*-7 than those of cyclic nitrone 14 and nitrile 15 (see Table 1), together with the strain developed by the chain along the intramolecular processes are responsible for the high activation energies found in these IM32CA reactions; (iv) the cyclic *fused* isoxazolidines **8** and **9** are 6.4 and 3.5 kcal·mol⁻¹ thermodynamically more stable than the *bridged* isoxazolidines **16** and **17**, respectively, as a consequence of the higher strain associated with the 6,5,5-tricyclic system than that of the 6,6,5 one; and finally, (v) under thermodynamic control, these IM32CA reactions are completely regioselective, stereoselective and stereospecific to yield nitrone *Z*-7, the *fused/exo* isoxazolidine **8**, exclusively, and nitrone *E*-7, the *fused/endo* isoxazolidine **9**, exclusively.

Solvent effects of toluene practically do not modify the activation energies of the retro 32CA reaction of bicyclic

isoxazolidines **Z-6** and **E-6**, and increase the activation energies of the IM32CA reactions by ca. 1.0 kcal·mol⁻¹. On the other hand, solvent effects of toluene decrease the exothermic character of the retro 32CA reaction of **Z-6** and **E-6**, and decrease the exothermic character of the IM32CA reactions by ca. 2 kcal·mol⁻¹. These results are a consequence of a slightly higher solvation of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** than of the other species (see Table 3).^[28] In spite of this, the inclusion of the solvent effects of toluene does not produce any remarkable change, neither in reactivity nor in selectivity.

Values of enthalpies, entropies and Gibbs free energies and the relative ones of the stationary points involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** are gathered in Table 4. The activation enthalpies associated with

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Z-6	-1306.984229	0.0	249.8	0.0	-1307.168522	0.0
TS-ZR	-1306.914530	43.7	253.2	3.4	-1307.101317	42.2
Z-7 + 13	-1306.948409	22.5	301.5	51.7	-1307.170839	-1.5
13	-309.382271		98.1		-309.454646	
Z-7	-997.566138	0.0	203.4	0.0	-997.716193	0.0
TS-fx	-997.542682	14.7	188.9	-14.5	-997.682058	21.4
TS-bx	-997.540403	16.1	188.8	-14.5	-997.679736	22.9
8	-997.604204	-23.9	190.9	-12.5	-997.745052	-18.1
16	-997.594786	-18.0	193.5	-9.9	-997.737543	-13.4
E-6	-1306.984556	0.0	253.9	0.0	-1307.171917	0.0
TS-ER	-1306.913465	44.6	256.1	2.2	-1307.102432	43.6
E-14 + 13	-1306.948274	22.8	307.4	53.5	-1307.175082	-2.0
E-7	-997.566003	0.0	209.3	0.0	-997.720436	0.0
TS-fn	-997.542002	15.1	196.6	-12.7	-997.687044	21.0
TS-bn	-997.540756	15.8	196.1	-13.2	-997.685436	22.0
9	-997.602411	-22.8	191.2	-18.1	-997.743522	-14.5
17	-997.596321	-19.0	192.9	-16.4	-997.738627	-11.4

(a) Relative to **Z/E-6** or **Z/E-7**.

the retro 32CA reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** are 43.7 (**TS-ZR**) and 42.2 (**TS-ER**) kcal·mol⁻¹; formation of cyclic

nitrones **7** plus styrene **13** is endothermic by 22.5 (**Z-7**) and 22.8 (**E-7**) kcal·mol⁻¹. The activation enthalpies associated with the two regioisomeric pathways of the two IM32CA reactions are 14.7 (**TS-fx**) and 16.1 (**TS-bx**), and 15.1 (**TS-fn**) and 15.8 (**TS-bn**) kcal·mol⁻¹; formation of the corresponding isoxazolidine is exothermic by 23.9 (**8**) and 18.0 (**16**), and 22.8 (**9**) and 19.0 (**17**) kcal·mol⁻¹. In these domino processes, while the activation entropies of the retro 32CA reactions of bicyclic isoxazolidines **6** are 3.4 (**TS-ZR**) and 2.2 (**TS-ER**) kcal·mol⁻¹K⁻¹, those associated with the intramolecular process fluctuate from -12.5 to -14.5 kcal·mol⁻¹K⁻¹. Consequently, while the activation Gibbs free energies for the retro 32CA reactions decrease to 42.2 (**TS-ZR**) and 43.6 (**TS-ER**) kcal·mol⁻¹, those associated with the intramolecular process increase by ca. 6–7 kcal·mol⁻¹. A more drastic effect is observed with the inclusion of the entropies in the reaction Gibbs free energies associated with the formation of the intermediates and products. While the strong increase of the reaction entropy associated with the formation of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** plus styrene **13** makes the first step exergonic at the reaction temperature, -1.5 (**Z-7**) and -2.0 (**E-7**) kcal·mol⁻¹, the exergonic character of the IM32CA reactions decreases by ca. 6 kcal·mol⁻¹. In spite of the unfavourable reaction entropy, the four IM32CA reactions remain exergonic between 11.4 and 18.1 kcal·mol⁻¹.

A graphical representation of the MPWB1K/6-311G(d) Gibbs free energy profiles of the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** is given in Figure 1. As can be seen, the computed activation Gibbs free energies for the retro 32CA reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** are higher than those associated with the IM32CA reactions of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7**. Consequently, once nitrones **Z-7** and **E-7** are formed, they quickly experience the subsequent IM32CA reactions, in clear agreement with a cascade process. On the other hand, the activation Gibbs free energies associated with the retro IM32CA reactions of the final isoxazolidines are lower than those associated with the first reaction of these domino processes. Consequently, under the drastic reaction conditions (190 °C), the reaction products of the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**, resulting from a thermodynamic control, will be exclusively the *fused* isoxazolidines **8** and

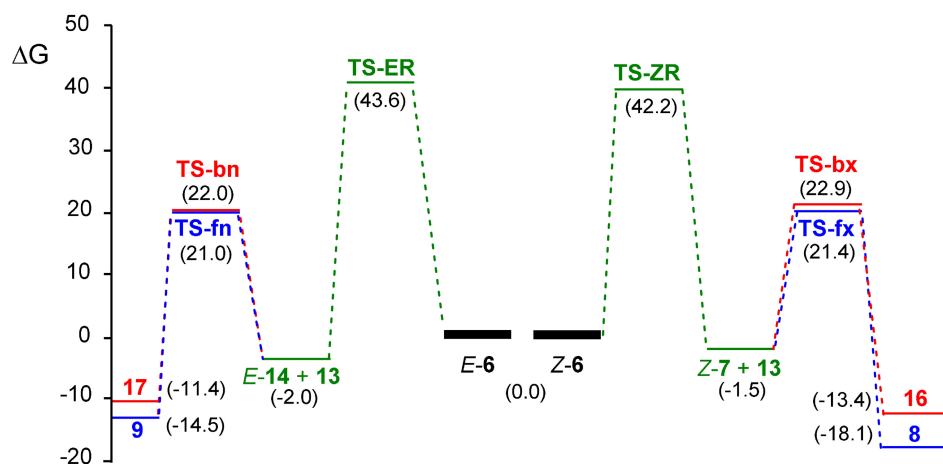


Figure 1. MPWB1K/6-311G(d) Gibbs free energy profiles, in kcal·mol⁻¹, of the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**. Relative Gibbs free energies are given with respect to **Z-6** or **E-6**.

9, respectively, in clear agreement with the experimental outcomes.^[10]

The MPWB1 K/6-311G(d) gas phase optimised geometries of the TSs involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines *Z-7* and *E-7* are displayed in Figure 2. At **TS-ZR** and **TS-**

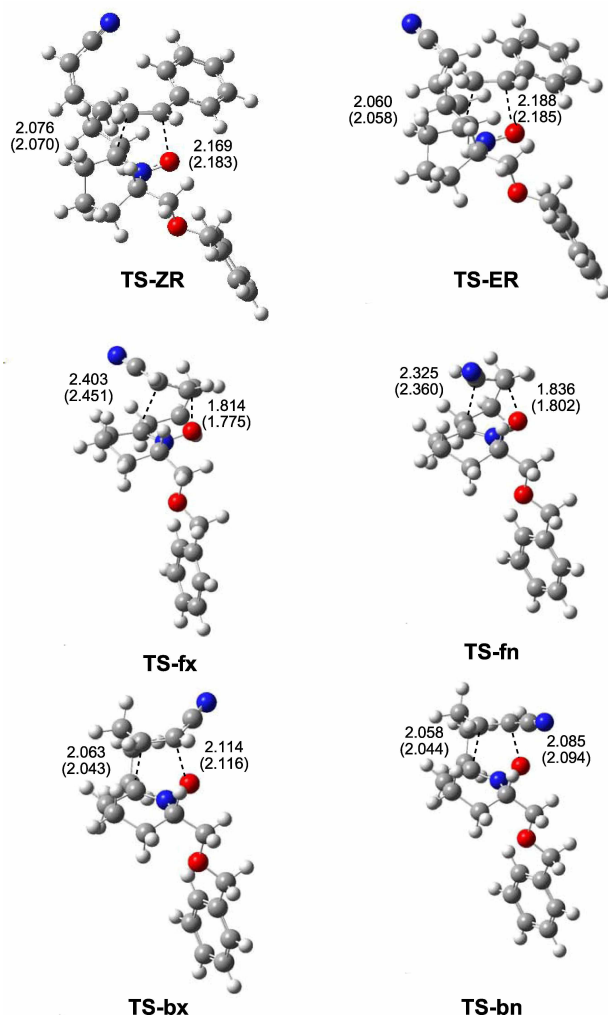


Figure 2. MPWB1K/6-311G(d) gas phase optimised geometries for the regioisomeric TSs involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines *Z-6* and *E-6*. Values in toluene are given in brackets. Distances are given in angstroms, Å.

ER, associated with the retro 32CA reactions of bicyclic isoxazolidines *Z-6* and *E-6*, the lengths of the C–C and C–O breaking bonds are 2.076 and 2.169 Å at **TS-ZR** and 2.060 and 2.188 Å at **TS-ER**, respectively. At the *fused* TSs associated with the IM32CA reactions, the lengths of the C–C and C–O forming bonds are 2.403 and 1.814 Å at **TS-fx**, and 2.325 and 1.836 Å at **TS-fn**, while at the *bridged* TSs, the lengths of the C–C and C–O forming bonds are 2.063 and 2.114 Å at **TS-bx**, and 2.058 and 2.085 Å at **TS-bn**.

Some appealing conclusions can be drawn from these geometrical parameters: (i) considering that formation of the C–C single bond takes place in the range of 2.0 – 1.9 Å,^[22] while

formation of the C–O single bond takes place at ca. 1.8 Å,^[15,29] the C–C and C–O distances at **TS-ZR** and **TS-ER** indicate that the C–O bond breaking is more advanced than the C–C one. Note that both distances at these TSs indicate that the two single bonds are already broken; (ii) in the IM32CA reactions, the more favourable *fused* TSs are more asynchronous than the *bridged* ones; (iii) at the more asynchronous *fused* TSs, the shorter C–O distance corresponds to the two-center interaction between the most nucleophilic center of the nitronone framework, the O1 oxygen, and the most electrophilic center of the acrylonitrile one, the β -conjugated C4 carbon; (iv) in all cases, the shorter distance involves the β -conjugated C4 carbon of the acrylonitrile framework, suggesting that the bond formation asynchronicity is controlled by the electrophilic fragment; and (v) the C–C and C–O distances at the two *fused* TSs are similar to those found at the *exo/meta* TS associated with the intermolecular 32CA reaction, while those at the *bridged* TSs are similar to the corresponding distances at the intermolecular *ortho/exo* TS (see Figure S1 in Supplementary Material).

As shown in Figure 3, inclusion of the solvent effects of toluene in the geometrical optimisation does not substantially modify the lengths of the C–C and C–O forming bonds at the regioisomeric TSs. In toluene, the TSs are slightly more advanced and more asynchronous.

Numerous MEDT studies have shown a very good correlation between the polar character and the feasibility of cycloaddition reactions. Accordingly, the polar nature of these 32CA reactions was evaluated by computing the GEDT at the corresponding TSs. Reactions with GEDT values of 0.0e correspond to non-polar processes, while values higher than 0.2e correspond to polar processes. The MPWB1K/6-311G(d) GEDT, which fluxes from the nitronone framework to the nitrile one, is 0.11e at **TS-fx**, 0.08e at **TS-bx**, 0.09e at **TS-fn** and 0.08e at **TS-bn**, suggesting that this IM32CA reaction has a low polar character. These GEDT values are slightly lower than those computed for the intermolecular 32CA reaction between cyclic nitronone **14** and nitrile **15** because of the weaker electrophilic character of nitronones *Z-7* and *E-7* than that of nitrile **15** (see Table 1 and Supplementary Material).

Topological analysis of the ELF of the TSs involved in the IM32CA of cyclic nitronone *Z-7*

Recent MEDT studies devoted to the reactivity and selectivity in *zw-type* 32CA reactions of nitronones allowed characterising the bonding changes along the most favourable reaction paths associated with this type of cycloaddition reactions.^[15,29] Those studies allowed establishing that while the formation of the new C–C single bonds begins at the short narrow range of 2.0 – 1.9 Å through the C-to-C coupling of two *pseudoradical* carbon centers,^[22] the formation of the new C–O single bonds begins at a shorter distance of ca. 1.8 Å through the donation of non-bonding electron density of the oxygen to the carbon of the ethylene framework.^[15]

In order to achieve a more in-depth understanding of the bonding evolutions at the TSs involved in the IM32CA reaction of nitronone *Z-7*, their electronic structures are characterised

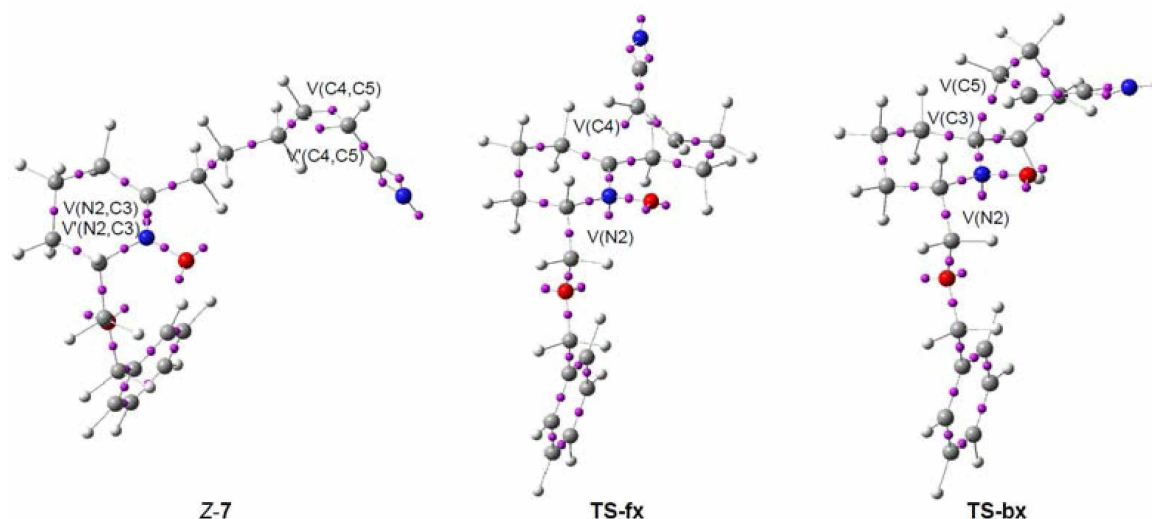


Figure 3. ELF attractor positions for nitrone Z-7, and the TSs TS-fx and TS-bx.

herein by an ELF topological analysis of the electron density distribution. The populations of the most significant valence basins are displayed in Table 5, while the attractor positions of the valence basins are represented in Figure 3.

	Z-7	TS-fx	TS-bx
V(O1,N2)	1.43	1.24	1.34
V(O1)	3.07	3.13	2.96
V'(O1)	2.89	2.83	2.84
V(N2,C3)	1.98	2.90	2.52
V(N2,C3)	1.93		
V(C4,C5)	1.71	2.79	2.90
V'(C4,C5)	1.69		
V(N2)		1.31	1.28
V(C3)			0.51
V(C4)		0.43	
V(C5)			0.36

ELF topological analysis of cyclic nitrone Z-7 shows the presence of one V(O1,C2) disynaptic basin integrating 1.43e and two V(N2,C3) disynaptic basins integrating a total population of 3.91e, associated with the O1-C2 single bond and the N2-C3 double bond of the nitrone framework, and two V(C4,C5) and V'(C4,C5) disynaptic basins, integrating a total population of 3.40e, associated with the C4-C5 double bond of the α,β -unsaturated nitrile framework.

At TS-fx, $d(\text{C3-C4}) = 2.403 \text{ \AA}$ and $d(\text{O1-C5}) = 1.814 \text{ \AA}$, some significant topological changes are observed with respect to nitrone 7. The two pairs of V(N2,C3) and V'(N2,C3) and V(C4,C5) and V'(C4,C5) disynaptic basins present in nitrone 7 have merged in two V(N2,C3) and V(C4,C5) disynaptic basins integrating 2.90e and 2.79e, respectively. These behaviours

account for the depopulation of the N2-C3 and C4-C5 bonding regions, which change along the IM32CA reaction from double bonds to single ones. On the other hand, a new V(N2) monosynaptic basin, related to the N2 nitrogen lone pair present at isoxazolidine 8, has appeared at the nitrone N2 nitrogen with a population of 1.31e. In addition, a V(C4) monosynaptic basin, integrating 0.43e, can be observed at the C4 carbon. This V(C4) monosynaptic basin, which is created at the most electrophilic center of nitrone Z-7, is demanded for the C3-C4 bond formation in a subsequent step of the reaction. The electron density associated with the V(N2) monosynaptic basin, which is also observed in the other regioisomeric TS, comes mainly from the strong depopulation of the N2-C3 bonding region, while the electron density of the V(C4) monosynaptic basin comes from the depopulation of the C4-C5 bonding region.

At TS-bx, $d(\text{C3-C5}) = 2.063 \text{ \AA}$ and $d(\text{O1-C4}) = 2.126 \text{ \AA}$, similar to TS-fx, the two pairs of V(N2,C3) and V'(N2,C3) and V(C4,C5) and V'(C4,C5) disynaptic basins present in nitrone Z-7 have merged in two V(N2,C3) and V(C4,C5) disynaptic basins integrating 2.52e and 2.90e, respectively, emphasizing the depopulation of the N2-C3 and C4-C5 bonding regions. The V(N2) monosynaptic basin, related to the N2 nitrogen lone pair present at isoxazolidine 16, is also observed at the nitrone N2 nitrogen with a population of 1.28e. However, unlike TS-fx, two new V(C3) and V(C5) monosynaptic basins, integrating 0.51e and 0.36e, respectively, can be observed at the C3 and C5 interacting carbons. These two monosynaptic basins are demanded for the C3-C5 bond formation in a subsequent step of the reaction.^[22]

Two appealing conclusions can be drawn from this ELF topological analysis: (i) ELF of the two regioisomeric TSs indicates that the formation of neither C-C single bond nor C-O single bond has begun; and (ii) along the more favourable *fused* reaction path, formation of the C-O single bond is more

advanced than the C–C one. Note that formation of the C–O single bond requires no *pseudoradical* centers while formation of C–C single bonds takes place by the C-to-C coupling of two carbon *pseudoradical* centers.^[15,29]

Conclusions

The IM32CA reactions of cyclic nitrones **Z-7** and **E-7**, generated in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**, have been studied within MEDT at the MPWB1K/6-311G(d) computational level. For these IM32CA reactions, two regioisomeric reaction paths associated with the formation of the 6,6,5-ring *fused* and 6,5,5-ring *bridged* isoxazolidines have been considered. These IM32CA reactions take place through a one-step mechanism.

Analysis of the relative Gibbs free energies indicates that the reaction paths associated with the formation of the 6,6,5-ring *fused* isoxazolidines **8** and **9** are thermodynamically preferred over the 6,5,5-ring *bridged* isoxazolidines **16** and **19**. As the activation Gibbs free energies associated with the retro 32CA reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6** are higher than those associated with the retro IM32CA reactions of the final isoxazolidines, the second reactions of these domino processes take place under thermodynamic control. These IM32CA reactions are completely regioselective, stereoselective and stereospecific, cyclic nitrones **Z-7** and **E-7** yielding, exclusively, the *fused* tricyclic isoxazolidines **8** and **9**, respectively, in complete agreement with the experimental outcomes.

A comparison of the energies associated with the IM32CA reactions of cyclic nitronone **Z-7** with those associated with the intermolecular 32CA reaction of cyclic nitronone **14** with the α,β -unsaturated nitrile **15** indicates that these IM32CA reactions are both kinetically and thermodynamically disfavoured. The low electrophilic character of nitrones **Z-7** and **E-7** together with the strain caused by the chain along the intramolecular processes are responsible for the high activation energies found in these IM32CA reactions.

The TSs associated with the most favourable *fused* reaction paths are more asynchronous and advanced than those associated with the *bridged* ones. The shorter C–O distance at the *fused* TSs corresponds with the more favourable two-center interaction between the most electrophilic center, the β -conjugated carbon, and the most nucleophilic center, the nitronone oxygen, of nitrones **Z-7** and **E-7**, a behaviour anticipated by the analysis of the Parr functions. An ELF topological analysis of the *fused* **TS-fx** and the *bridged* **TS-bx** indicates that neither the formation of the C–C single bond nor of the C–O single bond has begun.

Supporting Information Summary.

Study of the intermolecular 32CA reaction of cyclic nitronone **14** with α,β -unsaturated nitrile **15**. Computational Methods. MPWB1K/6-311G(d) gas phase total energies, the only imaginary frequency of the TSs, and Cartesian coordinates of the stationary points involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **Z-6** and **E-6**.

Acknowledgements

This research was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) of the Spanish Government (CTQ2016-78669-P). Ríos-Gutiérrez thanks the Spanish MINECO for a pre-doctoral contract co-financed by the European Social Fund (BES-2014-068258). Adjieufack, Nana, Ndassa and Mbadcam are also grateful the Ministry of Higher Education of the Republic of Cameroon for financing the project with a modernisation research allowance. The authors also thank the University of Yaoundé I and High Teacher Training College (Cameroon) for the use of their infrastructural facilities.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Molecular Electron Density Theory · intramolecular [3+2] cycloaddition reactions · nitrones · molecular mechanisms · domino reactions

- [1] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357–396.
- [2] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598.
- [3] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles And Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc, **2002**.
- [4] G. Mótyán, Z. Kádár, D. Kovács, J. Wölfling, É. Frank, *Steroids* **2014**, 87, 76–85.
- [5] J. Jakowiecki, R. Loska, M. Makosza, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5436–5441.
- [6] J. P. G. Seerden, M. M. M. Boeren, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11843–11852.
- [7] a) M. J. Uddin, M. Kikuchi, K. Takedatsu, K. I. Arai, T. Fujimoto, J. Motoyoshiya, A. Kakehi, R. Iriye, H. Shirai, I. Yamamoto, *Synthesis (Stuttg)* **2000**, 365–374; b) S. Torrente, B. Noya, V. Branchadell, Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4772–4783; c) F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941–1951; d) E. Frank, Z. Mucsi, M. Szecsi, I. Zupko, J. Wölfling, G. Schneider, *New J. Chem.* **2010**, 34, 2671–2681; e) E. H. Krenske, K. N. Houk, A. B. Holmes, J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2181–2184; f) F. Rabasa-Alcaniz, J. Torres, M. Sanchez-Rosello, T. Tejero, P. Merino, S. Fustero, C. del Pozo, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3752–3764.
- [8] S. Majumder, B. Pallabi, B. J. Pulak, *Mol Divers* **2012**, 16, 279–289.
- [9] F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereeddine, A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 67–70.
- [10] A. J. Hodges, J. P. Adams, A. D. Bond, A. B. Holmes, N. J. Press, S. D. Roughley, J. H. Ryan, S. Saubern, C. J. Smith, M. D. Turnbull, A. F. Newton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8963–8974.
- [11] L. R. Domingo, *Molecules* **2016**, 21, 1319.
- [12] L. R. Domingo, S. R. Emamian, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1267–1273.
- [13] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules* **2017**, 750.
- [14] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1524–1532.
- [15] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2182–2197.
- [16] S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 597–605.
- [17] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793–1873.
- [18] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* **2016**, 21, 748.
- [19] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, *Tetrahedron* **2014**, 70, 4519–4525.
- [20] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512–7516.
- [21] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, **1989**.
- [22] L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2014**, 4, 32415–32428.
- [23] R. G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922–1924.

