



Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique

Nicolas Chéron

► To cite this version:

Nicolas Chéron. Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique. Autre. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2011. Français. NNT : 2011ENSL0688 . tel-00662613

HAL Id: tel-00662613

<https://theses.hal.science/tel-00662613>

Submitted on 24 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ENS DE LYON

THÈSE

en vue d'obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Lyon

Spécialité : Chimie

Laboratoire de Chimie de l'École Normale Supérieure de Lyon
École Doctorale de Chimie de Lyon - ED206

Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique

Présentée et soutenue publiquement le 18 Novembre 2011 par

Monsieur Nicolas CHÉRON

devant le jury composé de :

Xavier ASSFELD	Professeur des universités	Rapporteur
Olivier PARISEL	Directeur de recherche	Rapporteur
Géraldine MASSON	Chargée de recherche	Examineur
Philippe SAUTET	Directeur de recherche	Examineur
Laurent EL KAÏM	Enseignant-Chercheur	Examineur
Paul FLEURAT-LESSARD	Maître de conférences	Directeur de thèse
Laurence GRIMAUD	Chargée de recherche	Directeur de thèse

NNT : 2011ENSL0688

Première partie

Avant-Propos

CONTEXTE

“Nous avons trois moyens principaux : l’observation de la nature, la réflexion et l’expérience. L’observation recueille les faits, la réflexion les combine, l’expérience vérifie le résultat de la combinaison. Il faut que l’observation de la nature soit assidue, que la réflexion soit profonde, et que l’expérience soit exacte.” C’est en ces termes que Diderot, il y a 260 ans, décrivait l’interprétation de la nature [1]. Celui-ci ne pouvait cependant pas prévoir qu’un nouveau moyen allait contribuer à une évolution (voire une révolution) des démarches scientifiques : **le calcul numérique**. La réflexion propose des théories et des modèles qui permettent de reproduire efficacement la réalité microscopique, modèles qui sont ensuite mis en équations. Le calcul numérique permet ensuite de résoudre celles-ci.

Dans un contexte de réductions constantes des budgets et d’une sensibilisation grandissante et omniprésente à l’écologie, pouvoir s’affranchir des expériences en disposant d’une théorie prédictive efficace devient un enjeu majeur. Et “si le modèle a été proprement validé selon certains critères, il peut être appliqué à des problèmes pour lesquels la réponse n’est pas connue ou est encore débattue. Si les données expérimentales sont suffisamment complètes, il y a une forte chance que les résultats soient suffisamment précis pour être proches de la cible recherchée. Cette étape, bien sûr, est celle qui a le plus d’intérêt pour la communauté chimique” (John Pople, discours Nobel, 1998). Les prédictions se doivent cependant d’être vérifiées *in fine* par les expérimentateurs. Or le formalisme de la chimie théorique et numérique peut parfois repousser et effrayer ceux-ci ; une théorie prédictive, en plus d’être efficace, se doit donc d’être utilisable “clés en main” avec des grandeurs simples et connues (le pK_a par exemple).

C’est dans ce contexte que s’inscrivent ces travaux de thèse. L’équipe de l’ENSTA (à Paris) a développé en 2004 une nouvelle réaction chimique (la réaction de Ugi-Smiles) pour laquelle les nombreux résultats expérimentaux n’avaient, en 2007, pas encore trouvé d’explications. Notre but était d’utiliser une approche théorique pour mieux comprendre cette réaction, afin ensuite d’en étendre la portée.

REMERCIEMENTS

À l'heure d'écrire les dernières lignes de ce manuscrit, et après avoir vaincu le syndrome de la page blanche [2,3], je me dois de remercier certaines personnes essentielles à ces trois années de doctorat :