- [24] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417–4423.
- [25] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615–4624.
- [26] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, *865*, 68–72.
- [27] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486–1494.
- [28] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 611–618.
- [29] M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58464–58477.

Submitted: January 24, 2018

Revised: April 24, 2018

Accepted: May 3, 2018

Steric interactions controlling the *syn* diastereofacial selectivity in the [3 + 2] cycloaddition reaction between acetonitrile oxide and 7-oxanorborn-5-en-2-ones: A molecular electron density theory study

A. I. Adjieufack¹ | I.M. Ndassa² | J. Ketcha Mbadcam¹ | M. Ríos-Gutiérrez³ | L.R. Domingo³ 

¹Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Faculty of Science, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

²Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

³Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Burjassot, Valencia, Spain

Correspondence

Luis R. Domingo, Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain. Email: domingo@utopia.uv.es

Ibrahim M. Ndassa, Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, P.O. Box 47, Yaoundé, Cameroon. Email: indassa@yahoo.fr

Funding information

MINECO and EUROPEAN Social fund, Grant/Award Number: (CTQ2016-78669-P) and (BES-2014-068258).

Abstract

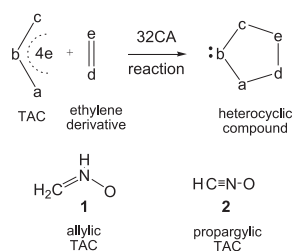
A Molecular Electron Density Theory study of the *zw*-type 32CA reactions of acetonitrile oxide (NO) with two 7-oxanorborn-5-en-2-ones (ONBs) has been performed at the DFT B3LYP/6-31G(d) computational level. These cycloadditions proceed through one-step mechanisms with high activation energies and present low *para* regio and complete *syn* diastereofacial selectivities. While the non-polar character of these *zw*-type 32CA reactions, which is the consequence of the insufficient electrophilic activation of ONBs, according to the analysis of the conceptual DFT reactivity indices, accounts for the high activation energies, and low *para* regioselectivity, NCI topological analyses at the *anti/syn* pairs of *para* TSs reveal that the steric hindrance encountered between the NO framework and the ONB side containing the carbonyl group along the *anti* approach mode is responsible for the complete *syn* diastereofacial selectivity.

1 | INTRODUCTION

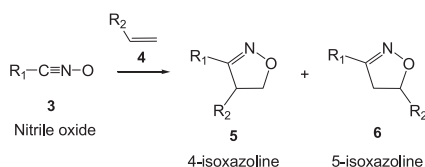
[3 + 2] Cycloaddition (32CA) reactions have emerged as a powerful synthetic tool for the construction of five-membered heterocyclic compounds^[1] after the great effort made by Huisgen and coworkers.^[2] 32CA reactions are bimolecular in nature and involve the 1,3-addition of an ethylene derivative to a three-atom-component (TAC), leading to the formation of five-membered heterocycles (see Scheme 1). TACs can be structurally classified into two categories: allylic type (A-TAC) and propargylic type (P-TAC) structures.^[3] While A-TACs such as nitrene **1** are bent, P-TACs such as nitrile oxide (NO) **2** have a linear structure (see Scheme 1).

Many TACs are readily available and react with a variety of multiple bond systems in a highly regioselective and stereoselective manner.^[2] Weygand's group was the first to perform the first 32CA reaction between NOs **3** and olefins **4**.^[4] Huisgen later categorised NOs **3** as members of a broader class of TACs able to undergo 32CA reactions.^[5] In particular, the 32CA reactions of NOs **3** with asymmetric alkenes **4** lead to the formation of 4-isoxazoline **5** and 5-isoxazoline **6** mixtures (Scheme 2), which are versatile intermediates for the synthesis of natural products and biologically, medically active compounds.^[6]

Very recently, Domingo has proposed a new reactivity theory in organic chemistry, the Molecular Electron Density Theory (MEDT),^[7] in which changes in the electron density



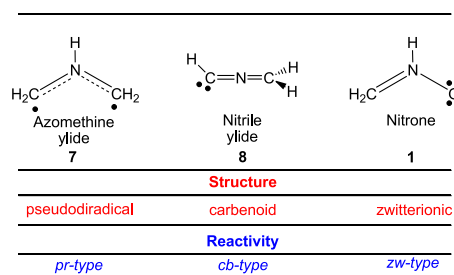
SCHEME 1 Construction of 5-membered heterocyclic compounds by a 32CA reaction and classification of TACs by structure



SCHEME 2 32CA reactions of NOs **3** with alkenes **4** yielding regioisomeric 4- and 5-isoxazolines **5** and **6**

along an organic reaction, and not molecular orbital (MO) interactions, are responsible for the molecular organic reactivity. Note that MOs are not physical observables but only mathematical constructs that cannot be experimentally determined,^[8] and therefore, they cannot physically interact with each other, as the Frontier Molecular Orbital^[9] theory proposed. Within MEDT, besides a deep exploration and characterisation of the reaction paths associated with the studied reaction, analysis of the conceptual density functional theory (CDFT) reactivity indices,^[10,11] as well as quantum chemical tools based on the topological analysis of the electron density such as the electron localisation function^[12] (ELF), quantum theory of atoms in molecules,^[13] and noncovalent interaction^[14] (NCI), are used to study the reactivity in organic chemistry.

Several theoretical studies devoted to the study of the reactivity of TACs participating in 32CA reactions performed within the MEDT have allowed establishing a useful classification of these cycloaddition reactions into *pseudodiradical*-type (*pr*-type, typically an azomethine ylide **7**),^[15] carbenoid-type (*cb*-type, typically a nitrile ylide **8**),^[16] and zwitterionic-type (*zw*-type, typically a nitron **1**)^[15] reactions (Scheme 3), depending on the electronic structure of the TAC. Unlike *pr*-type 32CA reactions, which take place quickly even through non-polar TSs,^[15] the feasibility of *cb*-type and *zw*-type 32CA reactions depends on the polar character of the reactions, ie, the nucleophilic character of the TAC and the electrophilic character of the ethylene derivative, or vice versa.^[15,16] In general, NOs **3** are neither good nucleophiles nor electrophiles and only react with strongly electrophilically or nucleophilically activated multiple bond derivatives in polar *zw*-type 32CA reactions.^[15–17]

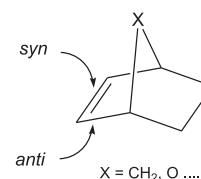


SCHEME 3 Electronic structure of TACs and the proposed reactivity types in 32CA reactions

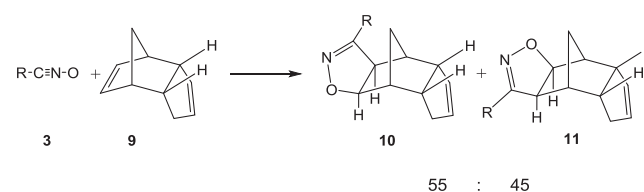
Norbornene derivatives are attacked by a variety of reagents preferentially from the *syn* face of the double bond (see Scheme 4).^[18] The preferred *syn* attack has been attributed to different stereo-electronic effects such as steric effects, torsional effects, “nonequivalent orbital extension,” or Huisgen’s factor “*x*,”^[18–20] which, according to Houk, arises from enforced staggering of allylic bonds in norbornene and not from nonequivalent orbital extension or hyperconjugative interactions.^[18]

In 2004, Namboothiri et al^[21] reported the experimental chemoselective and stereoselective 32CA reactions of NOs **3** with dicyclopentadiene **9** and its derivatives. In that work, the approach of NO **3b** (R = CH₃) takes place exclusively from the *syn* face of the dicyclopentadiene moiety providing a mixture of regioisomers **10** and **11** in an approximate 55:45 ratio (see Scheme 5). Computational studies at *ab initio* and DFT levels of theory were in good agreement with the experimental outcomes.

Very recently, Tajabadi et al^[22] performed a DFT study about the regioselectivity and diastereofacial selectivity in the 32CA reactions between NOs **3** and 1-substituted 7-



SCHEME 4 *Syn* and *anti* stereoisomeric attacks on the 2 diastereotopic faces of norbornene derivatives

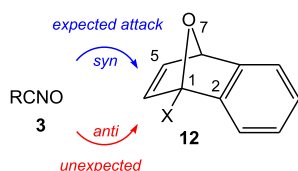


SCHEME 5 Exclusive chemoselective *syn* attacks of NOs **3** on dicyclopentadiene **9**

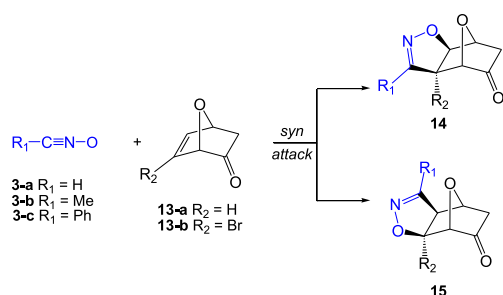
oxanorborn-5-enes (ONBs) **12** (see Scheme 6), finding that the reactions are *syn* diastereofacial and regioselective, and suggested that they could be classified as *pr*-type 32CA reactions taking place through a low asynchronous one-step mechanism with non-polar character. The classification of this 32CA reaction as a *pr*-type 32CA reaction was totally erroneous, as NOs **3** are zwitterionic TACs participating in *zw*-type 32CA reactions (see later).^[17] Indeed, the non-polar character of the studied reactions accounted for the high computed activation energies, a behaviour typical of non-polar *zw*-type 32CA reactions.

Although the chemistry of NOs **3** with a huge variety of bicyclic compounds containing multiple bonds has been widely investigated, the reactivity of these TACs towards 2-substituted 7-oxanorborn-5-en-2-ones **13** has only been superficially explored since the 1990, when Plumet et al.^[23,24] experimentally studied the 32CA reactions of NOs **3-b,c** with ONBs **13-a,b** (Scheme 7) giving the corresponding *syn* adducts exclusively with excellent yields.^[23]

Herein, to understand the *zw*-type reactivity of NOs **3** towards ONBs **13**, as well as to explain the origin of the regioselectivity and diastereofacial selectivity experimentally obtained by Plumet et al.,^[23] a MEDT study of the 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** was performed using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) computational level. To this end, after characterising of the electronic structure of NOs **3-a,b** through the topological analysis of the ELF^[12] and the analysis of the reactivity indices defined within the CDFT,^[10,11] the reaction paths associated to both 32CA reactions and NCI taking place in the transition state



SCHEME 6 Expected exclusive *syn* attack of NOs **3** on ONBs **12**



SCHEME 7 32CA reactions of NOs **3** with ONBs **13-a,b** yielding regioisomeric *syn* adducts **14** and **15**

structures (TSs) are explored and characterised. Moreover, the possible electronic effect of the bromine substituent of ONB **13-b** on the molecular mechanism and the reaction rate of the 32CA reaction involving the simplest ONB **13-a** will be also discussed.

2 | COMPUTATIONAL METHODS

All geometry optimisations and energy calculations were performed with the Gaussian 3.0 suite of programs.^[25] The geometries of the reactants and TSs were fully optimised through DFT calculations using the B3LYP^[26,27] functional together with the standard 6-31G(d) basis set.^[28] The stationary points were characterised by frequency calculations to verify the number of imaginary frequencies (zero for local minimum and one for TSs). The intrinsic reaction coordinate paths^[29] were traced to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second-order González-Schlegel integration method.^[30,31] Natural atomic charges were obtained through a natural population analysis (NPA) within the natural bond orbital method.^[32,33] Solvent effects of benzene in the single-point energy calculations were taken into account using the polarisable continuum model developed by Tomasi's group^[34,35] in the framework of the self-consistent reaction field (SCRF).^[36,37] Electron localisation function^[12] calculations were performed with the TopMod^[38] program using the corresponding B3LYP/6-31G(d) monodeterminantal wavefunctions over a grid spacing of 0.1 au, and ELF localisation domains were obtained for an ELF value of $\eta = 0.75$. Noncovalent interaction^[14] was computed with the NCIPLLOT program^[39,40] by evaluating the Self-Consistent Field (SCF) density and using the methodology previously described.

Conceptual density functional theory provides different indices to rationalise and understand chemical structure and reactivity.^[10,11] The global electrophilicity index,^[41] ω , is given by the following expression, $\omega = (\mu^2/2\eta)$, in terms of the electronic chemical potential, μ , and the chemical hardness, η . Both quantities may be approached in terms of the one-electron energies of the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , as $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ and $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectively.^[42,43] The empirical (relative) nucleophilicity index,^[44,45] N , based on the HOMO energies obtained within the Kohn-Sham scheme,^[46] is defined as $N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, where tetracyanoethylene (TCE) is the reference, because it presents the lowest HOMO energy in a long series of molecules already investigated in the context of polar organic reactions. This choice allows handling conveniently a nucleophilicity scale of positive values. Nucleophilic P_k^- and electrophilic P_k^+ Parr functions,^[47] which allow for the characterisation of the

nucleophilic and electrophilic centres of a molecule, were obtained through the analysis of the Mulliken atomic spin density (ASD) of the corresponding radical cations or anions, by single-point energy calculations over the optimised neutral geometries.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

The present MEDT study has been divided into 4 sections: (1) in Section 3.1, an ELF topological analysis and an NPA of NOs **3-a,b** are performed to characterise their electronic structure; (2) in Section 3.2, an analysis of the CDFT reactivity indices at the ground state of the reagents involved in the two 32CA reactions under study, ie, NO **3-b** and ONBs **13-a,b**, is performed; (3) in Section 3.3, the reaction paths associated to both 32CA reactions are explored and characterised, and energy- and geometry-related aspects of the corresponding stationary points are discussed; and finally, (4) in Section 3.4, the origin of the *syn* diastereofacial selectivity experimentally reported is explained in terms of NCI.

3.1 | ELF topological analysis and NPA of NOs **3-a,b**

As the reactivity of TACs can be correlated with their electronic structure,^[15,16] an ELF topological analysis of the simplest NO **3-a** and acetonitrile oxide **3-b** was first performed to characterise the electronic structure of these TACs and thus to predict their reactivity in 32CA reactions. The representation of attractor positions of the ELF valence basins, as well as ELF electron populations, natural atomic charges obtained by a NPA, and the Lewis structures arising of the ELF topological analysis for NOs **3-a,b**, are shown in Figure 1.

ELF topological analysis of the simplest NO **3-a** shows the presence of one V(O1) monosynaptic basin integrating 5.56e, which, according to the Lewis bonding model, can be related to three non-bonding O1 oxygen lone pairs, and two disynaptic basins, V(O1,N2) and V(N2,C3), with electron populations of 2.06e and 5.65e, which correspond to an O1–N2 single bond and an N2–C3 triple bond (see the ELF-based Lewis structure of NO **3-a** in Figure 1). Consequently, ELF topological analysis of the electronic structure of the simplest NO **3-a** indicates that this TAC will be able to participate only in *zw*-type 32CA reactions. Note that according to the Lewis structures, V(C) monosynaptic basins integrating *ca.* 1e are associated to *pseudoradical* centres,^[48,49] while those integrating *ca.* 2e in neutral molecules are associated to a carbenoid centres.^[50] TACs presenting two *pseudoradical* centres have been classified as *pseudodiradical* TACs,^[15] while those presenting a carbenoid centre have been classified as carbenoid TACs.^[16] Finally, TACs that present neither *pseudoradical* nor carbenoid centres have been classified as zwitterionic TACs.^[15]

When the ELF topology of NO **3-b** is analysed, some topological differences with respect to the ELF topological characteristics of the simplest NO **3-a** are found. Three monosynaptic basins, V(O1), V'(O1), and V''(O1), integrating a total population of 5.73e, appear around the O1 oxygen atom, related to the three non-bonding O1 oxygen lone pairs. Likewise, while the V(O1,N2) disynaptic basin characterising the O1–N2 single bond integrates an electron population of 1.61e, three V(N2,C3), V'(N2,C3) and V''(N2,C3) disynaptic basins are observed in the N2–C3 bonding region with a total integration of 6.18e, thus being associated to an N2–C3 triple bond. The increase of the electron density at the O1 oxygen, together the depopulation of the O1–N2 bonding region, with respect to the ELF populations

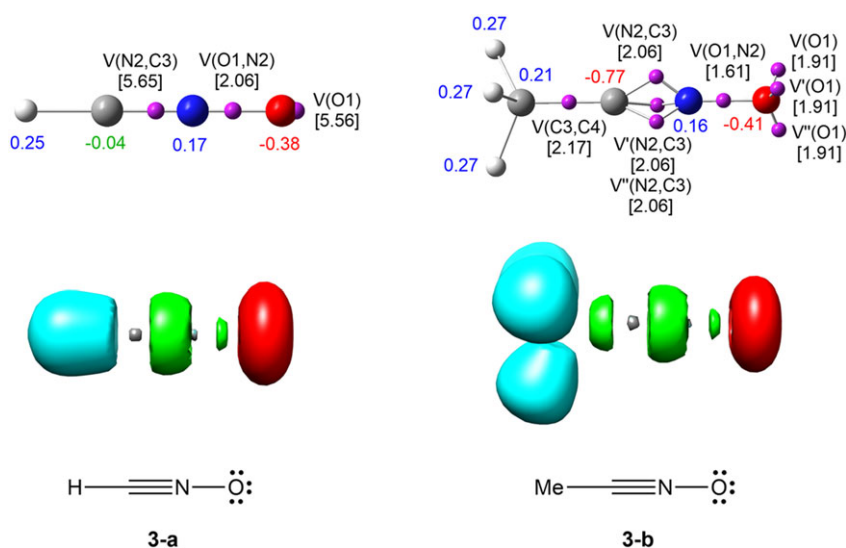


FIGURE 1 Representation of electron localisation function (ELF) attractors and valence basin populations, in e, natural atomic charges (negative in red, positive in blue, and neutral in green), ELF localisation domains, and the proposed Lewis structures for NOs **3-a,b**

at the simplest NO **3-a**, is suggestive of a notable polarisation of the O1–N2 single bond towards the adjacent O1 oxygen atom. This polarisation, as well as the increase of the electron density in the N2–C3 bonding region, is the consequence of the electron-releasing effect of the methyl group of NO **3-b**. However, note that despite these topological differences, the ELF-based Lewis structures of both NOs are very similar (see the ELF-based Lewis structure of NO **3-b** in Figure 1), thus allowing characterising the *zw-type* reactivity of NO **3-b** in 32CA reactions.

After the establishment of the bonding pattern of NOs **3-a,b** based on the ELF topological analysis, the charge distribution at both NOs was analysed. The natural atomic charges, obtained through an NPA, are shown in Figure 1. As can be observed, while the O1 oxygen presents a considerable negative charge, $-0.38e$ (**3-a**) and $-0.41e$ (**3-b**), the N2 nitrogen is slightly positively charged, $0.17e$ (**1-a**) and $0.16e$ (**1-b**). However, note that the most positively charged atoms at both NOs correspond to the hydrogen atoms with positive charges of $0.25e$ (**3-a**) and $0.27e$ (**3-b**), and that the most negatively charged atom at NO **3-b** is the methyl carbon with a negative charge of $-0.77e$. These charge distributions are in complete disagreement with the commonly accepted 1,2-zwitterionic structure in which a positive charge and a negative charge are entirely located at the N2 nitrogen and O1 oxygen atoms, respectively.

Thus, unlike NPA, which reveals that these TACs do not have a 1,2-zwitterionic Lewis structure, ELF topological analysis of the electron density of NOs **3-a,b** makes it possible to establish a bonding pattern concordant with the commonly accepted Lewis structure associated with them and which is characteristic of TACs participating in *zw-type* 32CA reactions.

3.2 | Analysis of the CDFT reactivity indices

Studies devoted to polar organic reactions have shown that the analysis of the reactivity indices defined within CDFT^[10,11] is a powerful tool to understand the reactivity in polar cycloadditions. Global CDFT indices, namely, the electronic chemical potential, μ ; chemical hardness, η ;

TABLE 1 B3LYP/6-31G(d) electronic chemical potential, μ ; chemical hardness, η ; electrophilicity, ω ; and nucleophilicity, N , in eV, of NOs **3-a,b**, ONBs **13-a,b**, and ethylene **18**

Compound	μ	η	ω	N
NO 3-b	-2.90	7.66	0.55	2.40
Ethylene 18	-3.37	7.77	0.73	1.86
NO 3-a	-3.40	7.94	0.73	1.75
ONB 13-a	-3.57	5.44	1.17	2.84
ONB 13-b	-3.83	5.36	1.37	2.62

electrophilicity, ω ; and nucleophilicity, N , at the ground state of the reagents involved in these 32CA reactions are given in Table 1.

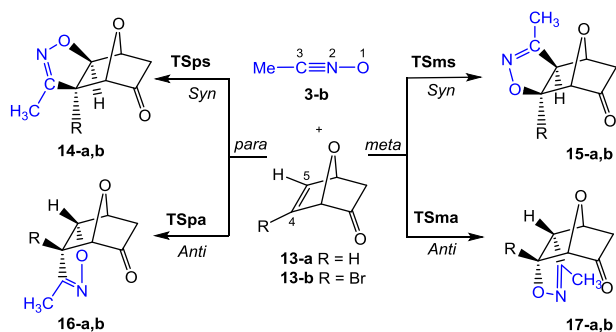
The electronic chemical potential μ of NO **3-b**, -2.90 eV, is higher than that of ONBs **13-a**, -3.57 eV, and **13-b**, -3.83 eV, which indicates that along polar reactions, the global electron density transfer (GEDT)^[51] would take place from the NO framework towards the ONB one.

Along a polar reaction, there is an electron density transfer from the nucleophilic to the electrophilic species, which is measured by the GEDT^[51] value computed at the TS of the reaction; the larger the GEDT at the TS, the more polar the reaction. Note that the GEDT concept comes from the observation that the electron density transfer taking place from the nucleophile to the electrophile along a polar reaction is not a local process, but a global one involving the two interacting frameworks^[51] and depending on the electrophilic/nucleophilic interactions taking place between them.

The electrophilicity ω and nucleophilicity N indices of NO **3-a**, $\omega = 0.73$ and $N = 1.75$ eV, allow its classification as a marginal electrophile and a marginal nucleophile based on the electrophilicity^[52]/nucleophilicity^[53] scales. Substitution of the terminal hydrogen by a methyl group decreases the electrophilicity of NO **3-b** to $\omega = 0.55$ eV and increases its nucleophilicity to $N = 2.40$ eV, being classified as a marginal electrophile and a moderate nucleophile. Note that most zwitterionic TACs are strong nucleophiles.^[17]

Polar cycloaddition reactions require the participation of good electrophiles and good nucleophiles.^[15–17,54] Ethylene **18** is one of the poorest electrophilic, $\omega = 0.73$ eV, and nucleophilic, $N = 1.86$ eV, species involved in cycloaddition reactions, being classified as a marginal electrophile and a marginal nucleophile. Consequently, ethylene **18** cannot participate in polar reactions.^[55] In the simplest ONB **13-a**, both the electrophilicity ω and N nucleophilicity indices considerably increase, $\omega = 1.17$ and $N = 2.84$ eV, being classified as a moderate electrophile and a moderate nucleophile. Substitution of the C4-H hydrogen atom of ONB **13-a** by a bromine one (see Scheme 8 for atom numbering) increases the electrophilicity and decreases the nucleophilicity of ONB **13-b**, $\omega = 1.37$ eV and $N = 2.62$ eV, by *ca.* 0.2 eV, which is not notable enough to enhance its reactivity towards NO **3-b**, thus remaining classified as a moderate electrophile and a moderate nucleophile. Therefore, no significant electronic difference between **13-a** and **13-b**, and thus between their reactivity towards NO **3-b**, is expected.

In polar cycloaddition reactions involving the participation of non-symmetric reagents, the most favourable reactive channel is that involving the initial two-centre interaction between the most electrophilic centre of the electrophile and the most nucleophilic centre of the nucleophile.^[47] To determinate the most electrophilic and nucleophilic centres of the species participating in a given reaction, Domingo



SCHEME 8 Competitive regioisomeric and diastereofacial isomeric channels associated with the 32CA reactions between NO **3-b** and ONBs **13-a,b**

et al^[47] proposed the nucleophilic P_k^- and electrophilic P_k^+ Parr functions, derived from the changes of spin electron density reached via the GEDT process from the nucleophile to the electrophile, as a powerful tool for the study of the local reactivity in polar processes. Accordingly, the nucleophilic P_k^- Parr functions of NO **3-b** and the electrophilic P_k^+ Parr functions of ONBs **13-a,b** (Figure 2) were analysed to characterise the most electrophilic and nucleophilic centres of the species involved in these 32CA reactions and, thus, to explain the expected regioselectivity in a polar reaction.

Analysis of the nucleophilic P_k^- Parr functions at NO **3-b** indicates that the O1 oxygen is the most nucleophilic centre with a maximum value of $P_k^- = 0.68$, being more than twice as nucleophilically activated than the C3 carbon, $P_k^- = 0.30$. At this oxygen atom, the value of the local nucleophilicity N_k index is 1.63 eV. On the other hand, analysis of the electrophilic P_k^+ Parr functions of ONBs **13-a,b** shows that the C5 carbon of these species is the most electrophilic centre, $P_k^+ = 0.38$ (**13-a**) and 0.40 (**13-b**), with local electrophilicity ω_k values of 0.44 and 0.52 eV respectively, while the adjacent alkene C4 carbon is poorly electrophilically activated, $P_k^+ = 0.13$ (**13-a**) and 0.14 (**13-b**). The large differences between the electrophilic P_k^+ Parr functions of the C4 and C5 carbons suggest that, in the case of being polar, these 32CA reactions would present a high regioselectivity. In addition, a notable electrophilic activation of the carbonyl carbon, $P_k^+ = 0.31$ (**13-a**) and 0.27 (**13-b**), which is not involved in the considered 32CA reactions, is observed.

Consequently, the most favourable nucleophile/electrophile interaction along a polar 32CA reaction of NO **3-b** with

ONBs **13-a,b** would take place between the most nucleophilic centre of NO **1-b**, the O1 oxygen, and the most electrophilic centre of ONBs **13-a,b**, the C5 carbon.^[47]

3.3 | Study of the reaction paths associated to the 32CA reactions between NO **3** and ONBs **13-a,b**

Because of the non-symmetric of both reagents and the chiral character of ONBs **13-a,b**, four reactive channels are possible for these 32CA reactions; two regioisomeric pathways, named *meta* and *para*, related to the relative position of the nitrile oxide O1 oxygen with respect to the carbonyl group in the 6-membered ring of the bicyclic ONBs, and two stereoisomeric pathways, *syn* and *anti*, corresponding to the approach of NO **3-b** towards the two diastereotopic faces of ONBs **13-a,b** (Scheme 8).

Analysis of the stationary points involved in the reaction paths associated with the 32CA reactions between NO **3-b** and ONBs **13-a,b** indicates that these cycloaddition reactions take place through a one-step mechanism. Consequently, the reagents, NO **3-b** and ONBs **13-a,b**, four TSs, **TSms-a,b**, **TSma-a,b**, **TSps-a,b**, and **TSpa-a,b**, and four cycloadducts, **14-a,b**, **15-a,b**, **16-a,b**, and **17-a,b**, were located and characterised for each one of the two 32CA reactions (Scheme 8). Total and relative energies, in gas phase and in benzene, of the stationary points involved in the 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** are given in Table 2.

The gas phase activation energies associated with the four competitive channels are 10.5 (**TSps-a**), 13.8 (**TSpa-a**), 11.0 (**TSms-a**), and 17.4 kcal·mol⁻¹ (**TSma-a**) for the 32CA reaction of NO **1-b** with ONB **13-a**, and 10.7 (**TSps-b**), 15.1 (**TSpa-b**), 12.3 (**TSms-b**), and 18.7 kcal·mol⁻¹ (**TSma-b**) for the 32CA reaction involving ONB **13-b**, both reactions being strongly exothermic by between 47 and 51 kcal·mol⁻¹. Some appealing conclusions can be drawn from these energy results: (1) The 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** present high activation energies, since none of the reagents is neither a strong nucleophile nor a strong electrophile. Note that the activation energy associated with the 32CA reaction of the simplest NO **3-a**, a poor nucleophile, with ethylene **18**, a marginal electrophile, is 11.4 kcal·mol⁻¹.^[16] (2) Interestingly, while *syn* TSs present similar activation energies than that associated with the 32CA between the

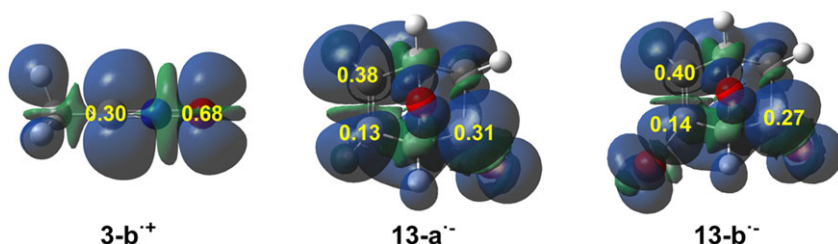


FIGURE 2 Three-dimensional representations of the atomic spin density of radical cation **3-b**⁺ and radical anions **13-a,b**⁻, together with the nucleophilic P_k^- Parr functions of NO **3-b** and the electrophilic P_k^+ Parr functions of ONBs **13-a,b**

TABLE 2 B3LYP/6-31G (d) total (E, in au) and relative^a (ΔE , in kcal·mol⁻¹) energies, in gas phase and in benzene, of the stationary points involved in the 32CA reactions between NO **3-b** and ONBs **13-a,b**

	Gas Phase		Benzene	
	E	ΔE	E	ΔE
3-b	-207.899238		-207.902713	
13-a	-382.629956		-382.635147	
TSps-a	-590.512496	10.5	-590.519217	11.7
TSpa-a	-590.507128	13.8	-590.513001	15.6
TSms-a	-590.511681	11.0	-590.518483	12.2
TSma-a	-590.501488	17.4	-590.508892	18.2
14-a	-590.609845	-50.6	-590.617257	-49.8
15-a	-590.607725	-49.3	-590.614357	-48.0
16-a	-590.608397	-49.7	-590.616025	-49.0
17-a	-590.603950	-46.9	-590.611423	-46.2
13-b	-2953.732859		-2953.737908	
TSps-b	-3161.615025	10.7	-3161.621167	12.1
TSpa-b	-3161.608055	15.1	-3161.613311	17.1
TSms-b	-3161.612520	12.3	-3161.619525	13.4
TSma-b	-3161.602252	18.7	-3161.609608	19.5
14-b	-3161.713249	-50.9	-3161.719991	-49.8
15-b	-3161.712064	-50.2	-3161.717905	-48.5
16-b	-3161.713134	-50.9	-3161.720414	-50.1
17-b	-3161.709768	-48.7	-3161.716899	-47.9

^aRelative to the separated reagents NO **3-b** and ONBs **13-a,b**.

simplest NO **3-a** and ethylene **18**, those associated with the *anti* TSs are higher, suggesting some type of unfavourable interactions along the *anti* approach mode of NO **3-b** towards ONBs **13-a,b**; (3) both 32CA reactions are thermodynamically irreversible. Consequently, *syn* cycloadducts are the product of kinetic control; (4) in gas phase, the 32CA reaction with ONB **13-a** presents a poor *para* regioselectivity, as **TSps-a** is only 0.5 kcal·mol⁻¹ lower in energy than **TSms-a**, and a high *syn* diastereofacial selectivity, as **TSps-a** is 3.3 kcal·mol⁻¹ below **TSpa-a**; (5) in the 32CA reaction involving ONB **13-b**, both *para* regioselectivity and *syn* diastereofacial selectivity increase to 1.6 and 4.4 kcal·mol⁻¹, respectively, making the reaction moderately *para* regioselective and completely *syn* diastereofacially selective, in total agreement with the experimental outcomes;^[23] (6) in spite of the increase of the selectivities, the use of ONB **13-b** produces no significant energy differences with respect to the energy profile of the 32CA reaction involving the simpler ONB **13-a**, as expected according to the previous analysis of the CDFT reactivity indices (see Section 3.2).

Solvent effects of benzene increase activation and reaction energies very slightly, by between 1 and 2 kcal·mol⁻¹,

because of a slight better solvation of the reagents than TSs and cycloadducts (Table 2).^[56] Consequently, the low *para* regioselectivity and total *syn* diastereofacial selectivity found in gas phase remain practically unchanged in the presence of benzene.

To investigate how thermal corrections can modify the relative electronic energies and selectivities, thermodynamic calculations for the 32CA reaction between NO **3-b** and ONB **13-a** in benzene at 25°C and 1 atm were performed. Enthalpies, entropies and Gibbs free energies, and the relative ones are given in Table 3. Inclusion of thermal corrections to the electronic energies did not significantly change the relative enthalpies; while relative activation enthalpies remained almost unchanged, relative reaction enthalpies were slightly decreased by *ca.* 3.0 kcal·mol⁻¹. Inclusion of entropies to enthalpies strongly increased relative Gibbs free energies by between 12 and 13 kcal·mol⁻¹ because of the unfavourable entropies associated with this bimolecular process, the reaction being exergonic by between 17 and 18 kcal·mol⁻¹, and irreversible. Analysis of the Gibbs free energies indicates that the 32CA reaction between NO **3-b** and ONB **13-a** remains low *para* regioselective and completely *syn* diastereofacial selective.

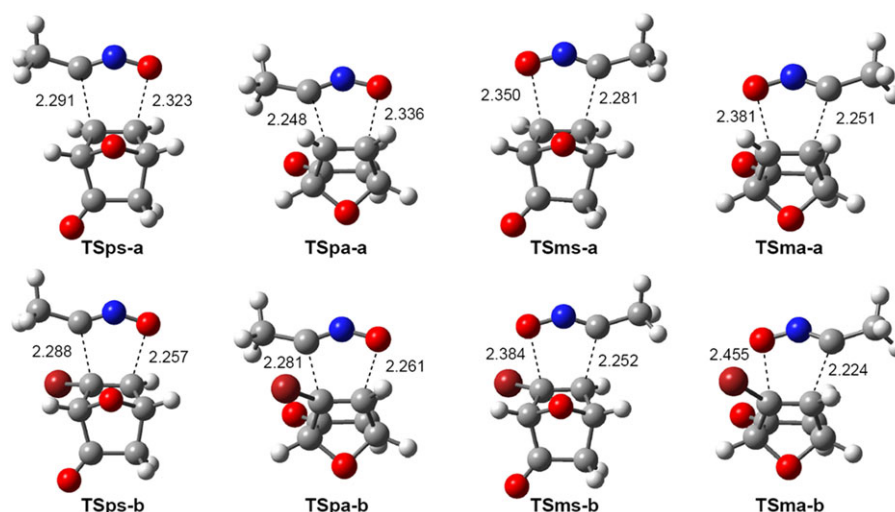
Thorough studies have permitted to establish good correlations between the polar character of the reactions and their feasibility.^[15-17,54] To evaluate the electronic nature of the 32CA reaction between NO **3-b** and ONBs **13-a,b**, the GEDT was analysed.^[51] The GEDT of a reaction is computed by the sum of the natural atomic charges of the atoms belonging to each framework at the corresponding TSs; the sign indicating the direction of the electron density flux in such a manner that positive values mean a flux from the considered framework to the other one. Reactions with GEDT values near 0.0e correspond to non-polar processes, whereas values higher than 0.2e correspond to polar processes.

The GEDT that fluxes from the NO framework towards the ONB one at the TSs associated with the 32CA reaction between NO **3-b** and ONB **13-a** is 0.03e at **TSps-a**, 0.01e at **TSpa-a**, 0.01e at **TSms-a**, and 0.03e at **TSma-a**, while that at the TSs associated with the 32CA reaction involving ONB **13-b** is 0.07e at **TSps-b**, 0.06e at **TSpa-b**, 0.05e at **TSms-b**, and 0.03e at **TSma-b**. These negligible GEDT values indicate that these *zw-type* 32CA reactions have a marked non-polar character,^[15-17,54] which is the consequence of the low electrophilic character of both ONBs **13-a,b** (see Section 3.2) and, accordingly, accounts for the computed high activation energies.

The geometries of the TSs involved in the 32CA reaction of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** are displayed in Figure 3. At the *para* TSs, the distances between the two O1 and C5, and the two C3 and C4 interacting atoms are 2.323 and 2.291 Å at **TSps-a**, 2.336 and 2.248 Å at **TSpa-a**, 2.257 and 2.288 Å at **TSps-b**, and 2.261 and 2.281 Å at **TSpa-b**.

TABLE 3 B3LYP/6-31G(d) enthalpies (H, in au), entropies (S, in cal·mol⁻¹·K⁻¹) and Gibbs free energies (G, in au), and the relative^a ones (ΔH in kcal·mol⁻¹, ΔS in cal·mol⁻¹·K⁻¹, and ΔG in kcal·mol⁻¹), in benzene and computed at 25°C and 1 atm, for the stationary points involved in the 32CA reaction between NO **3-b** and ONB **13-a**

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
3-b	-207.847051		67.4		-207.879092	
13-a	-382.517197		76.5		-382.553560	
TSps-a	-590.345597	11.7	103.0	-41.0	-590.394534	23.9
TSpa-a	-590.339323	15.6	99.2	-44.8	-590.386463	29.0
TSms-a	-590.344933	12.1	103.1	-40.9	-590.393923	24.3
TSma-a	-590.335440	18.1	101.8	-42.2	-590.383802	30.7
14-a	-590.439449	-47.2	94.5	-49.4	-590.484360	-32.4
15-a	-590.436342	-45.2	93.8	-50.2	-590.480886	-30.3
16-a	-590.438161	-46.4	94.7	-49.3	-590.483142	-31.7
17-a	-590.433478	-43.4	94.8	-49.1	-590.478531	-28.8

^aRelative to the separated reagents NO **3-b** and ONB **13-a**.**FIGURE 3** B3LYP/6-31G(d) gas phase geometries for the TSs involved in the *zw*-type 32CA reaction between NO **3-b** and ONBs **13-a,b**. Distances are given in Angstroms

On the other hand, at the *meta* TSs, the distances between the two O1 and C4, and the two C3 and C5 atoms are 2.350 and 2.281 Å at **TSms-a**, 2.381 and 2.251 Å at **TSma-a**, 2.384 and 2.252 Å at **TSmb-b**, and 2.455 and 2.224 Å at **TSma-b**. It has been well established that the formation of C–C single bonds takes place in the short distance range of *ca.* 1.9–2.0 Å,^[51] while several studies have shown that the formation of C–O single bonds begins at shorter distances, *ca.* 1.7 Å.^[57] Thus, these geometrical parameters suggest asynchronous bond formation processes initialised by a C3–C4 two-centre interaction. It should be emphasised that the presence of the bromine atom slightly increases the asynchronicity in general, resulting in the distance between the O1 and C5 atoms being slightly shorter at the *para* **TSps-b** and **TSpa-b**. This behaviour is in disagreement with the previous analysis of

the Parr functions, which gives the NO O1 oxygen and the ONB C5 atoms as the most nucleophilic and the most electrophilic centres of the reagents, respectively. This discordance is the consequence of the non-polar character of these *zw*-type 32CA reactions (see above). Note that, as aforementioned, Parr functions are useful for the study of the local reactivity in polar cycloaddition reactions.^[47]

3.4 | Origin of the *syn* diastereofacial selectivity along the 32CA reactions between NO **3-b** and ONBs **13-a,b**

As has been commented, experimental and as well as theoretical evidence reveal that the 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** are poorly *para* regioselective and completely

syn diastereofacially selective. While the low regioselectivity is the consequence of the non-polar character of these *zw*-type 32CA reactions (see Section 3.3), Non-covalent interactions (NCIs) taking place at the TSs could be responsible for the total diastereofacial selectivity. Thus, NCI topological analysis of the electron density of the *para* pairs of *syn/anti* TSs associated with the 32CA reaction involving the simpler ONB **13-a** was performed. The corresponding NCI gradient isosurfaces are shown in Figure 4.

NCI topological analysis of **TSps-a** and **TSpa-a** shows that there is a small green surface between the NO N2 nitrogen and the ONB oxygen atom at **TSps-a**; a notably more extended green surface appears between the entire NO framework and the ONB side containing the carbonyl group at **TSpa-a**. NCI green colour is usually associated to weak favourable or non-favourable Van der Waals (VdW) interactions. Given that **TSpa-a** is 3.3 kcal·mol⁻¹ more unfavourable than **TSps-a**, this extended green surface corresponds to non-favourable VdW interactions taking place between the NO and the ONB H–C–C–O frameworks as a consequence of the steric hindrance developed along the *anti* approach of the NO to the unsaturated system.

To evaluate the favourable/non-favourable nature of the noncovalent VdW interaction appearing at **TSps-a**, an analysis of the NCIs taking place at the *para* TSs associated with the 32CA reaction of NO **3-b** with 7,7-dimethylnorbornene

19, having a bulky C7 isopropyl group, was then performed. In this 32CA reaction, **TSps-19** is 1.2 kcal·mol⁻¹ above **TSpa-19**, thus indicating that along the *para* regioisomeric channel, the *anti* approach mode becomes more favoured than the *syn* one. This change in the facial diastereoselectivity could be caused by the unfavourable steric hindrance encountered between the NO framework and the norbornene 7-methyl substituent at **TSps-19**. As can be observed from the corresponding NCI surfaces shown in Figure 4, while the extended green NCI surface related to unfavourable VdW interactions remains exactly unaltered at **TSpa-19**, the green surface present at **TSps-19** between the NO N2 nitrogen and the norbornene 7-methyl substituent is larger than that comprising the ONB oxygen at **TSps-a**, thus confirming that the VdW surface appearing at the *para/syn* TSs also corresponds to non-favourable steric interactions.

Consequently, the *syn* facial diastereoselectivity in 32CA reactions involving ONBs **13-a,b** appears to be exclusively controlled by steric factors taking place at the corresponding TSs, stronger at the *anti* TSs than at the *syn* ones, and not by torsional effects, “nonequivalent orbital extension,” or Huisgen's factor “*x*,”^[18–20] which arises from enforced staggering of allylic bonds in norbornene, as has been proposed.^[18] In fact, it should be emphasised that these classical observations are based on geometry changes, which are the consequence of the electron density redistribution demanded for the subsequent bond formations, and not the cause of the facial approach mode preference. Note that the C3–C4–C–H dihedral angles at **TSps-19** and **TSpa-19**, 49.4 and –87.9, are in disagreement with the preference for the *anti* TS according to Huisgen's factor “*x*,”^[19,20] while the *syn* facial diastereoselectivity slightly increases along the *meta* regioisomeric channel associated with the reaction involving ONB **13-b** as a consequence of the extra steric hindrance provoked by the bromine lone pairs along the *anti* approach of NO **3-b**.

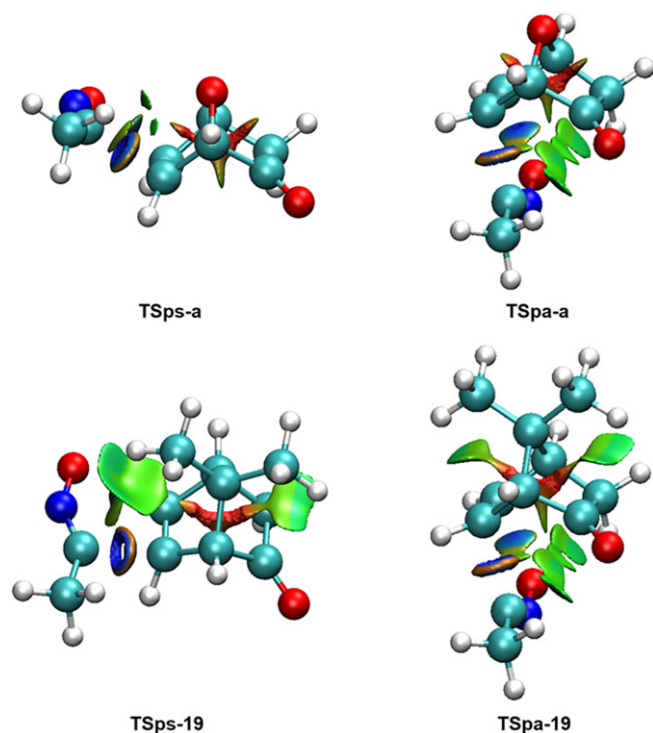


FIGURE 4 NCI gradient isosurfaces, represented at an isovalue of 0.5 au, of the TSs involved in the *para syn/anti* isomeric channels associated with the 32CA reactions between NO **3-b** and ONB **13-a** or 7,7-dimethylnorbornene **19**

4 | CONCLUSIONS

The 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** have been theoretically studied within the MEDT at the DFT B3LYP/6-31G(d) computational level.

ELF topological analysis of the electron density of NOs **3-a,b** permits to establish a bonding pattern concordant with the commonly accepted Lewis structures, although the corresponding charge distribution reveals that these TACs have no 1,2-zwitterionic Lewis structure, confirming that these TACs will participate in *zw*-type 32CA reactions controlled by nucleophile/electrophile interactions taking place along the reaction.

Analysis of the CDFT reactivity indices allows classifying NO **3-b** as a moderate nucleophile and ONBs **13-a,b** as

moderate electrophiles. Consequently, despite the electronic chemical potential differences, a low GEDT along these *zw*-type 32CA reactions is expected. No significant reactivity differences between ONBs **13-a** and **13-b** provoked by the presence of the bromine atom at ONB **13-b** are anticipated.

Analysis of the two *zw*-type 32CA reactions of NO **3-b** with ONBs **13-a,b** shows that four competitive one-step reaction channels related to the *para/meta* regio- and *syn/anti* diastereofacial approaches are feasible. Both cycloadditions present relatively high activation energies as well as low *para* regioselectivity and complete *syn* diastereofacial selectivity, in agreement with the experimental outcomes. Formation of the corresponding *syn* cycloadducts is strongly exothermic, being obtained by kinetic control.

Analysis of the geometries of the TSs suggests asynchronous bond formation processes initialised by the two-centre interaction between the C3 and C4 carbons. This behaviour is in disagreement with the analysis of the Parr functions as a consequence of the non-polar character of these *zw*-type 32CA reactions, evidenced by the negligible GEDT values computed at the corresponding TSs. In general, the presence of the bromine atom at ONB **13-b** slightly increases the asynchronicities.

Finally, while the non-polar character of these *zw*-type 32CA reactions accounts for the high activation energies and low *para* regioselectivity, NCI topological analyses at two *para anti/syn* pairs of TSs reveal that the steric hindrance encountered between the NO framework and the ONB side containing the carbonyl group along the *anti* approaches are responsible for the complete *syn* diastereofacial selectivity.