- Pour qu'il y ait fin de thèse, il faut qu'il y ait soutenance. Je remercie à ce titre le Professeur Xavier Assfeld et le Docteur Olivier Parisel pour avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux. Merci également à Géraldine Masson et Philippe Sautet pour avoir accepté de l'examiner.
- Revenons maintenant au début de la thèse. Merci à Paul pour avoir accepté (au détour d'un spectromètre) de prendre en stage un étudiant qui passait la moitié de son temps à dormir en cours, puis de le garder en thèse. Merci pour ta confiance, pour le temps que tu m'as consacré et pour toutes ces longues discussions, scientifiques ou pas.
- Merci à Laurence et Laurent (L&L ou L^2 comme je me plais à les appeler vu qu'ils ont refusé les appellations "Grand Schtroumpf" et "Schtroumpfette") pour avoir accueilli pendant 4 mois un théoricien dans leur labo. Merci à vous également pour le temps que vous m'avez consacré, même si au final il m'a servi à comprendre que ma vraie place n'est pas derrière une colonne de chromat.
- Merci à Philippe Sautet et Chantal Andraud, les directeurs successifs du Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon, pour m'avoir accueilli. Merci aux membres du laboratoire pour l'accueil et la bonne ambiance, en particulier à mes collègues de déjeuner et de pause café sans café. Merci à Françoise Delbecq pour avoir accepté d'assurer le début de mon encadrement officiel. Merci à mes camarades de bureau, en particulier à Mikaël pour l'élaboration de protocoles scientifiques rigoureux visant à déterminer l'influence de l'entame d'un paquet de brioche sur la conservation de celui-ci. Merci à Anne-Gaëlle, Kevin et Christian pour les aspects administratifs et techniques.
- Merci à Walter Fürst, directeur du Laboratoire Chimie et Procédés de l'ENSTA, ainsi qu'aux membres de ce laboratoire pour avoir toléré gentille et sans trop rien dire mes manipulations d'isonitriles (et de thiophénol), ainsi que pour la "semaine de rencontres scientifiques en haute altitude". Merci en particulier à Romain pour

toutes les interactions et discussions que nous avons pu avoir. Merci également à Simon pour les déjeûners en tête à tête et à Caro, Anaëlle et Marion pour leurs bonnes humeurs respectives.

- 450 heures d'enseignement ne se sont pas faites seules, et donc je tiens à remercier à ce sujet : Paul à nouveau, Philippe et Jean-François pour les attributions de cours et leurs confiances ; Vincent pour les TD ; Philippe, Frédéric, Jérôme, Oliver, Romain, Élina pour l'encadrement de TP ; Odile, Sandrine, Élodie, Valérie, Jérôme pour les aspects administratifs et techniques. Merci également aux étudiants qui n'ont pas séché les cours.
- Merci à ma soeur Aurélie, mon frère Grégoire, ma mère Florence et mon beau-frère Christophe pour leur présence, leur soutien et leur intérêt à mes malheurs de thésard. Merci pour tout ce qui ne peut être écrit sur ces quelques lignes.
- Merci aux potes lyonnais (Amélie, Clément, Jean-Nicolas, Mathilde) pour nos sorties de vieux de 21h à 23h dans des bars branchés, mais vides. Merci aux lyonnais parisiens (Amélie, Antoine, Arnaud, Audrey, Camille, Charles, Claire, François, Jérôme, Marion, Martin, Stéphanie, Thomas) pour les soirées et les week-ends. Merci à Alice, Barbara, Camille, Caroline, Cécile, Émeline, Inès, Lucille, Martin, Nadine, Soizic, Sophie pour les mails et tout le reste (Smip For Ever). Merci à Clothilde, Frederick, Jessy, Madeleine, Mélanie, Rémi pour tous ces longs débats animés.
- Merci à David, Roger, Nick, Richard, Mark, David, John, Pick, John, Paul, George, Ringo, Ian, Roger, Steve, Ian, Don, Jimmy, Robert, John Paul, John, Leonard, Bob, Cat pour leurs oeuvres respectives.
- Et enfin, merci à Gaëlle, parce que GOM.