ACKNOWLEDGEMENTS

Adjieufack, Ndassa, and Mbadcam are grateful the Ministry of Higher Education of the Republic of Cameroon to finance the project with modernization research allowance. The authors also thank the University of Yaoundé I and High Teacher Training College (Cameroon) for infrastructural facilities. This research was also supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) of the Spanish Government (CTQ2016-78669-P). Ríos-Gutiérrez thanks the Spanish MINECO for a predoctoral contract cofinanced by the European Social Fund (BES-2014-068258).

REFERENCES

- [1] J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 16.
- [2] A. Padwa (Ed), *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 & 2, Wiley Interscience, New York **1984**.
- [3] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- [4] C. Weygand, E. Bauer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *459*, 123.
- [5] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
- [6] S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany **2002**.
- [7] L. R. Domingo, *Molecules* **2016**, *21*, 1319.
- [8] E. R. Scerri, *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 1492.
- [9] K. Fukui, *Molecular Orbitals in Chemistry Physics and Biology*, New York **1964**.
- [10] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
- [11] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* **2016**, *21*, 748.
- [12] A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- [13] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, U.K **1990**.
- [14] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, A. W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.
- [15] L. R. Domingo, S. R. Emamian, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1267.
- [16] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1524.
- [17] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4519.
- [18] N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella, J. Mareda, P. H. Mueller, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4974.
- [19] R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3951.
- [20] R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 171.
- [21] I. N. N. Namboothiri, N. Rastogi, B. Ganguly, S. M. Mobin, M. Cojocaru, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1453.
- [22] J. Tajabadi, M. Bakavoli, M. Gholizadeh, H. Eshghi, M. Izadyar, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38489.
- [23] O. Arjona, A. de Dios, R. F. de la Pradilla, A. Mallo, A. Plumet, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8179.
- [24] O. Arjona, C. Dominguez, R. F. de la Pradilla, A. Mallo, C. Manzano, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5883.
- [25] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT **2003**.
- [26] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [27] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

- [28] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York **1986**.
- [29] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [30] C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
- [31] C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853.
- [32] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
- [33] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- [34] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
- [35] B. Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions—Computational Approach*, Ellis Horwood, London **1995**.
- [36] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.
- [37] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.
- [38] S. Noury, K. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- [39] J. R. Lane, J. Contreras-García, J.-P. Piquemal, B. J. Miller, H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263.
- [40] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625.
- [41] R. G. Parr, L. von Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- [42] R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- [43] R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York **1989**.
- [44] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615.
- [45] L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7168.
- [46] W. Kohn, L. Sham, *J. Phys. Rev.* **1965**, *140*, 1133.
- [47] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486.
- [48] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 432.
- [49] L. R. Domingo, J. A. Sáez, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 373.
- [50] M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, P. Pérez, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84797.
- [51] L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415.
- [52] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
- [53] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, *865*, 68.
- [54] L. R. Domingo, J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3576.
- [55] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3036.
- [56] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 611.
- [57] M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58464.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Adjieufack AI, Ndassa IM, Ketcha Mbadcam J, Ríos-Gutiérrez M, Domingo LR. Steric interactions controlling the *syn* diastereofacial selectivity in the [3 + 2] cycloaddition reaction between acetonitrile oxide and 7-oxanorborn-5-en-2-ones: A molecular electron density theory study. *J Phys Org Chem.* 2017;30:e3710. <https://doi.org/10.1002/poc.3710>

Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Unsaturated Nitrile Oxides. A Study from the Perspective of Bond Evolution Theory (BET)

Abel Idrice Adjieufack,^{†,‡} Vincent Liégeois,^{*,‡,§} Ibrahim Ndassa Mboumbouo,[¶] Joseph Ketcha Mbadcam,[†] and Benoît Champagne^{‡,§}

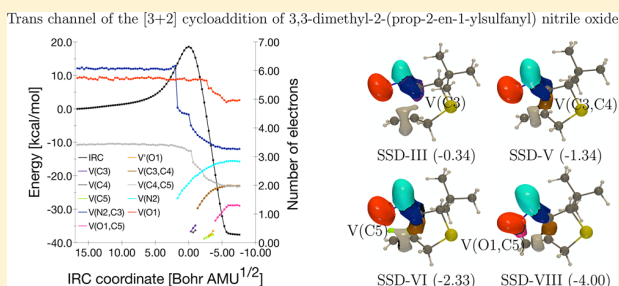
[†]Physical and Theoretical Chemistry of Laboratory, University of Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroon

[‡]Laboratory of Theoretical Chemistry (LCT) and Namur Institute of Structured Matter (NISM), University of Namur, Rue de Bruxelles, 61, B-5000 Namur, Belgium

[¶]Department of Chemistry, High Teacher Training College, University of Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroon

Supporting Information

ABSTRACT: The reaction mechanism of the [3 + 2] intramolecular cycloaddition of 3,3-dimethyl-2-(prop-2-en-1-yloxy) and (prop-2-en-1-ylsulfanyl) nitrile oxides is analyzed using different DFT functionals with the 6-311++G(d,p) basis set. The activation and the reaction energies for the *cis* and *trans* pathways are evaluated at the DFT, MP2, and CCSD(T) levels of theory as well as their Gibbs free energy counterparts. It is shown that the *trans* regioisomers are both thermodynamic and kinetic compounds, in agreement with experimental outcomes. For a deeper understanding of the reaction mechanism, a BET analysis along the reaction channel (*trans* and *cis*) has been carried out. This analysis reveals that the lone pair on the nitrogen atom is formed first, then the C–C bond, and finally the O–C one. The global mechanism is similar for the two compounds and for the two pathways even if some small differences are observed, for instance, in the values of the reaction coordinates of appearance of the different basins.



INTRODUCTION

At the beginning of the 20th century, Lewis assigned to a pair of electrons shared by two or more nuclei the concept of the chemical bond.¹ Following Lewis's idea, many quantum theories have been set up in order to understand the structure of matter and to rationalize the chemical reactivity, including valence bond (VB) theory,^{2–4} molecular orbital (MO) theory,⁵ and conceptual density functional theory (CDFT).^{6,7} However, the concept of bond formation/breaking along a chemical reaction remains a central preoccupation for chemists.

For a deeper understanding of the chemical bond, Richard Bader^{8,9} introduced quantum chemical topology (QCT),¹⁰ which is based on the study of the topology of a molecular scalar field. In that frame, a molecule or a crystal is decomposed into atomic domains commonly called atomic basins. In the QCT approach, partitioning of the molecular space into subsystems (basins) is achieved by applying the theory of dynamical systems to a local well-defined function, which should carry the chemical information. This represents an alternative to understand and describe chemical reactivity that is based on well-defined physical entities, such as electron density, $\rho(r)$, which is measurable experimentally due to the progress made in X-ray diffraction¹¹ and spin-polarized neutron diffraction techniques.¹² Within the QCT formalism, Krokidis et al.¹³ proposed bonding evolution theory (BET), combining the electronic

localization function (ELF)^{13–15} and Thom's Catastrophe Theory (CT)^{14,16} to understand the chemical mechanism of organic reactions.^{17–26}

[3 + 2] cycloadditions (32CA's) between a three-atom component (TAC) and ethylene derivatives are among the most important and extensively studied reactions in organic chemistry. Cycloaddition reactions have received growing interest this past decade owing to their wide preparative significance in the chemistry of drugs and natural products. Moreover, they are among the most powerful methods for the construction of complex rings and, in particular, 32CA's, which constitute an important class of these reactions, offer a convenient one-step route to the construction of various complex five-membered heterocycles.²⁷ Among these, intramolecular cycloadditions are suitable tools for the efficient assembly of complex molecular structures (fused and bridged).²⁸ The 32CA reactions of nitrile oxides are well-documented in the literature. These reactions provide an efficient route to the synthesis of isoxazolines, which are versatile intermediates for the synthesis of natural products, as well as biologically and medically active compounds.^{29,30} They are also

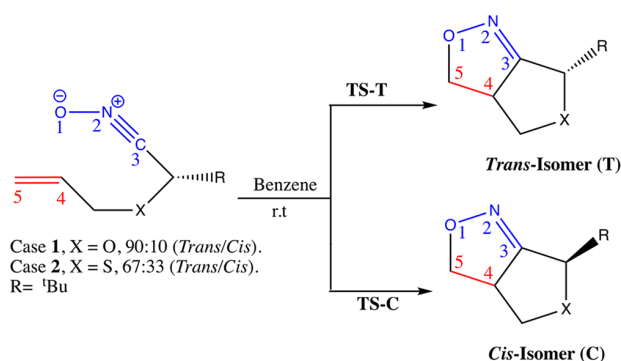
Received: July 13, 2018

Revised: August 24, 2018

Published: August 24, 2018

excellent substrates for the synthesis of β -amino acids,³¹ C-disaccharides, imino/amino polyols, amino sugars, and novel aza-heterocycles.^{31,32} The interest for synthetic and theoretical studies on intramolecular 32CA reactions has increased considerably owing to their potential applications. Mahshid et al.²⁸ reported a theoretical investigation with the B3LYP exchange–correlation (XC) functional and the 6-31G(d,p) basis set on the regioselectivity of the intramolecular hetero Diels–Alder and 32CA reactions of 2-(vinylxy)benzaldehyde derivatives through two reactive channels (fused and bridged) in which the most stable transition state (TS) results in the fused product. Very recently, Domingo et al.³³ also studied an intramolecular 32CA reaction of cyclic nitrones within molecular electron density theory at the MPWB1K/6-311G(d) computational level. ELF topological analysis of the asynchronous TSs indicates that along the more favorable fused reaction path the reaction starts with the formation of the C–O single bond. Yonekawa et al.³⁴ investigated experimentally intramolecular [3 + 2] cycloaddition of 2-phenoxybenzoxonitrile *N*-oxides to benzene rings, forming the corresponding isoxazolines *cis*-adduct as a single isomer. Other groups^{35–37} have carried out experimental intramolecular 32CA reactions of alkene-tethered nitrile oxide that provide variable stereoselectivity in generating bicyclic pyrazolines where the butyl group is either *cis* or *trans* to the newly formed pyrazolines ring (see Scheme 1).

Scheme 1. *Trans* and *Cis* Reaction Channels of the [3 + 2] Cycloaddition of 3,3-Dimethyl-2-(prop-2-en-1-yloxy)³⁶ and (Prop-2-en-1-ylsulfanyl)³⁵ Nitrile Oxides^a



^aTS-T (TS-C) denotes the *trans* (*cis*) TS leading to the *trans* (*cis*) bicycloadduct.

The goal of this paper is to elucidate the electron density reorganization along the reactive pathway of the intramolecular 32 CA studied by Hassner and Dehaen³⁵ and Kim et al.³⁶ with the aid of bond evolution theory. Within this theory, the electron density rearrangement and the bonding changes along a reaction path are the key ingredients for characterizing the reaction mechanism. To perform quantitative analyses, BET is combined with the ELF topology and Thom's CT. The motivation and originality of this work include answering the following questions: (i) what is the nature of the chemical mechanism along the reaction pathway, one-step or stepwise, (ii) where and how does electron density reorganization take place along the reaction pathway, (iii) how can these electron density rearrangements be associated with chemical events such as the breaking and/or forming of chemical bonds, and (iv) which types of catastrophes appear along each reaction pathway during

the BET? These questions are central to the understanding of the reaction mechanism of this intramolecular 32CA reaction.

THEORETICAL BACKGROUND AND CALCULATIONS METHODS

Topological analysis of ELF $\eta(r)$ along the reaction pathway gives attractor basins (domains) in which the probability is maximal for finding an electron pair. Its definition comes from the Hartree–Fock probability of finding two particles of the same spin σ simultaneously at positions r_1 and r_2 ($P_2^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$), which reads¹⁴

$$P_2^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \rho_\sigma(r_1)\rho_\sigma(r_2) - |\rho_1^\sigma(r_1, r_2)|^2 \quad (1)$$

where

$$\rho_1^\sigma(r_1, r_2) = \sum_i \Psi_i^*(r_1)\Psi_i(r_2) \quad (2)$$

is the σ -spin one-body density matrix of the Hartree–Fock determinant.

If a σ -spin electron is already located at position r_1 , then the conditional probability of finding a second σ -spin electron at position r_2 is obtained by dividing the pair probability $P_2^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$ by the total σ -spin density at r_1

$$\begin{aligned} P_{\text{cond}}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) &= P_2^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)/\rho_\sigma(r_1) \\ &= \rho_\sigma(r_2) - \frac{|\rho_1^\sigma(r_1, r_2)|^2}{\rho_\sigma(r_1)} \end{aligned} \quad (3)$$

The conditional probability has two interesting properties: (1) the conditional probability of finding a second σ -spin electron at the same location as the initial σ -spin electron is zero due to the Pauli exclusion principle ($P_{\text{cond}}^{\sigma\sigma}(r_1, r_1) = 0$) and (2) the total conditional probability is equal to the number of σ -spin electrons (N_σ) – 1 ($\int P_{\text{cond}}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) dr_2 = N_\sigma - 1$).

To obtain the local contribution to the conditional probability, we perform a Taylor expansion of the spherically averaged conditional pair probability. Its leading term reads

$$\begin{aligned} P_{\text{cond}}^{\sigma\sigma}(r, s) &= \frac{1}{3} \left[\tau_\sigma(r) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma(r)|^2}{\rho_\sigma(r)} \right] s^2 + \dots \\ &= \frac{1}{3} D_\sigma(r) s^2 + \dots \end{aligned} \quad (4)$$

where s is the radius of a spherical shell around r and $\tau_\sigma(r)$ is the positive-define kinetic energy density.

As pointed out by Becke and Edgecombe,¹⁴ eq 4 conveys electron localization information. The smaller the probability of finding a second electron of the same spin near a r location, the more localize the electron at that point. The electron localization is therefore related to the smallness of the $D_\sigma(r)$ term, which is zero in the case of a one-electron system. Unfortunately, while $D_\sigma(r)$ has a lower bound value of zero for a highly localized electron, the quantity has no upper bound value. Becke and Edgecombe therefore propose an alternative “electron localization function” (ELF, $\eta(r)$) having some desirable features

$$\eta(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_\sigma(r)}{D_\sigma^0(r)} \right)^2} \quad (5)$$

where

Table 1. Relative Electronic Energies (kcal/mol) with Respect to the Reactant Energies for the Species Involved in the Intramolecular 32CA Reaction as a Function of the Method of Calculation in Vacuo and in Benzene^a

	B3LYP	B3LYP(D3)	M06-2X	M06-2X(D3)	ω B97X-D	MP2	CCSD(T)
In Vacuo							
Case 1: X = O							
TS-1T	20.12	18.54	21.50	21.56	20.38	34.36	21.26
TS-1C	21.34 (1.22)	19.13 (0.59)	22.23 (0.75)	22.30 (0.74)	21.24 (0.86)	36.35 (1.99)	22.62 (1.36)
1T	-23.14	-24.14	-32.48	-32.39	-32.22	-42.30	-37.27
1C	-22.25 (0.89)	-23.56 (0.58)	-31.87 (0.61)	-31.77 (0.62)	-31.53 (0.69)	-40.85 (1.45)	-36.19 (1.09)
Case 2: X = S							
TS-2T	20.15	18.54	21.38	21.41	20.15	35.82	21.22
TS-2C	20.36 (0.21)	18.64 (0.10)	21.64 (0.26)	21.68 (0.27)	20.51 (0.36)	36.96 (1.14)	21.41 (0.19)
2T	-26.53	-27.34	-35.98	-35.91	-36.03	-46.03	-41.32
2C	-25.87 (0.66)	-26.53 (0.80)	-35.16 (0.81)	-35.10 (0.82)	-35.13 (0.90)	-44.69 (1.34)	-40.40 (0.93)
In Benzene							
Case 1: X = O							
TS-1T	20.40	18.79	21.85	21.91	20.64	34.30	21.51
TS-1C	21.60 (1.20)	19.40 (0.60)	22.60 (0.75)	22.66 (0.75)	21.50 (0.86)	36.35 (2.05)	22.83 (1.33)
1T	-23.48	-24.40	-32.62	-32.53	-32.52	-42.06	-37.64
1C	-22.48 (1.00)	-23.80 (0.70)	-31.90 (0.72)	-31.81 (0.72)	-31.72 (0.80)	-40.48 (1.58)	-36.46 (1.18)
Case 2: X = S							
TS-2T	20.68	18.98	21.85	21.88	20.68	36.46	21.56
TS-2C	20.95 (0.27)	19.21 (0.22)	22.20 (0.35)	22.24 (0.36)	21.14 (0.46)	37.73 (1.26)	21.80 (0.24)
2T	-26.58	-27.45	-35.99	-35.92	-36.04	-45.09	-41.47
2C	-25.74 (0.84)	-26.46 (1.00)	-35.00 (0.99)	-34.93 (0.99)	-34.96 (1.08)	-43.53 (1.56)	-40.40 (1.08)

^aAll results were obtained with the 6-311++G(d,p) basis set. In parentheses are given *trans*-to-*cis* differences [$\Delta E = E(\text{cis}) - E(\text{trans})$].

$$D_{\sigma}^0(\mathbf{r}) = \frac{3}{5}(6\pi^2)^{2/3}\rho_{\sigma}^{5/3}(\mathbf{r}) \quad (6)$$

corresponds to $D_{\sigma}(\mathbf{r})$ for a uniform electron gas with spin density equal to the local value of $\rho_{\sigma}(\mathbf{r})$. Defined in this manner, the ELF is a dimensionless quantity between 0 and 1. The upper limit $\eta(\mathbf{r}) = 1$ corresponds to perfect localization, whereas $\eta(\mathbf{r}) = 0.5$ indicates behavior close to that of a uniform gas with the same density.

The basins can be classified into two types: core and valence basins.¹⁵ The valence basins can be monosynaptic, disynaptic, trisynaptic, and so on, depending on the number of atomic valence shells. According to the Lewis model, the monosynaptic basin, denoted $V(A)$, corresponds to lone pairs, while the disynaptic, labeled $V(A,B)$, describes the bonding between nuclei A and B.¹³

ELF analysis along the reaction corresponds to BET, which defines a chemical reaction as a sequence of elementary chemical processes separated by catastrophes. The identification of these catastrophes connecting the ELF structural stability domains (SSDs) along the reaction pathway allows rigorous characterization of the sequence of electron pair rearrangements taking place during a chemical transformation. In a chemical transformation, three types of catastrophes have been observed:¹³ (i) the fold catastrophe, corresponding to the creation or annihilation of monosynaptic basins; (ii) the cusp catastrophe, which transforms one critical point into three (and vice versa) such as in the formation or the breaking of a covalent bond; and (iii) the elliptic umbilic catastrophe in which the index of a critical point changes by two.

All geometry optimizations and energy calculations were performed by using the Gaussian 16 program.³⁸ The geometries of the reactants and TSs were fully optimized using density functional theory (DFT) in combination with XC functionals, B3LYP,³⁹ B3LYP(D3),⁴⁰ M06-2X,⁴¹ M06-2X(D3),⁴⁰ and

ω B97X-D,⁴² and the 6-311++G(d,p) basis set as well as the MP2 level.⁴³ In addition, single-point energies at the CCSD(T)⁴⁴ level of approximation with the 6-311++G(d,p) basis set using the MP2 geometries were also performed. The integral equation formalism of the polarizable continuum model (IEF-PCM) developed by Tomasi's group⁴⁵ was used in order to take into account solvent effects (benzene). The stationary points were characterized by vibrational frequency calculations in order to verify the number of imaginary frequencies (zero for the local minimum and one for the TS). The IRC curves⁴⁶ were evaluated using the second-order Gonzalez–Schlegel integration method^{47,48} in order to confirm that the energy profile is connecting the TS to the two minima. The global electron density transfer (GEDT) was computed by the sum of the natural atomic charges (q), obtained by a natural population analysis (NPA)^{50–52} of the atoms belonging to each framework (f) at the TSs, $\text{GEDT} = \sum q_f$.

For topological analysis within BET theory, the wave function was obtained for each point of the IRCs at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) level, and ELF analysis was performed by means of the TopMod package⁵³ considering a cubic grid with a step size smaller than 0.2 bohr. The ELF basin positions are visualized using the DrawMol and DrawProfile codes.^{54,55}

RESULTS AND DISCUSSION

Thermodynamical and Geometrical Aspects. Table 1 displays the activation energies for the stationary points involved in the studied intramolecular 32CA reactions (see Scheme 1). The CCSD(T) single-point energy calculations (here considered as reference) were performed from geometries optimized at the MP2 level of approximation. Let us first consider the case of X = O. According to Table 1, it clearly appears that the *trans* (TS-T) formation is the most favorable. Indeed, the *trans* activation energy is lower compared to that of the TS-C by about 1.36 kcal/mol in vacuo and 1.33 kcal/mol in benzene.

Therefore, this fluctuation of activation energy in benzene does not affect the regioselectivity found in vacuo.

With the B3LYP and M06-2X hybrid functional including 20 and 54% Hartree–Fock exchange, the energy difference between the *cis* and *trans* [$E(\text{cis}) - E(\text{trans})$] is 1.22 and 0.75 kcal/mol, respectively. When including dispersion in these functionals, at B3LYP(D3), the energy difference decreases by about 0.63 kcal/mol due to a larger decrease of the *cis* activation energy than the *trans* one, whereas with M06-2X(D3), the difference remains constant (0.74 kcal/mol). When considering the ω B97X-D functional, which includes range-separated Hartree–Fock exchange in addition to London dispersion forces, the difference is above that of B3LYP(D3) and M06-2X(D3) by about 0.27 and 0.12 kcal/mol, respectively.

Second, for X = S, at the CCSD(T) level of approximation, the energy difference increases from 0.19 in vacuo to 0.24 kcal/mol in benzene due to the slightly larger solvation of reactants compared to TSs. Except for this effect of solvent (benzene), almost the same trends observed previously in the case of X = O are also recorded here.

Figure 1 displays the variation of activation energies of different levels of approximation with respect to CCSD(T).

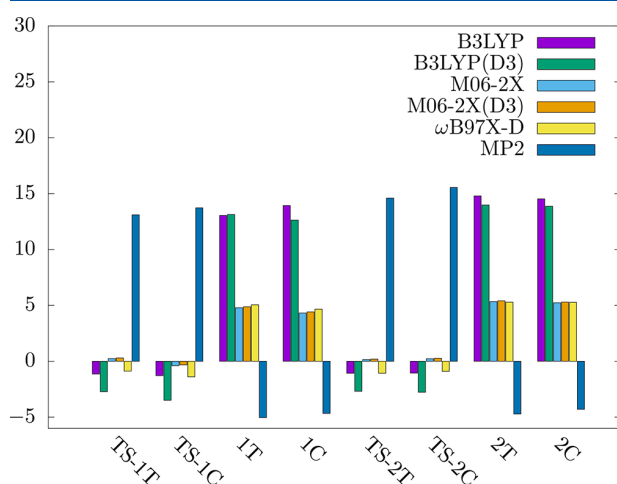


Figure 1. Difference of activation and reaction energies (kcal/mol, in vacuo) with respect to the CCSD(T) values as a function of the method of calculation.

According to this figure, the activation energies are overestimated, whereas the reaction energies are underestimated with the MP2 level of approximation. Contrary to MP2, B3LYP and B3LYP(D3) overestimate the reaction energies, while the TSs are underestimated. For the other XC functionals, they compared very well with respect to the CCSD(T) reference value for TSs (especially M06-2X, M06-2X(D3), and ω B97X-D), while larger but still reasonable discrepancies are observed for the reaction energies. Therefore, we have chosen the ω B97X-D XC functional to perform the BET analyses.