TABLE DES MATIÈRES

I	Avant-Propos	3
	Contexte	5
	Remerciements	7
	Table des matières	9
II	Introduction	13
1	Les isonitriles	15
1.1	Structure	15
1.2	Abondance naturelle	16
1.3	Synthèse	17
1.3.1	Historique	17
1.3.2	Synthèses de Ugi	18
1.3.3	Choix de la synthèse	19
1.4	Réactivité	19
1.4.1	Acidité du proton en α	19
1.4.2	Réaction avec des radicaux	20
1.4.3	α -additions	20
1.4.4	Insertions	22
1.5	Description orbitalaire	22
2	Les réactions multicomposants	25
2.1	Réactions multicomposants	25
2.2	Historique	27
2.3	Les réactions multicomposants avec des isonitriles	27
2.3.1	La réaction de Passerini	27
2.3.2	La réaction de Ugi	31
2.4	Utilisation de phénols dans les réactions de Passerini et de Ugi	35
2.4.1	Le réarrangement de Smiles	36
2.4.2	Variations de la réaction de Ugi-Smiles	36
3	Des données expérimentales surprenantes	39
3.1	Effets de solvant et de température	39
3.2	Effets de substituants	40
3.3	Effets de phénols	40
3.4	Effets d'amines	42
3.5	Objectifs de la thèse	43

III	Méthodologie	45
4	Méthodes de calcul	47
4.1	Introduction	47
4.2	Bases d'orbitales	48
4.2.1	Position du problème	48
4.2.2	Fonctions gaussiennes	48
4.2.3	Bases de Pople	49
4.2.4	Orbitales de polarisation et orbitales diffuses	49
4.2.5	Exemple	50
4.2.6	Choix des bases	50
4.2.7	Temps de calcul	51
4.3	Calculs d'énergies	52
4.3.1	Calculs Hartree-Fock et post-HF	52
4.3.2	DFT	53
4.3.3	Fonctionnelles d'échange-corrélation	54
4.3.4	Différents niveaux d'approximation	55
4.3.5	Fonctionnelles hybrides	55
4.3.6	Fonctionnelles du Minnesota	56
4.3.7	Temps de calcul	57
4.3.8	Énergies calculées	57
4.4	Description du solvant	57
4.5	Démarche de recherche	58
5	Recherche d'un mécanisme en chimie théorique	61
5.1	Qu'est-ce qu'un mécanisme ?	61
5.1.1	Notion d'hypersurface d'énergie potentielle	61
5.1.2	Chemin d'énergie minimum	61
5.1.3	Recherche de mécanisme	62
5.2	Illustration graphique	62
5.3	Les chaînes d'états	65
5.4	La méthode PEB	66
5.4.1	La méthode de la chaîne	66
5.4.2	La méthode PEB	66
5.4.3	Les échecs de la méthode PEB	67
5.5	La méthode NEB	67
5.6	La méthode de la corde	69
6	Études locales des fonctions de l'espace	71
6.1	La théorie Atoms In Molecules (AIM)	71
6.1.1	Notions d'attracteurs et de bassins	71
6.1.2	Laplacien de la densité	73
6.1.3	Échecs de la méthode AIM	73
6.2	La Fonction de Localisation des Électrons (ELF)	73
6.2.1	Probabilité conditionnelle	73
6.2.2	La fonction ELF	74
6.2.3	Bassins de la fonction ELF	74
6.3	La méthode NCIPLOT	76
IV	Résultats	79
7	Étude de la réaction de Nef	81
7.1	Introduction	81
7.2	Mécanisme de la réaction	82

7.3	Méthodologie	85
7.4	Mesure expérimentale de l'énergie d'activation	86
7.5	Influence du solvant	89
7.6	Influence de l'isonitrile	91
7.7	Influence de l'acyle	92
7.8	Influence du dérivé d'acide	92
7.9	Rationalisation	95
7.10	Conclusion	100
8	Mécanisme des réactions de Ugi	101
8.1	Introduction	101
8.2	Mécanismes possibles	102
8.3	Profil énergétique de la réaction de Ugi-Smiles	105
8.4	Profil énergétique de la réaction de Ugi-Mumm	108
8.5	Effets de l'entropie	112
8.6	Conclusion	115
9	Influence des liaisons hydrogènes sur les S_NAr	117
9.1	Introduction	117
9.2	Résultats expérimentaux	118
9.3	Réactions intermoléculaires	120
9.4	Réactions intramoléculaires	123
9.5	Digression méthodologique	128
9.6	Conclusion	133
10	Effets de substituants sur le couplage Ugi-Smiles	135
10.1	Introduction	135
10.2	Influence de l'amine	136
10.3	Influence du carbonyle	137
10.4	Influence de l'isonitrile	138
10.5	Influence du phénol	139
10.5.1	Variations sur les dérivés du <i>para</i> -nitrophénol	139
10.5.2	Activation du cycle aromatique	140
10.5.3	Effets des thiophénols	141
10.6	Conclusion	142
V	Conclusion et perspectives	145
	Conclusions et Perspectives	147
	Conclusions	147
	Perspectives	147
VI	Annexes	151
A	Diagramme orbitalaire du méthyl isonitrile	153
B	Potentiel LEPS	155
C	Équations cinétiques	157
	Bibliographie	161