The difference of energy between TS-1T (TS-1C) and TS-2T (TS-2C) is small; therefore, substitution of the oxygen atom by sulfur has little effect on the activation energies. On the contrary, the cycloadducts are slightly more stable in the case of S than those for O with the respect to the reactants by about 3 kcal/mol.

Table 2 shows the Gibbs free energy of all species involved in the intramolecular 32CA. Considering the case of X = O, the

Gibbs free energies indicate that for all methods the cycloadduct 1T is more stable than the cycloadduct 1C (0.81 kcal/mol lower at the ω B97X-D level). Similarly, the TS-1T barrier is also lower (0.80 kcal/mol) than the TS-1C one. The cycloadduct 1T is therefore both the thermodynamic and kinetic isomer. This is in agreement with experimental outcomes where an adduct 1T was observed in 90%³⁶ yield. Similarly for case 2, cycloadduct 2T is the thermodynamic and kinetic isomer obtained experimentally (67%³⁵ yield). Because ω B97X-D has been chosen to perform BET analyses, we use it as a reference when comparing the Gibbs free energies in Figure 2. For both cases, M06-2X and M06-2X(D3) Gibbs free energies of activation and of reaction are in good agreement with the ω B97X-D ones, while B3LYP (case 1), B3LYP(D3), and MP2 underestimate the activation energies and overestimate the reaction ones

For each case of these intramolecular cycloaddition reactions, the ω B97X-D/6-311++G(d,p) optimized TSs structures are represented in Figure 3, and within brackets are the geometrical distances obtained in benzene. For Case 1, the lengths of C–C and C–O forming bonds are 2.063 and 2.052 Å and 2.421 and 2.434 Å, respectively, for TS-1C and TS-1T. In Case 2, they amount to 2.117 and 2.121 Å and 2.330 and 2.354 Å for TS-1C and TS-1T, respectively. From these geometric parameters, some conclusions can be drawn: (i) The extent of the asynchronicity of the bond formation, evaluated as the difference between the lengths of the bonds being formed in the reaction, $\Delta l = |d(\text{C4–C3}) - d(\text{C5–O1})|$, amounts to 0.36 Å at TS-1C, 0.38 Å at TS-1T, 0.21 Å at TS-2C, and 0.36 Å at TS-2T. These values indicate that the TSs associated with Case 1 have a stronger asynchronous character than those associated with Case 2. This can originate from the difference of atomic volume between the two atoms (oxygen and sulfur), which does not allow the alkene framework to easily interact with the nitrile oxide one in order to form the bicycloadduct in Case 2. (ii) Inclusion of solvent effects of benzene in the geometry optimization produces appreciable changes with an increase of Δl due to the C–O length increasing compared to C–C lengths, which remain practically unchanged.

The polar nature of these intramolecular reactions was evaluated by GEDT⁴⁹ at the TS. For Case 1, the GEDT values amount to 0.25 lel for TS-1C and 0.25 lel for TS-1T, while for Case 2, they amount to 0.15 lel for TS-2C and 0.15 lel for TS-2T. These GEDT values suggest a polar character of these intramolecular reactions according to Domingo, who defined reactions with GEDT values of 0.0 lel as nonpolar processes, while those with values higher than 0.2 lel correspond to polar processes.⁴⁹

BET Analysis of TS-1T Regioisomeric Channel of Compound 1. The BET study of the TS-1T regioisomeric pathway associated with the 32CA intramolecular reaction indicates that the process takes place along seven SSDs, as we can see in Figure 4, which represents the populations of the basins involved in the cycloaddition.

In the SSD-I, the system shows the topologies of the reactant. Three basins are observed: the disynaptic basin V(C4,C5) found between C4 and C5 atoms with a total population of 3.44 lel, the disynaptic basin V(N2,C3) found between N2 and C3 atoms with a total population of 6.07 lel, and the V(O1) basin associated to the three O1 oxygen lone pairs integrating to a total of 5.73 lel.

At SSD-II, the population of the V(N2,C3) basin drops (to attain 4.77 lel) due to the formation of a new monosynaptic basin V(N2) (with a population of 1.45 lel) via a fold-F type

Table 2. Relative eEnthalpies (ΔH° , in kcal/mol), Entropies (ΔS° , in cal/mol·K), and Gibbs Free Energies (ΔG° , in kcal/mol) for All Stationary Points Involved in the Intramolecular Reaction with Respect to the Reactants as a Function of the Method of Calculation in Benzene at 25°C^a

	ΔH°	ΔG°	ΔS°	ΔH°	ΔG°	ΔS°	ΔH°	ΔG°	ΔS°
Case 1: X = O									
B3LYP									
TS-1T	19.17	22.54	-11.30	20.43	23.67	-10.87	14.38	17.79	-11.43
TS-1C	20.46 (1.29)	23.92 (1.38)	-11.58 (-0.28)	21.35 (0.92)	24.95 (1.28)	-12.07 (-1.21)	15.42 (1.04)	19.15 (1.36)	-12.50 (-1.07)
1T	-22.09	-17.37	-15.84	-31.25	-26.78	-14.98	-26.06	-21.59	-15.00
1C	-21.06 (1.03)	-16.27 (1.10)	-16.06 (-0.22)	-30.46 (0.79)	-25.74 (1.04)	-15.82 (-0.85)	-24.85 (1.21)	-20.25 (1.33)	-15.42 (-0.42)
Case 2: X = S									
TS-2T	19.68	23.50	-12.78	20.76	24.33	-12.00	12.51	16.39	-13.02
TS-2C	19.92 (0.24)	23.60 (0.10)	-12.31 (0.47)	21.14 (0.39)	24.40 (0.07)	-10.93 (1.07)	12.28 (-0.23)	16.40 (0.01)	-13.82 (-0.80)
2T	-24.9	-29.85	-15.88	-34.23	-29.83	-14.76	-29.89	-24.96	-16.51
2C	-24.09 (0.81)	-29.26 (0.59)	-15.67 (0.21)	-33.33 (0.90)	-29.58 (0.25)	-12.60 (2.16)	-29.93 (0.95)	-23.89 (1.07)	-16.91 (-0.40)
B3LYP(D3)									
Case 1: X = O									
TS-1T	17.53	21.13	-12.05	20.49	23.73	-10.89	19.68	23.58	-13.10
TS-1C	18.30 (0.76)	22.36 (1.23)	-13.63 (-1.58)	21.41 (0.92)	25.01 (1.27)	-12.07 (-1.19)	20.43 (0.75)	24.38 (0.80)	-13.24 (-0.14)
1T	-23.12	-17.95	-17.32	-31.16	-26.69	-14.98	-30.71	-25.42	-17.73
1C	-22.36 (0.76)	-17.03 (0.92)	-17.85 (-0.53)	-30.37 (0.79)	-25.65 (1.04)	-15.83 (-0.85)	-29.99 (0.72)	-24.61 (0.81)	-18.02 (-0.29)
Case 2: X = S									
TS-2T	17.93	21.87	-13.21	20.81	24.47	-12.29	19.51	22.86	-11.24
TS-2C	18.12 (0.18)	21.81 (-0.06)	-12.40 (0.82)	21.20 (0.39)	24.54 (0.07)	-11.20 (1.08)	20.05 (0.54)	23.54 (0.68)	-11.70 (-0.46)
2T	-25.84	-21.05	-16.05	-34.13	-29.65	-15.05	-34.31	-29.83	-15.02
2C	-24.96 (0.88)	-20.30 (0.76)	-15.64 (0.41)	-33.24 (0.90)	-29.52 (0.13)	-12.48 (2.57)	-33.41 (0.90)	-29.10 (0.73)	-14.45 (0.57)

^aIn parentheses are given *trans*-to-*cis* differences of each thermodynamic parameter.

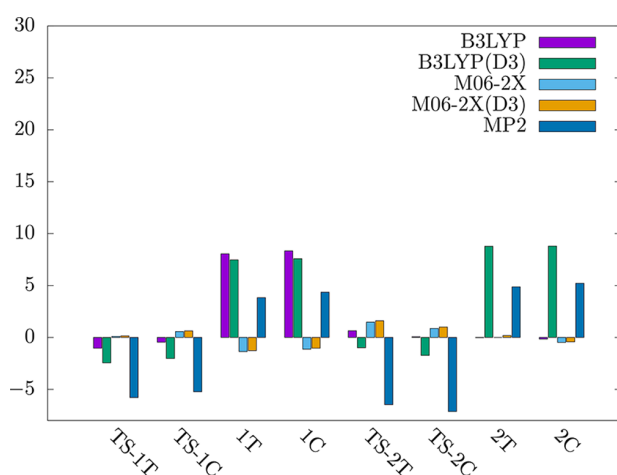


Figure 2. Difference of the Gibbs free energy of activation and reaction with respect to the ω B97X-D values (kcal/mol) as a function of the method of calculation.

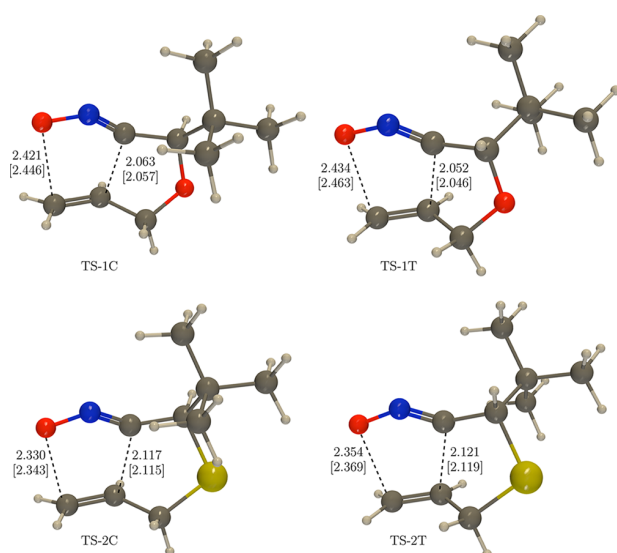


Figure 3. ω B97X-D/6-311++G(d,p) optimized geometries for the TSs involved in these intramolecular 32CA reactions. Key bond distances in vacuo are indicated. Values in brackets refer to the optimized geometries in benzene.

catastrophe. In the following domain (SSD-III), we observe the creation of two monosynaptic basins, $V(C3)$ and $V(C4)$ with 0.51 and 0.27 lel, that arise from the simultaneous drop of $V(N2,C3)$ and $V(C4,C5)$ disynaptic basin populations, respectively by means of two fold-F type catastrophes (Figure 5).

These two basins join together in domain IV to form the new disynaptic $V(C3,C4)$ basin, which corresponds to the C3–C4 σ -bond by the means of a cusp-C type catastrophe. Then, the $V(C3,C4)$ basin population increases while the $V(C4,C5)$ decreases by 0.11 lel.

In the SSD-V, the population of the $V(C4,C5)$ basin drops due to the formation of the new monosynaptic $V(C5)$ basin (of a population of 0.12 lel) by means of a fold-F catastrophe. Then, at the end of this domain, the populations of $V(C3,C4)$ and $V(N2)$ increase to attain 1.63 and 2.55 lel, respectively (Figure 4).

In the SSD-VI, a second monosynaptic basin $V'(O1)$ (with a population of 0.38 lel) appears on the oxygen atom (Figure 4) due to the drop of the $V(O1)$ basin population.

The $V(O1,C5)$ basin is formed in the VII domain by the merger of $V'(O1)$ (which loses 0.38 lel) and $V(C5)$ (which loses 0.26 lel) basins (Figure 4) by means of another cusp-C type catastrophe. Then, the population of the $V(O1,C5)$ basin rises from 0.73 lel at the beginning of the VII domain to reach 1.28 lel at the end of the domain (Figure 4).

BET Analysis of TS-2T Regioisomeric Channel of Compound 2. Like the TS-1T regioisomeric channel, we have also conducted BET study along the TS-2T pathway, and eight SSDs have been found for this analysis (see Figure 6).

At SSD-I, the system shows the topologies of the reactant with three basins: the $V(C4, C5)$ basin (3.41 lel) along the C–C double bond, the $V(O1)$ basin on the oxygen atom lone pairs (5.74 lel), and one $V(C3,N2)$ basin with 6.08 lel for the triple N–C bond.

In SSD-II, as in Case 1, the $V(N2)$ monosynaptic basin (1.55 lel) appears first coming from the drop of the $V(N2,C3)$ (from 5.74 to 4.71 lel) populations (Figure 7).

In contrast to the TS-1T regioisomeric pathway where the two monosynaptic basins ($V(C3)$ and $V(C4)$) appear simultaneously in the SSD-III domain, they appear here at SSD-III ($V(C3)$ with 0.39 lel of population) and SSD-IV ($V(C4)$ with 0.36 lel of population), respectively (Figure 7).

In SSD-V, the two monosynaptic basins on C3 and C4 carbon atoms (Figure 7) merge together in order to generate the $V(C3,C4)$ disynaptic basin (1.2 lel), accounting for the C3–C4 bond formation.

The new disynaptic basin $V(C3,C4)$ population reaches 1.55 lel at the SSD-VI, while the $V(C4,C5)$ one drops due to the creation of another new monosynaptic basin $V(C5)$ (which possesses 0.14 lel) by mean of a fold-F type catastrophe (see Figure 6).

At SSD-VII, a second monosynaptic $V(O1)$ (with 0.23 lel), the oxygen atom O1 is created simultaneously with the drop of population of the $V(O1)$ basin.

SSD-VIII corresponds to the formation of the $V(O1,C5)$ basin (with a population of 0.77 lel) from the merger of $V(C5)$ and $V'(O1)$ basins, which illustrates the last topological change (cusp-C catastrophe) along the reaction mechanism (Figure 7).

BET Analysis of TS-1C and TS-2C Regioisomeric Channels. The *cis* pathways are explored with respect to the topological description of the *trans* regioisomeric ones. The TS-1C pathway can be described from the topological point of view as a series of seven SSDs like TS-1T (Figures SI-1 and SI-2 Supporting Information). The molecular mechanism is similar: the $V(N2)$ basin appears first, followed by the simultaneous creation of $V(C3)$ and $V(C4)$ basins (SSD-III), leading to the C–C bond formation in the SSD-IV domain, and finally the $V(O1,C5)$ basin along the O1–C5 bond appears (SSD-VII) from the merger of the $V(C5)$ (appearing in SSD-V) and the $V'(O1)$ (appearing in SSD-VI) basins (Figure SI-2 Supporting Information).

The TS-2C pathway can be described along seven SSDs (Figures SI-3 and SI-4 Supporting Information), contrary to eight SSDs recorded for TS-2T. The difference of SSD domains comes from the creation of $V(C3)$ and $V(C4)$ basins, which take place at the same domain (SSD-III) for the TS-2C pathway, while for the TS-2T pathway, they are created in SSD-III and SSD-IV domains (Figure 7). Apart from this, the description is the same: the $V(C3,C4)$ disynaptic appears by the merger of the

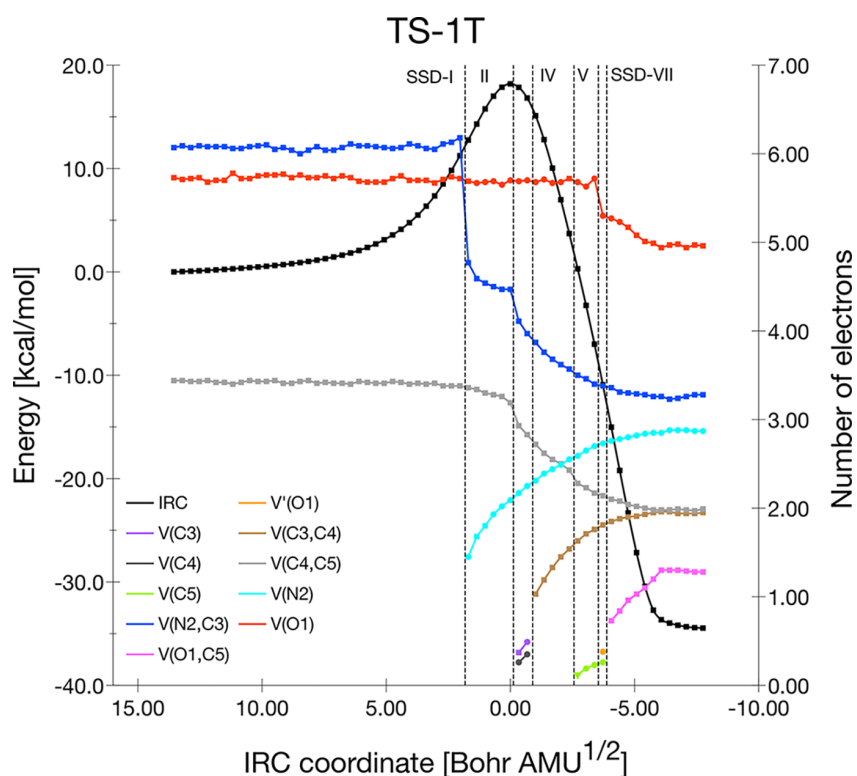


Figure 4. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associated with the TS-1T regioisomeric channel together with the potential energy surface along the reaction coordinate.

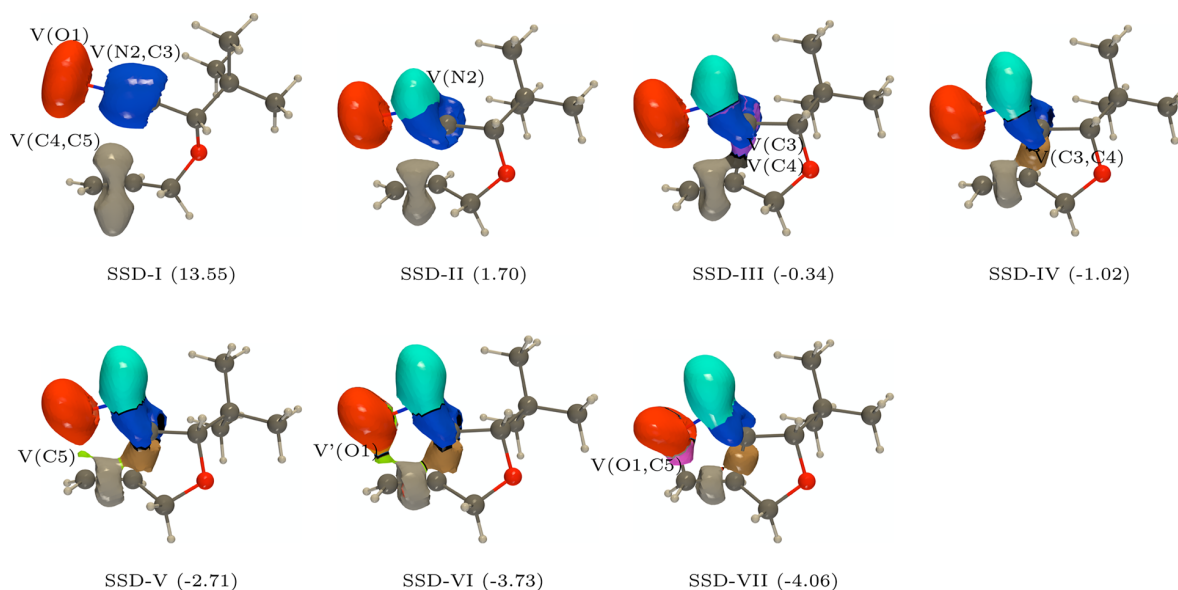


Figure 5. ELF basin isosurface for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with the TS-1T regioisomeric channel. See Figure 4 for the color labeling of the basins. Reaction coordinates ($\text{Bohr } \sqrt{\text{AMU}}$) are given in parentheses.

V(C3) and V(C4) basins (SSD-IV). Finally, the V(O1,C5) basin is formed (SSD-VII) accounting for the C–O bond formation coming from the union of the V(O1) (created in SSD-V) and V(C5) (created in SSD-VI) basins.

In addition to the global topology analysis, we compare the reaction coordinates of the appearance of the basins involved in the formation of the C3–C4 and O1–C5 bonds (Table 3). For

all cases, the reaction coordinate of the appearance of the second topological change (V(C3) and V(C4)) is almost the same ($0.34 \text{ Bohr } \sqrt{\text{AMU}}$), except for V(C4) for TS-2T, as already discussed. For the V(C3,C4) one, both *cis* and *trans* pathways for case 1 ($X = \text{O}$) appear at $1.02 \text{ Bohr } \sqrt{\text{AMU}}$, while for case 2 ($X = \text{S}$), both arise at $1.33\text{--}1.36 \text{ Bohr } \sqrt{\text{AMU}}$. For the V(C5) basin, the reaction coordinates of appearance are all different

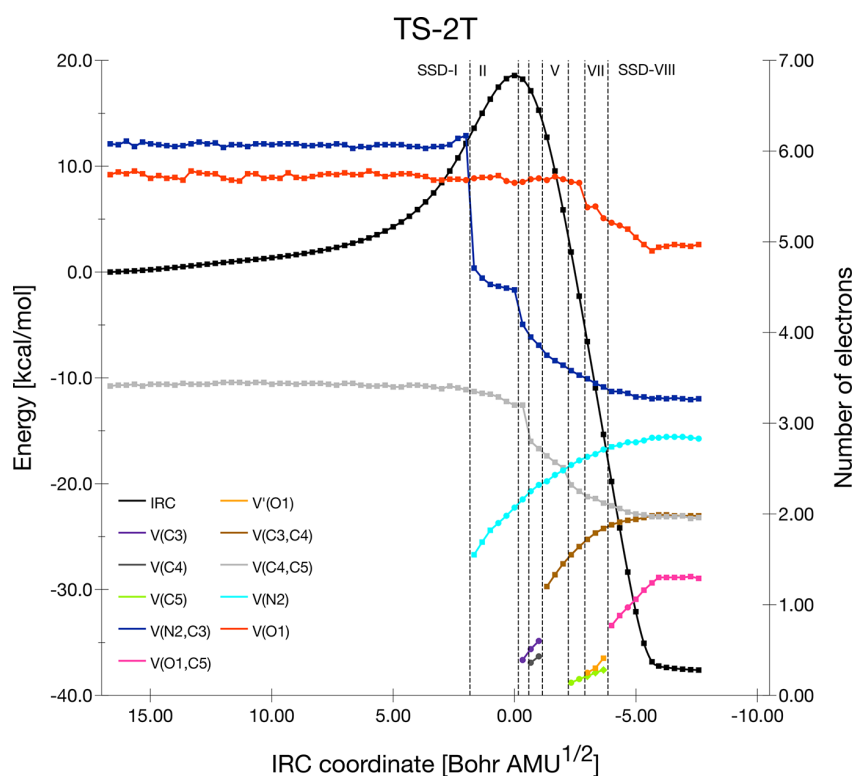


Figure 6. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC (ω B97X-D/6-311++G(d,p)) associated with the TS-2T regioisomeric channel together with the potential energy surface along the reaction coordinate.

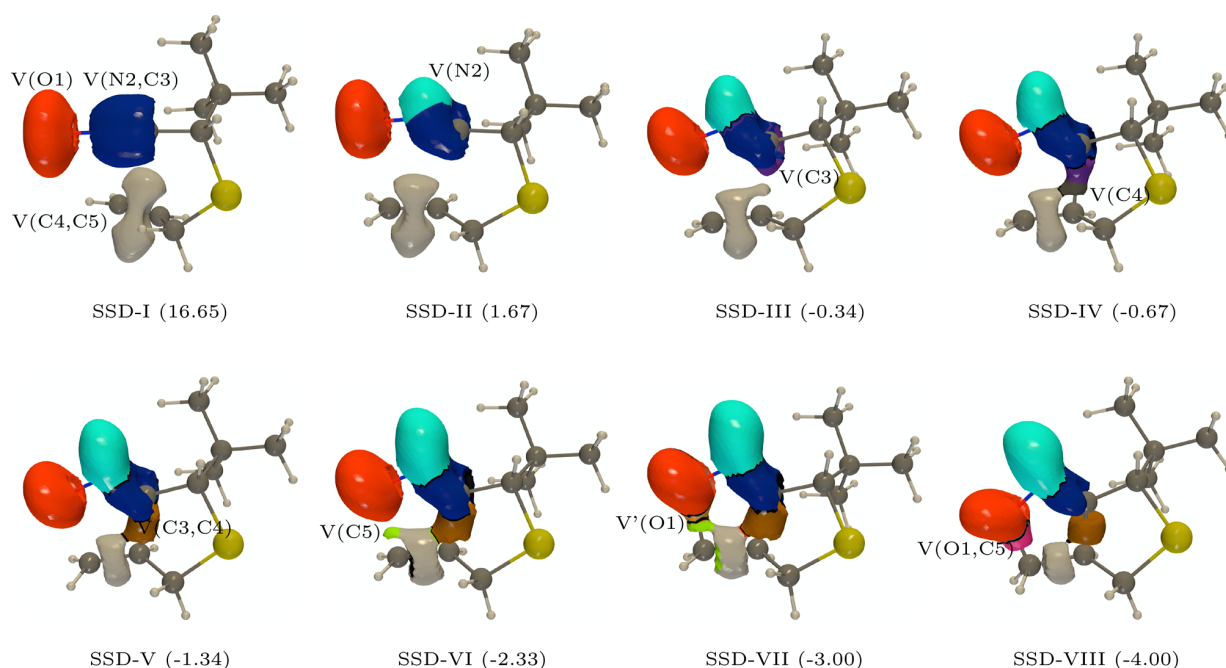


Figure 7. ELF basin isosurface for selected points that are representative of each of the SSDs found along the IRC associated with the TS-2T regioisomeric channel. See Figure 4 for the color labeling of the basins. Reaction coordinates (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) are given in parentheses.

and range from 2.03 to 2.71 Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$. Therefore, the difference of reaction coordinate between the appearances of the V(C3) and V(C5) basins decreases when going from TS-1T to TS-1C, TS-2T, and TS-2C, in agreement with the

asynchronicity criterion (ΔI) discussed in the [Thermodynamic and Geometrical Aspects](#) section.

Table 3. Reaction Coordinate (Bohr $\sqrt{\text{AMU}}$) of the Appearance of Some Selected Basins along the IRC Together with the Asynchronicity Criterion (ΔI in Å)

	TS-1T	TS-1C	TS-2T	TS-2C
V(C3)	0.34	0.34	0.33	0.34
V(C4)	0.34	0.34	0.67	0.34
V(C3,C4)	1.02	1.02	1.33	1.36
V(C5)	2.71	2.38	2.33	2.03
V'(O1)	3.73	3.74	3.00	3.39
V(O1,C5)	4.07	4.08	4.00	3.73
V(C5) – V(C3)	2.37	2.04	2.00	1.69
ΔI	0.38	0.36	0.36	0.21

CONCLUSIONS

The mechanisms of the [3 + 2] intramolecular cycloaddition reactions through two regioisomeric pathways (*trans* and *cis*) have been studied. Only one TS was found for each reaction channel, implying a one-step mechanism. Analysis of the relative Gibbs free energies indicated that the reaction path associated with the formation of the *trans*-isomer is thermodynamically and kinetically preferred, in agreement with experimental outcomes.

For a deeper understanding of the bond forming/breaking during the chemical reaction mechanism, we performed BET analysis along this intramolecular cycloaddition. The reaction mechanism is globally the same for the four channels and can be summarized as follows: (i) the V(N2,C3) basin population drops with the appearance of the V(N2) basin associated with the N lone pair, (ii) then, two monosynaptic basins (V(C3) and V(C4)) arise simultaneously (except for TS-2T where there is a small shift in the reaction coordinate) together with a fall of the V(N2,C3) and V(C4,C5) basin populations, (iii) these two basins then merge to form the C3–C4 bond, and (iv) at last, the V(O1,C5) basin is created from the merger of V(C5) and V'(O1) basins formed in the meantime from the drop of V(O1) and V(C4,C5) basin populations. In addition to the small difference observed in the reaction mechanism for TS-2T, the appearance of the different basins occurs at slightly different reaction coordinates for the different channels.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.jpca.8b06711.

Tables of the electronic energies, enthalpies, entropies, and Gibbs free energies and figures showing the population evolutions and ELF basin isosurfaces (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: vincent.liegeois@unamur.be.

ORCID

Vincent Liégeois: 0000-0003-2919-8025

Benoît Champagne: 0000-0003-3678-8875

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

A.A.I. thanks the University of Namur (Belgium) for his UNamur-CERUNA Ph.D. Mobility Fellowship. V.L. thanks the Fund for Scientific Research (F.R.S.-FNRS) for his Research

Associate position. The calculations were performed at the computing facilities of the Consortium des Équipements de Calcul Intensif (CÉCI), in particular, those of the Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI) installed in the University of Namur, for which we gratefully acknowledge financial support from the FNRS-FRFC (Conventions 2.4.617.07.F and 2.5020.11) and from the University of Namur.

REFERENCES

- (1) Lewis, G. N. *The Atom and the Molecule*. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762–785.
- (2) Pauling, L. The Nature of the Chemical Bond. II. The One-Electron Bond and the Three-Electron Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3225–3237.
- (3) Pauling, L. The Nature of the Chemical Bond. Application of Results Obtained from the Quantum Mechanics and from a Theory of Paramagnetic Susceptibility to the Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367–1400.
- (4) Pauling, L. The Nature of the Chemical Bond. III. The Transition from One Extreme Bond Type to Another. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 988–1003.
- (5) Hehre, J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley: New York, 1986.
- (6) Parr, R.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
- (7) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793–1874.
- (8) Bader, R. F. W.; Nguyen-Dang, T. T.; Tal, Y. A Topological Theory of Molecular Structure. *Rep. Prog. Phys.* **1981**, *44*, 893.
- (9) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*; Oxford University Press, Oxford, U.K., 1990.
- (10) Popelier, P. L. A.; Brémond, E. A. G. Geometrically Faithful Homeomorphisms between the Electron Density and the Bare Nuclear Potential. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2542–2553.
- (11) Takahashi, Y.; Zettsu, N.; Nishino, Y.; Tsutsumi, R.; Matsubara, E.; Ishikawa, T.; Yamauchi, K. Three-Dimensional Electron Density Mapping of Shape-Controlled Nanoparticle by Focused Hard X-ray Diffraction Microscopy. *Nano Lett.* **2010**, *10*, 1922–1926.
- (12) Deutsch, M.; Gillon, B.; Claiser, N.; Gillet, J.-M.; Lecomte, C.; Souhassou, M. First Spin-Resolved Electron Distributions in Crystals from Combined Polarized Neutron and X-Ray Diffraction Experiments. *IUCr* **2014**, *1*, 194–199.
- (13) Krokidis, X.; Noury, S.; Silvi, B. Characterization of Elementary Chemical Processes by Catastrophe Theory. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7277–7282.
- (14) Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. A Simple Measure of Electron Localization in Atomic and Molecular Systems. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397–5403.
- (15) Silvi, B.; Savin, A. Classification of Chemical Bonds based on Topological Analysis of Electron Localization Functions. *Nature* **1994**, *371*, 683–686.
- (16) Thom, R. *Structural Stability and Morphogenesis, an Outline of a General Theory of Models*; Benjamin/Cummings Publishing Co.: Reading, MA, 1980.
- (17) Berski, S.; Andrés, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. New Findings on the Diels-Alder Reactions. An Analysis Based on the Bonding Evolution Theory. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13939–13947.
- (18) Mbouombou Ndassa, I.; Silvi, B.; Volatron, F. Understanding Reaction Mechanisms in Organic Chemistry from Catastrophe Theory: Ozone Addition on Benzene. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 12900–12906.
- (19) Andrés, J.; Berski, S.; Domingo, L. R.; González-Navarrete, P. Nature of the Ring-Closure Process along the Rearrangement of Octa-1,3,5,7-tetraene to Cycloocta-1,3,5-triene from the Perspective of the Electron Localization Function and Catastrophe Theory. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 748–756.
- (20) Ríos-Gutiérrez, M.; Perez, P.; Domingo, L. R. A Bonding Evolution Theory Study of the Mechanism of [3 + 2] Cycloaddition

Reactions of Nitrones with Electron-Deficient Ethylenes. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58464–58477.

(21) Berski, S.; Durlak, P. The Mechanism of Claisen Rearrangement of Allyl Phenyl Ether from the Perspective of Topological Analysis of the ELF. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 8717–8726.

(22) Adjieufack, A. I.; Mbouombouo Ndassa, I.; Patouossa, I.; Ketcha Mbadcam, J.; Safont, V. S.; Oliva, M.; Andrés, J. On the Outside Looking in: Rethinking the Molecular Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions from the Perspective of Bonding Evolution Theory. The Reaction between Cyclic Nitrones and Ethyl Acrylate. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 18288–18302.

(23) Mbouombouo Ndassa, I.; Adjieufack, A. I.; Ketcha Mbadcam, J.; Berski, S.; Ríos-Gutiérrez, M.; Domingo, L. R. Understanding the Reactivity and Regioselectivity of [3 + 2] Cycloaddition Reactions between Substituted Nitrile Oxides and Methyl Acrylate. A Molecular Electron Density Theory Study. *Int. J. Quantum Chem.* **2017**, *117*, e25451.

(24) Andrés, J.; Gonzalez-Navarrete, P.; Safont, V. S.; Silvi, B. Curly arrows, Electron Flow, and Reaction Mechanisms from the Perspective of the Bonding Evolution Theory. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 29031–29046.

(25) Zahedi, E.; Shaabani, S.; Shiroudi, A. Following the Molecular Mechanism of Decarbonylation of Unsaturated Cyclic Ketones Using Bonding Evolution Theory Coupled with NCI Analysis. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 8504–8517.

(26) Nouri, A.; Zahedi, E.; Ehsani, M.; Nouri, A.; Balali, E. Understanding the Molecular Mechanism of Thio-Claisen Rearrangement of Allyl Phenyl Sulfide and Allyl Vinyl Sulfide using Bonding Evolution Theory Coupled with NCI Analysis. *J. Sulfur Chem.* **2018**, *39*, 350.

(27) Xing, Y.; Wang, N.-X. Organocatalytic and Metal-Mediated Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition Reactions. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938–952.

(28) Hamzehloueian, M.; Yeganegi, S.; Sarrafi, Y.; Alimohammadi, K.; Sadatshahabi, M. A Theoretical Investigation on the Regioselectivity of the Intramolecular Hetero Diels-Alder and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of 2-(vinylxy)benzaldehyde Derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* **2014**, *79*, 911–920.

(29) Najera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596–8636.

(30) Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.

(31) Mótyán, G.; Kádár, Z.; Kovács, D.; Wölfling, J.; Frank, É. Regio- and Stereoselective access to Novel Ring-Condensed Steroidal Isoxazolines. *Steroids* **2014**, *87*, 76–85.

(32) Frank, É.; Kovács, D.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Bartók, T.; Zupkó, I. Synthesis of Novel Steroidal 16-Spiroisoxazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition, and an Evaluation of their Antiproliferative Activities in Vitro. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 521–534.

(33) Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Adjieufack, A. I.; Mbouombouo Ndassa, I.; Nana Nouhou, C.; Ketcha Mbadcam, J. Molecular Electron Density Theory Study of Fused Regioselectivity in the Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Cyclic Nitrones. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5412–5420.

(34) Yonekawa, M.; Koyama, Y.; Kuwata, S.; Takata, T. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile N-Oxide Accompanied by Dearomatization. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1164–1167.

(35) Hassner, A.; Dehaen, W. A Two-step Conversion of Carbonyl Compounds into Functionalized Five and Six-Membered Ring Thioethers via Intramolecular Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5505–5510.

(36) Kim, H. R.; Kim, H. J.; Duffy, J. L.; Olmstead, M. M.; Ruhlandt-Senge, K.; Kurth, M. J. Double Diastereoselectivity in the Intramolecular Nitrile Oxide-Olefin Cycloaddition (INOC) Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4259–4262.

(37) Albert, P.; William, H. P. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley and Sons, Inc., 2002.

(38) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; et al. *Gaussian16*, revision A.03; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2016.

(39) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

(40) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.

(41) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Non-covalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

(42) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.

(43) Møller, C.; Plesset, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.

(44) Rolik, Z.; Szegegy, L.; Ladjanszki, I.; Ladoczki, B.; Kallay, M. An Efficient Linear-Scaling CCSD(T) Method Based on Local Natural Orbitals. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 094105.

(45) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.

(46) Fukui, K. Formulation of the Reaction Coordinate. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161–4163.

(47) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. Reaction Path Following in Mass-Weighted Internal Coordinates. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

(48) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. Improved Algorithms for Reaction Path Following: Higher-Order Implicit Algorithms. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853–5860.

(49) Domingo, L. R. A New C-C Bond Formation Model Based on the Quantum Chemical Topology of Electron Density. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415–32428.

(50) Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural Bond Orbital Analysis of Near-Hartree-Fock Water Dimer. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–4073.

(51) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. Natural Population Analysis. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746.

(52) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

(53) Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. Computational Tools for the Electron Localization Function Topological Analysis. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597–604.

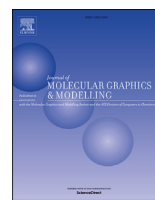
(54) Liégeois, V. DrawMol. UNamur. www.unamur.be/drawmol (2018).

(55) Liégeois, V. DrawProfile. UNamur. www.unamur.be/drawprofile (2018).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Graphics and Modelling

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

Unraveling the sequence of electron flows along the reaction mechanism by quantum topological tools: The 32CA reaction of acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one

Adjieufack Abel Idrice ^{a, b, *}, Djogang Lucie Karelle ^a, Lekene Ngouateu Rene Blaise ^a, Mbah Bake Maraf ^{a, b}, Nana Nouhou Cyrille ^{a, b}, Emadak Alphonse ^a, Ketcha Joseph Mbadcam ^a, Mbouombouo Ndassa Ibrahim ^{b, **}

^a Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box, 812, Yaoundé, Cameroon

^b Computational Chemistry Laboratory, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, P. O. Box, 47, Yaoundé, Cameroon

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 October 2019

Received in revised form

13 November 2019

Accepted 11 December 2019

Available online 16 December 2019

ABSTRACT

This work lays out the flow of electron density taking place along four reaction pathways of 32CA reaction of acetonitrile oxide between 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one which has been examined in detail and in accordance with the bonding evolution theory (BET). The BET study makes apparent the non-concerted bond breaking/forming processes along each reaction pathway. The number (seven) of stability structural domains (SSD) found along the different reaction pathway through the syn and anti-approach is identical. For the both reaction pathway, the N–C triple and C–C double bonds are the main electron flux and responsible for the appearance of the fold-type catastrophe on N and C atoms. Finally, the C–C sigma bond formation corresponding to cusp catastrophe starts first and follows by the O–C one along the four different reaction pathways.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Quantum Chemistry has evolved over the last decades to produce methods suitable to predict and analyze chemical reactivity, *i.e.* reaction mechanisms, thermodynamics and kinetics [1–4]. This involves the characterization of transition states as well as the deduction of structure-reactivity indices, for the instance, those derived from conceptual Density Functional Theory (DFT) [5,6]. On the other hand, the fundamental criteria for the formation or breakage of chemical bonds along the reaction mechanism are still often controversial and require the development and validation of appropriate tools. In this sense, molecular orbital (MO) defined in the theory of FMO (frontier molecular orbital) have allowed the chemical bond to be defined as an electron pair shared by two or more nuclei in accordance with Lewis theory [7].

Despite the advances made in theoretical models based on the analysis of MOs, they are not physical observables but only mathematical constructions that cannot be determined experimentally. In the perspective to define a chemical bond concept in terms of observable, Krokidis and Silvi have proposed the bond evolution theory (BET) [8] which combines the electronic localization function (ELF) [9] and Thom's catastrophe theory (CT) [10]. The BET is an appropriate technique for monitoring the reorganization of electron pairs along reaction paths, and therefore describing the bonding changes [11–20]. Electron density is a measurable feature and always a real valued function. The electron density distribution in a molecule or crystal can be determined experimentally by electron diffraction and X-ray spectroscopy crystallography [21,22]. Thus, unlike MOs, only electron density is responsible for all molecular properties such as chemical bonding mechanisms, the prediction of molecular geometries, the optical properties and the magnetic behavior of the molecular or sub-molecular building blocks in materials [23].

Cycloaddition (32CA) reactions have emerged as powerful synthetic tools for preparing five-membered heterocyclic compounds, owing to the seminal works of Huisgen and co-workers [24], where an azide dipole reacts with an alkyne to

* Corresponding author. Physical and Theoretical Chemistry Laboratory, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box, 812, Yaoundé, Cameroon.

** Corresponding author. Computational Chemistry Laboratory, High Teacher Training College, University of Yaoundé I, P. O. Box, 47, Yaoundé, Cameroon.

E-mail addresses: adjieufack21@gmail.com (A.A. Idrice), indassa@yahoo.fr (M.N. Ibrahim).

generate triazole compounds. 32CA involve the 1,3-addition of a dipolarophile (alkene or alkyne) to a three-atom 4- π electron 1,3-dipole component (allyl- or propargyl-type), conducting to the formation of five-membered heterocycles. These five-membered heterocyclic rings are very important versatile intermediates in the synthesis of natural products as well as biologically- and medically-active compounds [25]. During the cycloaddition process, a certain dipolarophiles such norbornene (bicyclic alkene) derivatives are preferentially attacked from the syn approach of the double bond [26].

In 1990, Arjona has performed experimentally a series of 32CA reactions between acetonitrile oxide and norbornene (bicyclic alkene) derivatives, in which the syn cycloadduct were observed as major cycloadduct [27]. Recently, we have theoretically performed the 32CA reactions of acetonitrile oxide (NO) with two 7-oxanorborn-5-en-2-ones (ONBs) at the B3LYP/6-31G(d) computational level within of the molecular electron density theory (MEDT) [28]. Through the non-covalent interaction (NCI) analysis of anti/syn transitional state for para regioisomeric, the authors showed that steric hindrance was the main factor for the syn diastereofacial selectivity observed. For other authors such as Houk, this preferential syn face attack of the double bond of norbornene could be explained by the enforced staggering of allylic bonds in norbornene and not from the extension of non equivalent orbital or hyper conjugative interactions [26].

To get more information about this preferential syn face attack, the electronic changes occurring along the four reactions pathways of the 32CA cycloaddition reaction between acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one (see Scheme 1) will be analyze by the means of Bond Evolution Theory. In what follow, we analyze the different aspects of electronic flux (electrons rearrangements) that have been addressed in two recognized chemical rearrangements known as chemical bond breaking or formation along the 32CA reactions. Similar related works based on the analysis of the electron density have been reported in the literature [29,30]. However these works showed that the formation of the C–O or C–C sigma bond took place depending the regioisomeric channel (ortho and meta) through the 32CA reaction dipole with non-bicyclic unsaturated compounds.

The main objective of this research work based on the electron flux density analysis is to know which chemical bond among the new forming C–C and C–O bonds will appear first along the different regioisomeric reaction pathways (para and meta) during the 32CA acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one (bicyclic alkene).

2. Theoretical background and calculation methods

The Becke-Edgecombe electron localization function (ELF) denoted η , is the more appropriate function to study the bonding in molecules or crystals. ELF function is defined mathematically as [9]:

$$\text{ELF} = \frac{1}{1 + \left[\frac{D(r)}{D_h(r)} \right]^2} \quad (1)$$

with $D(r)$ as the excess of local kinetic energy density coming from Pauli's repulsion and $D_h(r)$ the Thomas-Fermi kinetic energy density or renormalization" factor. The two different expressions of these terms $D(r)$ and $D_h(r)$ are given by two last mathematical equations.

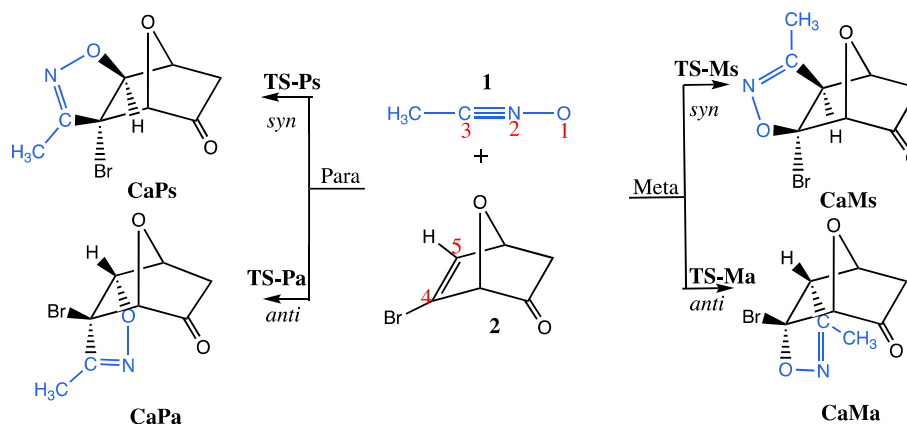
$$D(r) = \frac{1}{2} \sum |\nabla_{\phi_i}(r)|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla_{\rho}(r)|^2}{\rho(r)} \quad (2)$$

$$D_h(r) = C_F \rho(r)^{5/3} \quad (3)$$

The topological analysis of a chemical bond through the $\eta(r)$ function within the Silvi-Savin approach allows to divide the molecular space into different basins with a clear chemical significance [31]. The basins can be grouped as core and valence basins. The second type of basins can be monosynaptic (lone pair, $V(A)$) and disynaptic (chemical bond shared by two atoms, $V(A,B)$) depending on the number of atomic valence shells.

When a reaction is ongoing, the system comes into contact with a series of structural stability domains (SSDs) separated by catastrophe. In this way, the catastrophe can be identified to chemical events such as bond forming/breaking processes, creation/annihilation of lone pairs and other types of electron pair rearrangements occurring along the chemical reaction [32]. These catastrophes identifiable according to Thom's classification are classified as catastrophes fold, cusp, and elliptic umbilic for a chemical reaction within the BET study. The first catastrophe belongs to the creation/annihilation of lone pairs; the cusp one belongs to the transformation a critical point of a given parity into three point with two having similar parity and one of the contrary parity; and the elliptic umbilic catastrophe converts the index of one critical point by two [8].

The geometries of the reactants, products and transition states were fully optimized through density functional theory (DFT) calculations by using the B3LYP [33,34] functional with the 6-31G(d) basis set [35] with aid of Gaussian 16.0 programs [36]. The



Scheme 1. 32CA reaction of acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one.

characterization of the stationary point was done by frequency calculations in order to verify the number of imaginary frequencies (zero for local minimum and one for TS). To check the connectivity between the reactants and products, the intrinsic reaction coordinate (IRC) [37] curves have been plotted using the second-order González-Schlegel integration method [38,39]. To carry out perform the topological analysis within the BET theory, the wave function was obtained for each point of the IRC. The ELF analysis was carried out by using the TopMod package [40]. The ELF attractor basin positions were visualized using Gaussview [41] while the basin population evolution along the IRC by Drawprofile [42].

3. Results and discussion

3.1. BET analysis along the TS-Ps

The reaction mechanism resulting from the BET analysis of TS-Ps is illustrated in Fig. 1. This BET analysis divides the intrinsic reaction coordinate (IRC) of the TS-Ps path into seven domains of structural stability (SSD). All these SSDs are related to the disappearance or the creation of valence basins of the different atoms engaged in the formation of the C3–C4 and O1–C5 bonds, thus revealing the non-concerted character of the formation of these new forming bonds during this 32CA reaction.