Deuxième partie

Introduction

CHAPITRE 1

LES ISONITRILES

Les isonitriles sont des composés organiques contenant le groupement $-\text{NC}$. C'est la seule famille de composés stables contenant un atome de carbone lié à un seul autre atome. L'atome d'azote est en général lié à un groupement carboné. Il peut être aussi lié à un autre atome d'azote (on parle de N-isonitrile) ou à un atome d'hydrogène : l'isocyanure d'hydrogène $\text{H}-\text{NC}$ est un tautomère du cyanure d'hydrogène et est présent dans les milieux interstellaires. Nous n'étudierons dans ce manuscrit que les isonitriles carbonés.

1.1 Structure

On peut représenter les isonitriles par deux formes mésomères principales représentées sur la Figure 1.1. La forme zwitterionique fait apparaître un carbone nucléophile tandis que la forme carbénique fait apparaître un carbone à la fois électrophile et nucléophile. Les isonitriles sont ainsi une des rares familles de composés stables avec un atome de carbone divalent, avec les carbènes d'Arduengo (les autres carbènes polymérisant à moins d'un encombrement stérique important). L'état singulet est plus stable de 122 kcal/mol que l'état triplet pour le méthyl isonitrile au niveau de calcul MP2/6-311++G(d,p) (pour comparaison, l'écart est de 54 kcal/mol pour le diaminocarbène $(\text{NH}_2)_2\text{C}$).

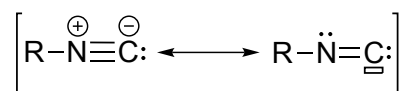


FIGURE 1.1 – Formes mésomères limites des isonitriles.

Les isonitriles sont linéaires, ce qui semble être en accord avec une forme zwitterionique et en désaccord avec une forme carbène (qu'on attendrait coudée). Des calculs Valence Bond menés en collaboration avec Romain Ramozzi montrent que la forme carbénique est présente à environ 50% tandis que la forme zwitterionique représente environ 30% des structures (les 20% restants étant des structures plus "exotiques", voir Figure 1.2) [4]. Les isonitriles sont linéaires car cette géométrie permet de maximiser la résonance entre les formes carbéniques et zwitterioniques et ainsi stabiliser la structure.

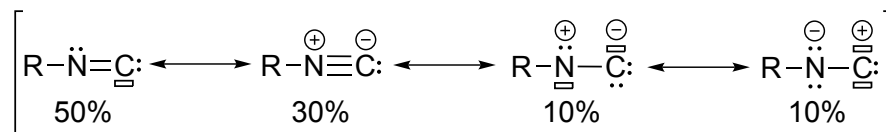


FIGURE 1.2 – Description des isonitriles par la méthode Valence Bond [4].

1.2 Abondance naturelle

Le premier composé naturel comportant un isonitrile (la xanthocilline X) a été isolé en 1950 du champignon *Penicillium notatum* (le même qui est à l'origine de la découverte de la pénicilline et qui est aussi à la base de la moisissure verte des pains et fruits moisissés) (voir Figure 1.3(a)) [5]. Son dérivé diméthylé a ensuite été synthétisé en 1956 [6, 7]. C'est un antibiotique efficace contre la maladie de Newcastle (ou pseudo-peste aviaire) ou l'herpès. Un de ses dérivés, la leptocilline MK4588, s'est révélé être encore plus efficace (voir Figure 1.3(b)).

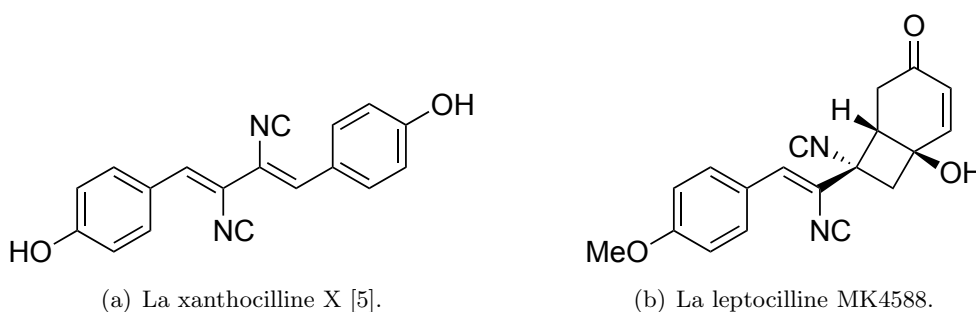


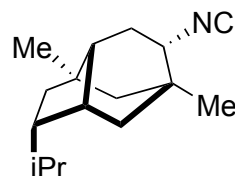
FIGURE 1.3 – Isonitriles naturels aux propriétés antibiotiques.

La plupart des isonitriles isolés depuis (une trentaine) l'ont été à partir d'espèces marines [8,9]. Nous ne détaillerons pas ici l'ensemble de ces composés, nous nous contenterons de mentionner le 9-isocyanopupukeanane utilisé par les nudibranches. Les nudibranches sont des mollusques gastéropodes. Ce sont des espèces très colorées sans aucune forme de protection physique extérieure (type carapace) (voir Figure 1.4(a)). Ces mollusques ont très peu de prédateurs (seuls les opisthobranches, autre famille de gastéropodes, semblent s'attaquer à eux) ; ceci a longtemps intrigué les biologistes qui n'en comprenaient pas la raison. Scheuer a montré que c'est une protection chimique qui est à l'origine de leur survie [10] : ils synthétisent du mucus contenant le 9-isocyanopupukeanane, un isonitrile représenté Figure 1.4(b), qui repousse (voire tue) leurs prédateurs.

Certains isonitriles ont donc des propriétés biologiques intéressantes. Il convient ici de souligner que de manière générale, les isonitriles ont une faible toxicité pour les humains (jusqu'à 5g/kg de corps chez la souris par injection sous-cutanée ou par ingestion).



(a) *Phyllidia varicosa* Lamarck, 1801
(© Erwin Kodia et NudiPixel).



(b) Le 9-
isocyanopupukeanane.

FIGURE 1.4 – Nudibranche et sa molécule de protection [8,9].

1.3 Synthèse

1.3.1 Historique

C'est Lieke qui le premier, en 1859, a synthétisé un isonitrile pensant obtenir du 3-butènenitrile (voir Figure 1.5) [11].

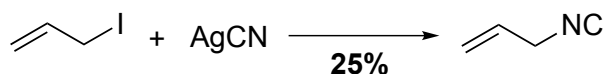


FIGURE 1.5 – Synthèse de Lieke des isonitriles [11].

Le produit obtenu était différent de ce dernier par son aspect (forte odeur) et sa réactivité (l'hydrolyse donnait un formamide au lieu de l'acide carboxylique attendu). Gautier, 8 ans plus tard, identifia le produit de Lieke comme un isomère du cyanure d'allyle [12]. La même année (1867), Hofmann a proposé une synthèse plus générale des isonitriles, méthode dite *carbylamine*, qui consiste à faire attaquer une amine par un carbène généré *in situ* (voir Figure 1.6) [13].

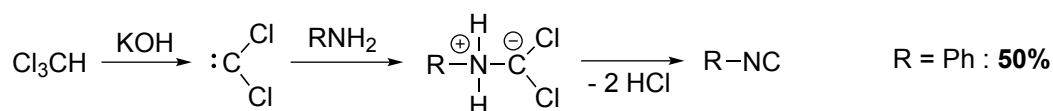
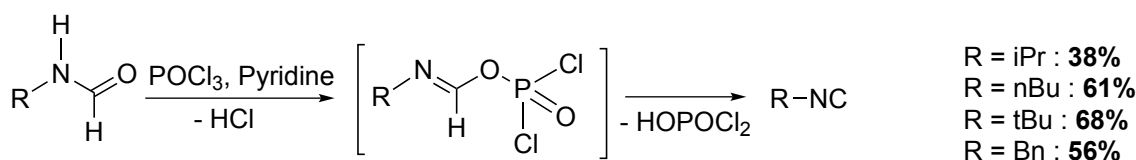


FIGURE 1.6 – Synthèse de Hofmann des isonitriles (méthode carbylamine) [13].