The first SSD-I domain describes the different topologies of the two reagents. We have the presence within the oxide acetonitrile framework (NO) of two monosynaptic basins $V(O1)$ and $V'(O1)$ with a total density of 5.89 |e|, one disynaptic $V(N2,C3)$ with 6.19 |e| as electronic density belonging respectively to the free pairs on the oxygen atom O1 and the triple bond N2–C3, one $V(O1,N2)$ basin with an electronic population of 1.58 |e| for the O1–N2 sigma bond. Within of ONB framework, the double disynaptic basins $V(C4,C5)$ and $V'(C4,C5)$ symbolizing the double carbon bond between the carbon atoms C4 and C5, and integrating each one a population of 1.85 |e| is presented in Fig. 1. The transition from the SSD-II domain results in a fold-F catastrophe due to the creation of a $V(N2)$

monosynaptic basin around the N2 atom with a density of 1.16 |e| and illustrating the formation of lone pair on this atom. This new basin's population is the result of the reduction of $V(N2,C3)$ basin (5.04|e|) whose the population has recorded a loss of 1.07 |e|. In addition, there is a small drop of 0.05 |e| basin $V(O1,N2)$ which contributes for the population of $V(N2)$ basin.

This reduction of $V(N2,C3)$ basin continues to the SSD-III domain with an increasing of the electronic density of $V(N2)$ reaching the value of 1.72 |e|. However, along this domain, electronic population (3.51|e|) between the C4 and C5 atoms increase up to 3.13 |e|, due to the disappearance (Cusp-C type catastrophe) of the second basin, and illustrates the conversion of the double bond into single one. In addition to this previous catastrophe, we note the creation of a $V(C4)$ monosynaptic basin on the C4 atom with a population of 0.53 |e| which still comes from the depopulation of basin $V(C4,C5)$.

In the SSD-IV and SSD-V domains, we have the creation of the pseudo-radical centers on the C3 and C5 atoms with respectively 0.43 and 0.20 |e| as the population at the beginning of each domain. These electronic densities emanate from the depopulation of basins $V(N2,C3)$ and $V(C4,C5)$ having suffered a loss of 0.48 and 0.25 |e| respectively (Fig. 1). At the SSD-VI domain, the two pseudo-radical centers C3 and C4 are quite rich in electronic density ($V(C3) = 0.68$ |e| and $V(C4) = 0.95$ |e|, see Fig. 1) and they have fused together to give rise to the disynaptic basin $V(C3,C4)$ which corresponds to a Cusp type catastrophe. The new forming disynaptic basin $V(C3,C4)$ illustrates the first C–C sigma bond formed. The population of basin $V(C3,C4)$ is 1.69 |e| at the beginning of the SSD-VI domain, while that of monosynaptic basin $V(C5)$ required for the formation of the last O1–C5 bond is 0.24 |e|. Finally the last topological change took place in SSD-VII domain with the formation of the disynaptic basin $V(O1,C5)$ having a population of 0.77 |e|, symbolizing the last bond O1–C5. The bond length of this new chemical bond 1.7815 Å at the beginning of the domain (Fig. 2). The population of basin $V(O1,C5)$ results from the disappearance of basin $V(C5)$ (0.24 |e|) and the density depopulation of 0.48 |e| around the oxygen atom and 0.05 |e| from $V(O1,N2)$ basin.

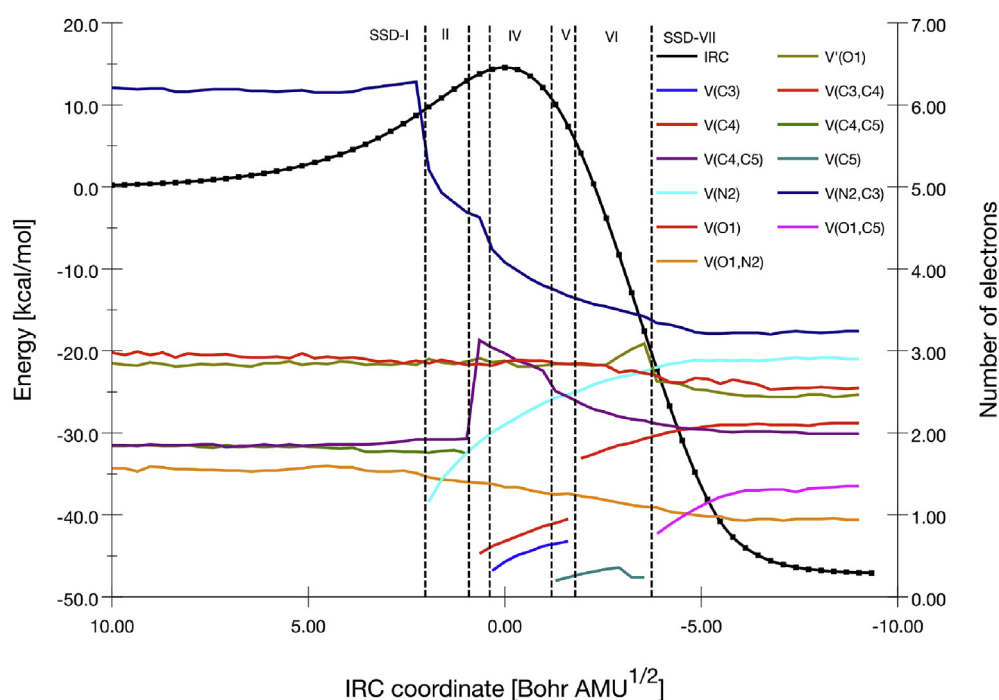


Fig. 1. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with TS-Ps regioisomeric channel together with the potential energy surface (kcal/mol) along the reaction coordinate. The end of each SSD domain is represented by the dashed vertical line.

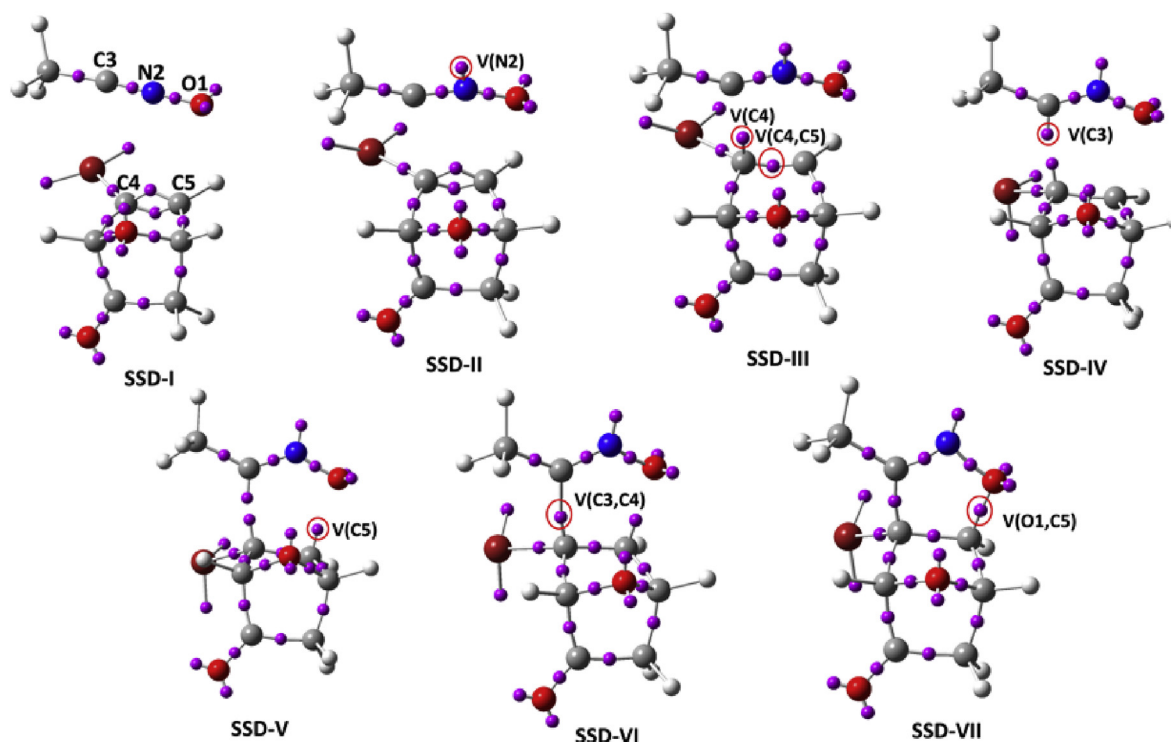


Fig. 2. ELF attractor positions for selected points of each SSD recorded along the IRC associated with the C3–C4 and O1–C5 bond formation along the **TS-Ps** reaction pathway of the 32CA between acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one. The red ellipse represented the topological changes encountered. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

3.2. BET analysis along the TS-Ms

Like TS-Ps, we also evaluated the evolution of ELF function along the TS-Ms reaction chimney. Fig. 3 reveals that this reaction pathway is also partitioned into seven domains of structural

stability. Just like the previous one (TS-Ps), the first two domains (SSD-I and II) are identical with the appearance of the Fold catastrophe (SSD-I) as the result of the formation of the monosynaptic basin $V(N2)$ with a density of 1.30 $|e|$ on the N2 atom. This population is slightly high compared to the one of TS-Ps at the same

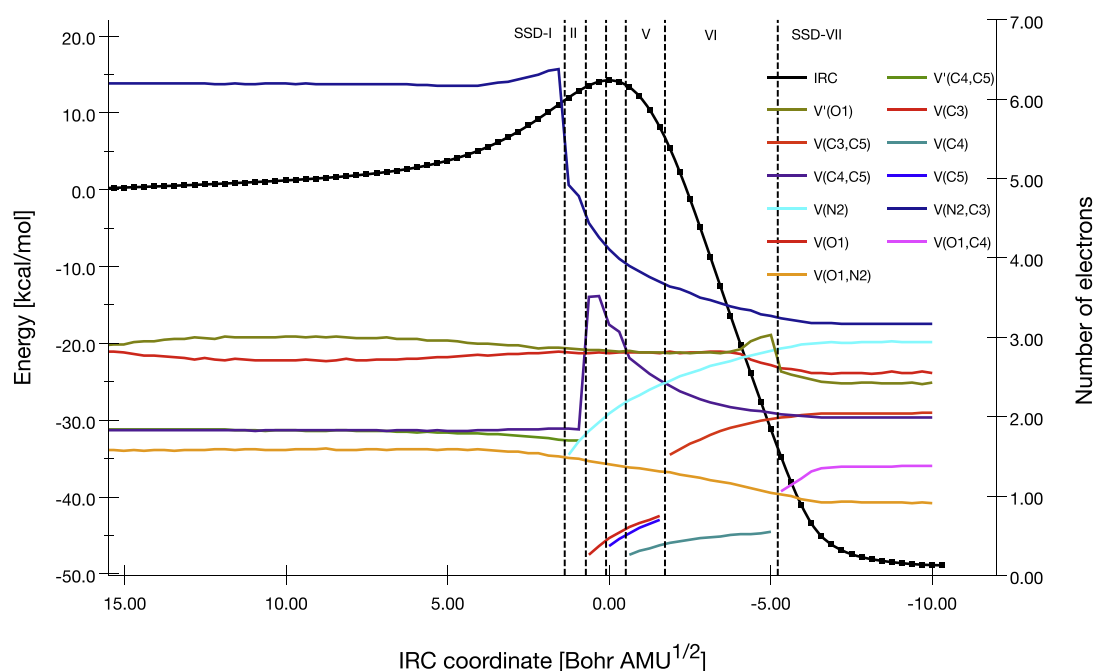


Fig. 3. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with **TS-Ms** regioisomeric channel together with the potential energy surface (kcal/mol) along the reaction coordinate. The end of each SSD domain is represented by the dashed vertical line.

domain. This basin populations continues to increase and achieve a value of 1.69 |e| at the end of SSD-II domain (see Fig. 3).

In the SSD-III domain, we recorded the transformation of the C4–C5 double bond into a single bond with a density of 3.51 |e| (Fig. 4), and the formation of a monosynaptic basin V(C3) around the C3 atom with a total population of 0.26 |e|. To reach at the end of the domain, the V(C4,C5) remains unchanged while V(C3) electronic populations of V(C3) monosynaptic basin reaches to 0.37 |e|.

In the SSD-IV, the depopulation of V(C4,C5) basin starts with an appearance of the new V(C5) monosynaptic basin with 0.37 |e| which will be engaged as V(C3) basin in the formation of the V(C3,C5) disynaptic basin (see Fig. 4). These two V(C3) and V(C5) hold 0.54 and 0.46 |e| at the end of the domain respectively. This reduction of V(C4,C5) continues in domain SSD-V with also the appearance of V(C4) possessing 0.26 |e|. Furthermore at the end of the domain, the different pseudo-radical centers are quite populated in electronic density to launch in the formation processes of the different chemical bonds. The different electronic population of V(C3), V(C4) and V(C5) are 0.75, 0.38 and 0.70 |e| respectively.

Finally, the last two domains corresponds respectively to the formation of the basins V(C3,C5) and V(O1,C5) illustrating the formation of the C–C and O–C bonds. For the first C3–C4 bond in the domain SSD-VI, an electron density of 1.52 |e| (Fig. 4) was available and resulting from the disappearance of the two electronic populations of V(C3) (0.75 |e|) and V(C4) (0.70 |e|) basins. However the V(C3,C5) disynaptic basin population increase to 1.97 |e| while the one of V(C4) reach 0.55|e|. With the depopulation of a total of 0.46 and 0.05 |e| from monosynaptic V(O1) and V'(O1) basins, and the disappearance of V(C4) basin (0.55 |e|), a new disynaptic basin V(O1,C4) is created with an initial electronic population of 1.06 |e| and symbolizes the new single bond O1–C4 to the SSD-VII domain.

3.3. BET analysis along the TS-Pa and TS-Ma

The reaction mechanism of the two different anti approaches

(TS-Pa and TS-Ma) have also been described from a topological point of view using the ELF function and BET. The TS-Pa pathway is subdivided into seven domains of structural stability (Fig. 5) identically to TS-Ps (Fig. 1).

The first domain is identical compared to the two previous syn approach pathways (different topologies of the reagents), but in the second domain (SSD-II), we note the presence of the two monosynaptic V(N2) and V(C3) basins with 1.00 and 0.28 |e| as electronic density population from the fall of the electronic population of basin V(N2,C3) which recorded a loss of 1.20 |e|. In domain SSD-III, the two basins V(C4,C5) and V'(C4,C5) belonging to double bond C=C in the OBN framework have been combined together to give one unique basin V(C4,C5) integrating 3.64 |e|. This transformation of C4–C5 double to single bond allows the creation a monosynaptic basin V(C4) and V(C5) in domains SSD-IV and SSD-V. The electronic population of the two monosynaptic basins V(C4) and V(C5) coming from the V(C4,C5) basin are 0.59 and 0.19 |e| at the beginning of each domain, but reaches to 0.87 and 0.23 |e| at the end of different domains (see Fig. 6). Once populated in the domain SSD-VI, the two populated basins V(C3) and V(C4) collapsed into a new V(C3,C4) basin. This appearance of V(C3,C4) basin corresponds to Cusp catastrophe and indicates the new C3–C5 single bond formation. Its electronic population starts to 1.73 |e| and ends to 1.93 |e|. At SSD-XII domain, the V(C5) monosynaptic disappears while V(O1,C5) one is created. Its population grows from 0.76 to 1.34 |e| along the domain.

Fig. 7 illustrates the order of appearance of the different mono and disynaptic basins along the TS-Pa reaction pathway and the molecular mechanism is almost similar to that of TS-Ps. The V(N2) basin appears first with 0.91|e| as electronic population at the beginning of SSD-II, followed by the simultaneous creation of V(C3) and V(C5) basins perceived as pseudo-radical centers (SSD-IV). These two basins are leading to the formation of the C3–C5 single bond in the SSD-VI domain as we can see in Fig. 6. Their populations vary from 0.40 to 0.37 |e| and from 0.67 to 0.61 |e|

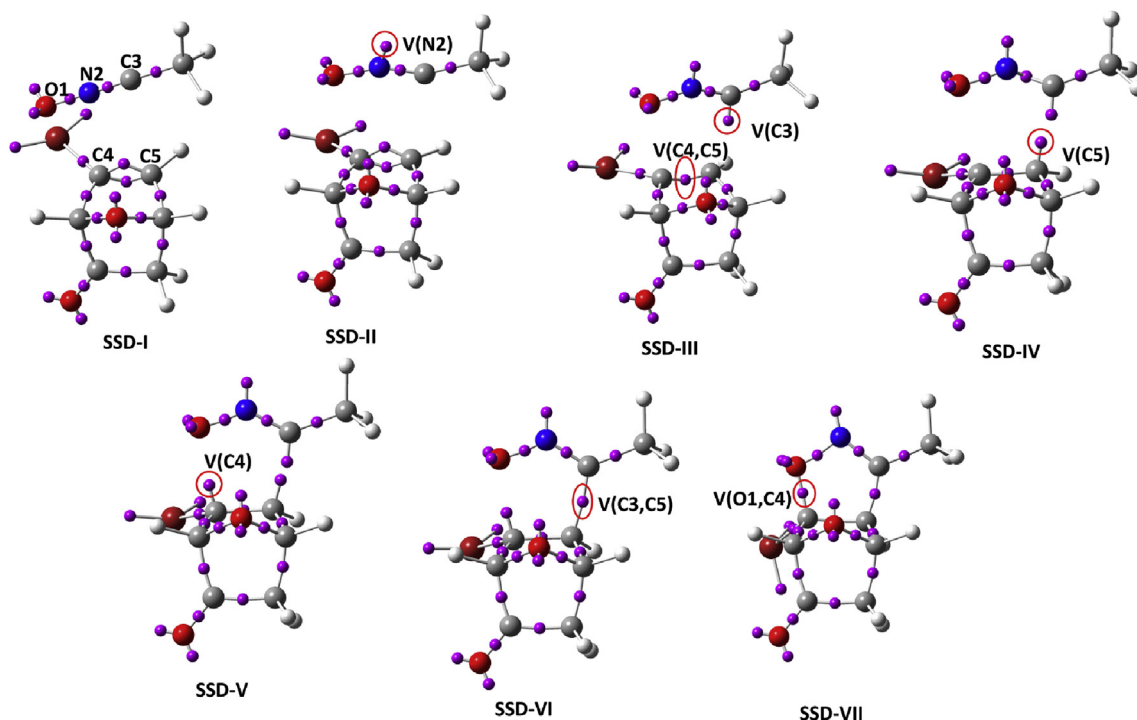


Fig. 4. ELF attractor positions for selected points of each SSD found along the IRC associated with the C3–C5 and O1–C4 bond formation along the TS-Ms reaction pathway of the 32CA between acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one. The red ellipse represented the topological changes encountered. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

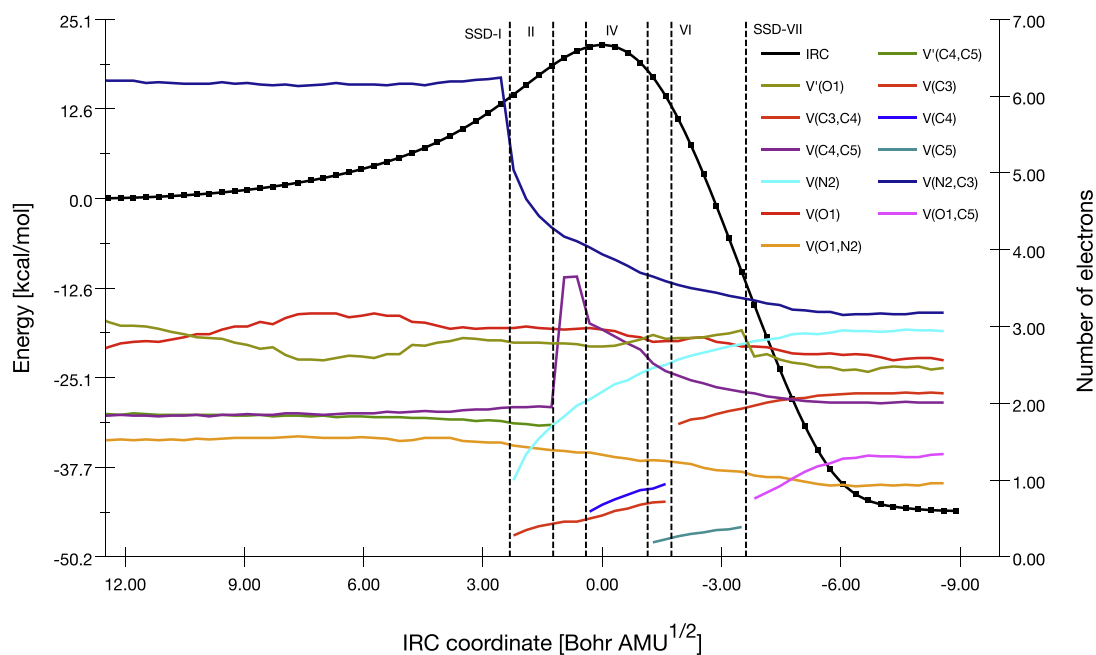


Fig. 5. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with **TS-Ma** regioisomeric channel together with the potential energy surface (kcal/mol) along the reaction coordinate. The end of each SSD domain is represented by the dashed vertical line.

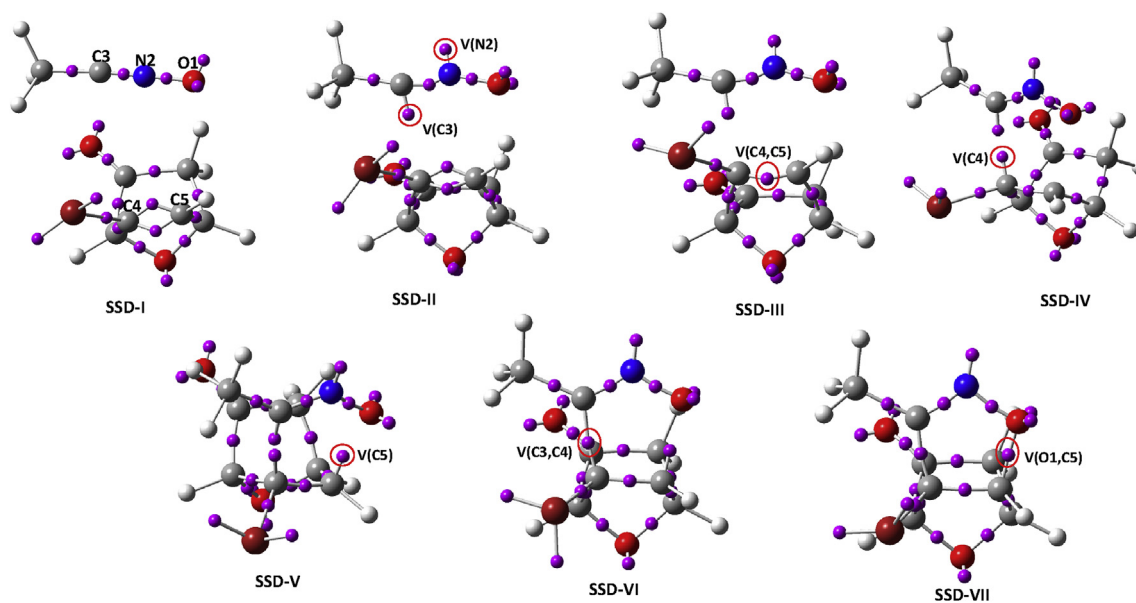


Fig. 6. ELF attractor positions for selected points of each SSD recorded along the IRC associated with the C3–C4 and O1–C5 bond formation along the **TS-Ma** reaction pathway of the 32CA between acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one. The red ellipse represented the topological changes encountered. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

respectively. Finally, the $V(O1,C4)$ disynaptic basin is created at the SSD-VII domain. The $V(O1,C4)$ basin belonging for the O1–C4 bond formation is coming from the disappearance of basin $V(C4)$ and the depopulation of the two basins $V(O1)$ and $V'(O1)$ (Fig. 8).

3.4. Electron flows and curly arrows

The description of the electron flow along the four chemical processes is general the same as we can see in Fig. 9. Hence, the

monosynaptic basins formation on N2, C3, C4 and C5 takes place at expenses of a transfer of 1.07 and 1.30 (TS-Ps and TS-Ms, see Tables 1–2 in Supplementary Information) $|e|$ to $V(N2)$ that mainly come from $V(N2,C3)$, a transfer of 0.53 and 0.26 (TS-Ps and TS-Ms) $|e|$ from $V(N2,C3)$ to $V(C3)$, and a transfer of 0.53 and 0.26 $|e|$ from $V(C4,C5)$ to $V(C4)$ and $V(C5)$. Furthermore, the creation of $V(C3,C4)/V(C3,C5)$ basin implies a transfer of 0.68 and 0.75 $|e|$ from $V(C3)$ monosynaptic basin, 0.95 and 0.70 $|e|$ from $V(C4)/V(C5)$ depending of reaction pathway (appearance of $V(C4)$ during TS-Ps reactive

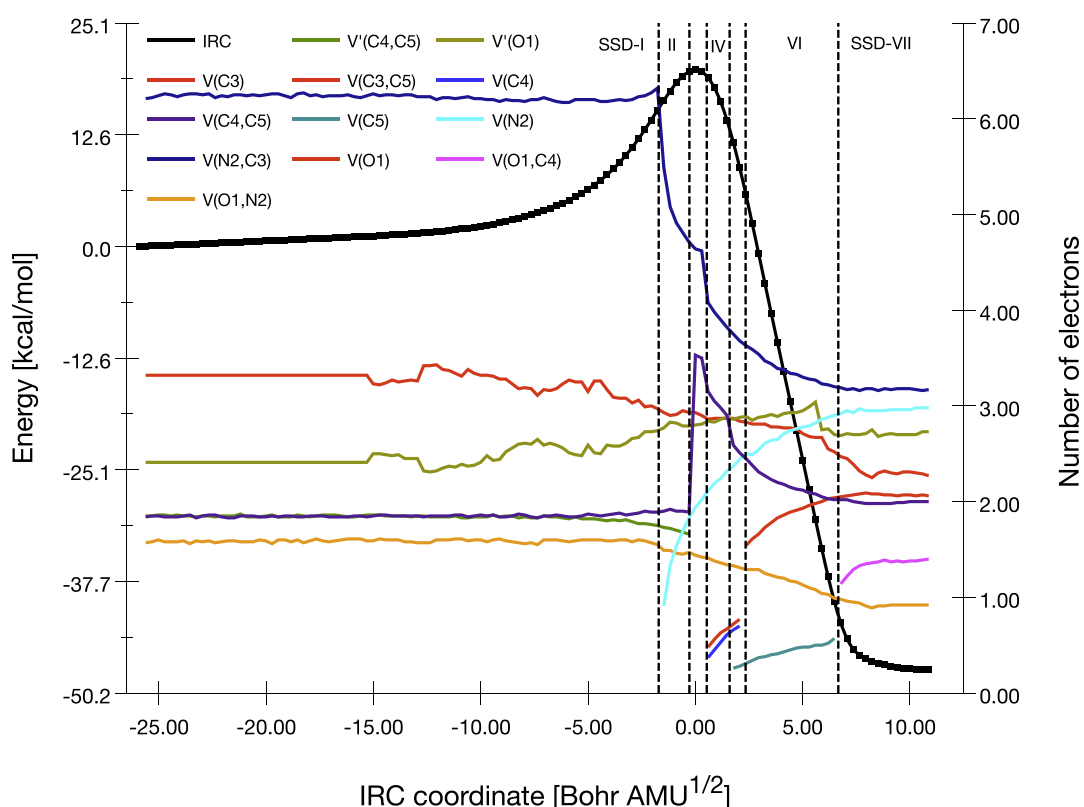


Fig. 7. Population (in electrons) evolution of selected basins along the IRC associated with **TS-Ma** regioisomeric channel together with the potential energy surface (kcal/mol). The end of each SSD domain is represented by the dashed vertical line.

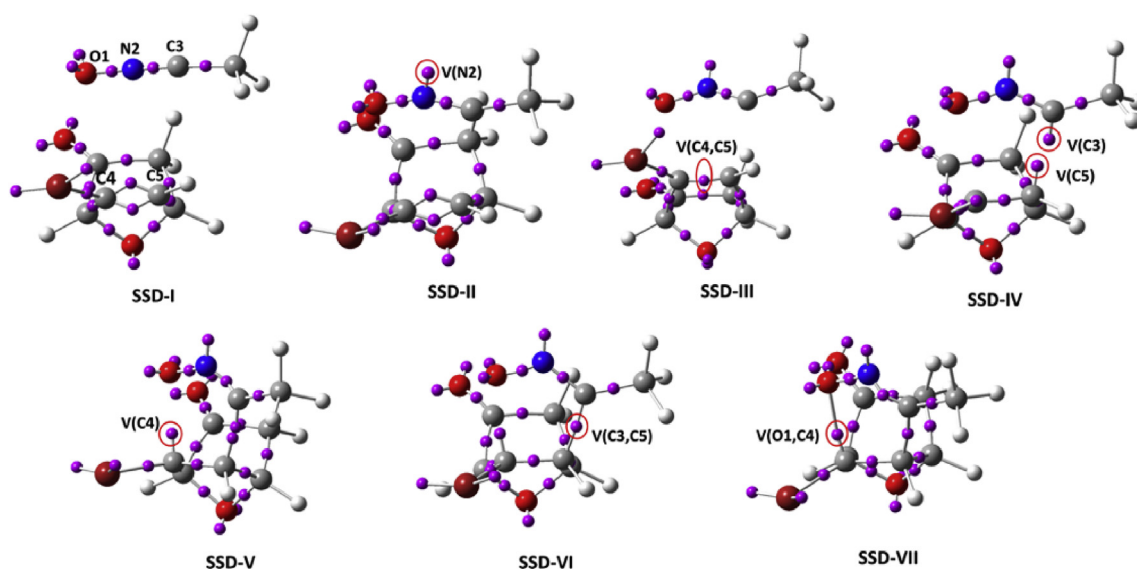


Fig. 8. ELF attractor positions for selected points of each SSD recorded along the IRC associated with the C3–C5 and O1–C4 bond formation along the **TS-Pa** reaction pathway of the 32CA between acetonitrile oxide with 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one. The red ellipse represented the topological changes encountered. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

pathway and V(C5) for TS-Ms one). The final creation of V(O1,C4)/V(O1,C5) basin implies a transfer of a total average of 0.46 |e| from V'(O1), 0.24 |e| for V(C5) and 0.55 |e| V(C4).

In the case of anti-approach (TS-Pa), the depopulation of V(N2,C3) in the first stage generates two monosynaptic basins on

N2 and C3 atoms with 1.00 |e| and 0.28 |e|. The second and third steps consist for the creation of V(C4) and V(C5) basins respectively with 0.59 and 0.19 |e| populations taking from the V(C4,C5) disynaptic basin as seen in Fig. 9 below. For the TS-Ma, the formation of V(N2) and V(C3) together with V(C5) takes place at the second and

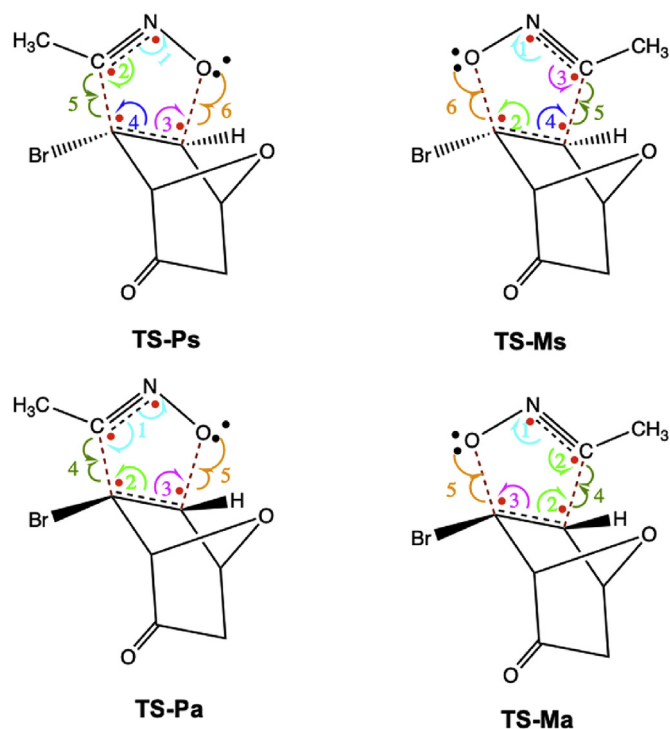


Fig. 9. Flow of the electrons through the different four reaction pathways (TS-Ps TS-Pa, TS-Ms and TS-Ma). Red dots indicated the for monosynaptic basins appearing during the 32CA reaction while the black one belong to monosynaptic basins around the oxygen atom. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

third stage respectively. The fourth stage along the different pathways corresponds to the appearance of a monosynaptic basin on C4 (TS-Pa) and C5 (TS-Ma) atoms. The fifth stage consists of the formation of C–C bond through the creation of new $V(C3,C4)/V(C3,C5)$ disynaptic basin from the disappearance of $V(C3)$ and $V(C4)/V(C5)$ basins. In the final sixth stage, the O–C bond is formed as a result of the appearance of the $V(O1,C4)/V(O1,C5)$ disynaptic basin that its initial population is coming from $V(O1)$ and $V(C4)/V(C5)$ basins, as indicates the curly arrows in Fig. 9.

4. Conclusion

In order to move toward far more informative and more descriptive terms as well as to capture the essence of the corresponding molecular mechanism, we need the creation of an innovative model that necessarily begins by demonstrating its ability to recover known properties as electron density. By using BET, that combines the topological analysis of ELF and Thom's catastrophe theory, we have obtained much fundamental knowledge, not of any obvious practical application, but providing a better understanding of how the flow of electron density along the reaction progress determines chemical reactivity. For the BET analysis the bond breaking/forming process during the reaction 32CA of acetonitrile oxide between 7-bromo-oxanorborn-5-en-2-one, the description of the electron flows along the chemical process is same for one reaction pathway to another. Hence, the appearance of the monosynaptic basins on N2, C3, C4 and C5 atoms takes place from the depopulation of $V(N2,C3)$ and $V(C4,C5)$ basins which are considered as electron flux source in the different reactants. The appearance of $V(C3,C4)$ belonging for C–C sigma bond formation along the para pathway implies an electron transfer from $V(C3)$ and $V(C4)$ basins while the $V(O1,C5)$ disynaptic basin implies a transfer

of a total of electrons from $V(C5)$, $V(O1)$ and $V(O1,N2)$ basins. For the meta channel, the creation of $V(C3,C5)$ comes from the merger of the two monosynaptic basins $V(C3)$ and $V(C5)$. The formation of C–C sigma bond takes place first and followed by the O–C one during the two different channels (para and meta).

Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest for this research work.

Acknowledgement

Adjieufack thanks the University of Namur Belgium for his UNamur-CERUNA PhD Mobility Fellowship.

Authors thanks the Consortium des Équipements de Calcul Intensif (CÉCI) and the Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI), for which we gratefully acknowledge financial support from the FNRS-FRFC (Conventions 2.4.617.07.F and 2.5020.11) and from the University of Namur.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jmgs.2019.107513>.

References

- [1] C.J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, second ed., Wiley, 2004.
- [2] a) A.I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, J. Ketcha Mbadcam, M. Ríos-Gutiérrez, L.R. Domingo, Understanding the reaction mechanism of the Lewis acid ($MgBr_2$) catalysed [3+2] cycloaddition reaction between C-methoxy-carbonyl nitron and 2-propen-1-ol: a DFT study, *Theor. Chem. Acc.* 5 (2017) 136; b) I. Mbouombouo Ndassa, Gouet Bebgba, M. Signé, F. Volatron, B. Silvi, Theoretical study of chlorination reaction of nitrobenzene from DFT calculations, *J. Adv. Chem.* 9 (2015) 3784–3793.
- [3] a) J. Zobo Mfomo, D. Bikele Mama, D. Lissouck, E. Younang, S. N'sikabaka, I. Mbouombouo Ndassa, L. Mbaze Meva'a, Thermodynamics-antioxidant activity relationships of some 4-benzylidnamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: theoretical evaluation, *Int. J. Food Prop.* (2016), <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1225307>; b) I. Mbouombouo Ndassa, B. Penka, T. Fokwa, Site preference and magnetic orderings in the intermetallic boride series $M1.5Rh5.5B3$ ($M = Cr, Mn, Fe, Co, Ni$) from first principles DFT calculations, *Comput. Mater. Sci.* 92 (2014) 416–421.
- [4] a) L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, A.I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, C. Nana Nouhou, J. Ketcha Mbadcam, Molecular Electron Density Theory Study of fused regioselectivity in the intramolecular [3+2] cycloaddition reaction of cyclic nitrones, *ChemistrySelect* 3 (2018) 5412–5420; b) I. Mbouombouo Ndassa, A.I. Adjieufack, J. Ketcha Mbadcam, M. Ríos-Gutiérrez, L.R. Domingo, Understanding the reactivity and regioselectivity of [3+2] cycloaddition reactions between substituted nitrile oxides and methyl acrylate. A Molecular Electron Density Theory Study, *Int. J. Quantum Chem.* 117 (2017) 25451.
- [5] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516.
- [6] a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1873; b) L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity, *Molecules* 21 (2016) 748.
- [7] G.N. Lewis, The atom and the molecule, *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 762–786.
- [8] K. Krokidis, S. Noury, B. Silvi, Characterization of elementary chemical processes by catastrophe theory, *J. Phys. Chem. A* 101 (1997) 7277–7282.
- [9] A.D. Becke, K.E. Edgecombe, A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems, *J. Chem. Phys.* 92 (1990) 5397–5403.
- [10] R. Thom, *Structural Stability and Morphogenesis, an Outline of a General Theory of Models*, Reading, Massachusetts, 1975.
- [11] I. Mbouombouo Ndassa, I. Patouossa, A.I. Adjieufack, F. Volatron, B. Silvi, Wheland intermediates: the ELF (electron localization function) analysis, *J. Chem. Biol. Phys. Sci.* 6 (2016) 557–566.
- [12] J. Andrés, P. González-Navarrete, V. Sixte Safont, Unraveling reaction mechanisms by means of quantum chemical topology analysis, *Int. J. Quantum Chem.* 119 (2015) 1239–1252.
- [13] A.I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, I. Patouossa, J. Ketcha Mbadcam,

- V.S. Safont, M. Oliva, J. Andrés, On the outside looking in: rethinking the molecular mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions: the Reaction between cyclic nitrones and ethyl acrylate from the Perspective of the Bonding Evolution Theory, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 18288–18302.
- [14] A.I. Adjieufack, V. Liegeois, I. Ndassa Mbouombouo, J. Ketcha Mbadcam, B. Champagne, Intramolecular [3+2] cycloaddition reactions of unsaturated nitrile oxides. A Study from the perspective of Bond Evolution Theory (BET), *J. Phys. Chem. A* 122 (2018) 7472–7481.
- [15] V.S. Safont, P. González-Navarrete, M. Oliva, J. Andrés, Inquiry of the electron density transfers in chemical reactions: a complete reaction path for the denitrogenation process of 2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ene derivatives, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 32358–32374.
- [16] P. González-Navarrete, J. Andrés, V.S. Safont, A bonding evolution analysis for the thermal Claisen rearrangement: an experimental and theoretical exercise for testing the electron density flow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20 (2018) 535–541.
- [17] J. Andrés, P. González-Navarrete, V.S. Safont, B. Silvi, Curly arrows, electron flow, and reaction mechanisms from the perspective of the bonding evolution theory, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 29031–29046.
- [18] J. Andrés, S. Berski, B. Silvi, Curly arrows meet electron density transfers in chemical reaction mechanisms: from electron localization function (ELF) analysis to valence-shell electron-pair repulsion (VSEPR) inspired interpretation, *Chem. Commun.* 52 (2016) 8183–8195.
- [19] J. Munárriz, R. Laplaza, V. Polo, A bonding evolution theory study on the catalytic Noyori hydrogenation reaction, *Mol. Phys.* 117 (2019) 1315–1324.
- [20] A.I. Adjieufack, B. Maraf Mbah, J. Ketcha Mbadcam, I. Mbouombouo Ndassa, J. Andrés, M. Oliva, V.S. Safont, How effectively bonding evolution theory retrieve and visualize curly arrows: the cycloaddition reaction of cyclic nitrones, *Int. J. Quantum Chem.* (2019), <https://doi.org/10.1002/qua.25985>.
- [21] Y. Takahashi, N. Zettsu, Y. Nishino, R. Tsutsumi, E. Matsubara, T. Ishikawa, K. Yamauchi, Three-Dimensional electron density mapping of shape-controlled nanoparticle by focused Hard x-ray diffraction microscopy, *Nano Lett.* 10 (2010) 1922–1926.
- [22] M. Deutsch, B. Gillon, N. Claiser, J.M. Gillet, C. Lecomte, M. Souhassou, First spin-resolved electron distributions in crystals from combined polarized neutron and x-ray diffraction experiments, *IUCr* 1 (2014) 194–199.
- [23] a) P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 136 (1964) 864–920;
b) A.S. Chimpri, M. Gryl, L.H.R. Dos Santos, A. Krawczuk, P. Macchi, Correlation between accurate electron density and linear optical properties in amino acid derivatives: l-histidinium hydrogen oxalate, *Cryst. Growth Des.* 13 (2013) 2995–3010.
- [24] R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloadditions, *Proc. Chem. Soc.* (1961) 357–396.
- [25] R. Huisgen, Recent contributions to the mechanism of concerted and non-concerted cycloadditions, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 171–187.
- [26] N.G. Rondan, M.N. Paddon-Row, P. Caramella, J. Mareda, P.H. Mueller, K.N. Houk, Origin of Huisgen's factor x: staggering of allylic bonds promotes anomalously rapid exo attack on norbornenes, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4974–4976.
- [27] O. Arjona, A. de Dios, R.F. de la Pradilla, A. Mallo, A. Plumet, Polar vs steric effects in the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of acetonitrile oxide and 2-endo-acetoxy-5-halo-7-oxobicyclo [2.2.1]hept-5-en-2-exo-carbonitrile, *Tetrahedron* 46 (1990) 8179–8186.
- [28] A.I. Adjieufack, I. Mbouombouo Ndassa, J. Ketcha Mbadcam, M. Ríos-Gutiérrez, L.R. Domingo, Steric interactions controlling the syn diastereofacial selectivity in the [3+2] cycloaddition reaction between acetonitrile oxide and 7-Oxanorborn-5-en-2-ones. An MEDT study, *J. Phys. Org. Chem.* 30 (2017) 3710.
- [29] M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, L.R. Domingo, A bonding evolution theory study of the mechanism of [3+2] cycloaddition reactions of nitrones with electron-deficient ethylenes, *RSC Adv.* 5 (2015) 58464–58477.
- [30] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, A molecular electron density theory study of the reactivity and Selectivities in [3 + 2] cycloaddition reactions of C,N-dialkyl nitrones with ethylene derivatives, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 2182–2197.
- [31] B. Silvi, A. Savin, Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions, *Nature* 371 (1994) 683–686.
- [32] A. Savin, B. Silvi, F. Colonna, Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds, *Can. J. Chem.* 74 (1996) 1088–1096.
- [33] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [34] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [35] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- [36] M.J. Frisch, et al., *Gaussian 16*, Revision B.01, Gaussian Inc, Wallingford, 2016.
- [37] K. Fukui, Formulation of the reaction coordinate, *J. Phys. Chem.* 74 (1970) 4161–4163.
- [38] C. González, H.B. Schlegel, Reaction path following in mass-weighted internal coordinates, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523–5527.
- [39] C. González, H.B. Schlegel, Improved algorithms for reaction path Following: higher-order implicit algorithms, *J. Chem. Phys.* 95 (1991) 5853–5860.
- [40] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, Computational tools for the electron localization function topological analysis, *Comput. Chem.* 23 (1999) 597–604.
- [41] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView*, Version 3, Semichem Inc, Shawnee Mission, KS, 2009.
- [42] V. Liégeois, *DrawProfile*, UNamur, www.unamur.be/drawprofile, 2018.

Annexe D

Informations supplémentaires

D.1 Présentations orales

- **Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Unsaturated Nitrile Oxides. A Study from the Perspective of Bond Evolution Theory (BET).** QUITEL Conference (International Congress of Theoretical Chemists of Latin Expression), Santiago, Chili. October 8-12, 2018.
- **Rethinking the Molecular Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions between Cyclic Nitron and Ethyl Acrylate from the Perspective of Bonding Evolution Theory.** Doctoriales de Chimie at the University of Yaoundé I (Cameroon). June 14, 2017.
- **Theoretical study of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction by BET Analysis.** Theoretical Chemistry Lab (University of Namur, Belgium). December 7, 2017.

D.2 Posters

- **Reaction Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloaddition between Cyclic Nitron and Ethyl Acrylate from the perspective of Bonding Evolution Theory (BET).** Adjieufack, A. I. ; Liégeois, V. ; Mbouombouo Ndassa, Patouassa, I. ; Ketcha Mbadcam, J. ; Safont, V. S. ; Oliva, M. ; and Andrés, J. Quantum Chemistry in Belgium (QCB), Bruxelles, Belgium. January 30, 2018.
- **Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Unsaturated Nitrile Oxides. A Study from the Perspective of Bond Evolution Theory (BET).** Adjieufack, A.I. ; Liegeois, V. ; Mbouombouo Ndassa, I. ; Ketcha Mbadcam, J. ; Champagne, B. NISM Annual Meeting, Namur, Belgium. September 21, 2018.

D.3 Articles non inclus dans la thèse

- Deciphering the Curly Arrows Representation and Electron Flow for the 1,3-Dipolar Rearrangement between Acetonitrile Oxide and (1S,2R,4S)-2-cyano-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-5-en-2-yl Acetate Derivatives. **Adjieufack, A.I**; Nana Mouhou, C. ; Ketcha Mbadcam, J. ; Mbouombouo Ndassa, I. ; Andrés, J. ; Oliva, M. and Safont, V.S. *ACS Omega*, 2020, 5, 22215.
- Understanding the Reaction Mechanism of the Lewis Acid (MgBr₂) Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction between C-Methoxycarbonyl Nitron and 2-propen-1-ol : A DFT study. **Adjieufack, A.I** ; Mbouombouo Ndassa, I. ; Ketcha Mbadcam, J. ; Rios-Gutiérrez, M. and Domingo, L.R. *Theor. Chem. Acc.*, 2017, 5, 136.
- Understanding the Reactivity and Regioselectivity of [3+2] Cycloaddition Reactions between Substituted Nitrile Oxides and Methyl Acrylate. A Molecular Electron Density Theory Study. Mbouombouo Ndassa, I. ; **Adjieufack, A.I** ; Ketcha Mbadcam, J. ; Ríos-Gutiérrez, M. and Domingo L. R. *Int. J. Quantum. Chem.*, 2017, 117, 25451.
- Unveiling the Reaction Mechanism of the [3+2] Cycloaddition between 3-Ylideneoxindole and Difluoromethyl Diazomethane from the perspective of Bonding Evolution Theory. **Adjieufack, A.I** ; Liégeois, V. ; Mbouombouo Ndassa, I. ; Domingo. L. R and Champagne, B. *Submitted*.