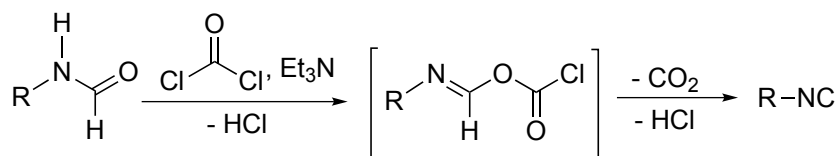
Ces deux méthodes donnent cependant de mauvais rendements en isonitriles, qui sont de plus fortement pollués par les nitriles correspondants ou par l'amine introduite en excès. Si on ajoute à cela le fait que seule une faible variété d'isonitriles est synthétisable par ces méthodes (une dizaine), on comprend que la chimie des isonitriles soit restée assez confidentielle pendant presque un siècle (bien que les réactions de Nef et de Passerini ont été découvertes pendant cette période).

1.3.2 Synthèses de Ugi

Ugi a très fortement contribué au renouveau de la chimie des isonitriles. Outre la réaction éponyme que nous détaillerons plus loin, il a proposé deux méthodes de synthèses de ceux-ci. En 1958, c'est la déshydratation de formamides par des composés inorganiques (POCl_3 , SOCl_2 , PBr_3 , P_4O_{10} ...) en présence d'une base (la pyridine par exemple) qui est publiée (voir Figure 1.7(a)) [14,15]. Du phosgène peut aussi être utilisé de manière similaire (voir Figure 1.7(b)) [16], mais la toxicité de ce dernier a conféré à cette synthèse des isonitriles un faible succès malgré les bons rendements obtenus (plus de 230 exemples publiés et jusqu'à 90% de rendement) [17]. Pour palier la toxicité du phosgène, du diphosgène a été proposé avec des rendements encore améliorés (jusqu'à 98% pour le cyclohexyl-isonitrile) [18].



(a) Utilisation de trichlorure de phosphore [14,15].



(b) Utilisation de phosgène [16].

FIGURE 1.7 – Synthèse d'isonitriles par déshydratation de formamides.

Ugi a également amélioré la méthode carbylamine de Hofmann en la réalisant dans un milieu diphasique : un mélange dichlorométhane/eau est utilisé en présence d'un catalyseur par transfert de phase (voir Figure 1.8) [19]. L'attaque du dichlorocarbène sur l'amine primaire s'en trouve ainsi être plus sélective, les rendements plus élevés (jusqu'à 70% après purification), et la méthode est plus reproductible.

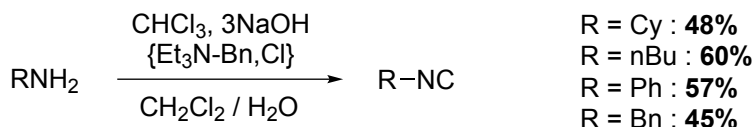


FIGURE 1.8 – Synthèse de Hofmann des isonitriles améliorée par Ugi [19].

Nous avons évoqué la problématique de l'écologie au début de ce manuscrit. Il est donc important de préciser ici que les voies de synthèses des isonitriles sont en général polluantes (déshydratation par des agents chlorés par exemple) et qu'une synthèse propre des isonitriles reste à mettre au point.

1.3.3 Choix de la synthèse

Très peu d'isonitriles sont commerciaux, et à des tarifs souvent peu avantageux ; ceci est essentiellement dû à des raisons économiques, vu que peu de laboratoires dans le monde les manipulent. Le choix de la synthèse des isonitriles est principalement dicté par la disponibilité de l'amine de départ. Si celle-ci est facilement accessible (et peu chère), on préférera la méthode carbylamine par catalyse par transfert de phase : c'est la plus simple à mettre en oeuvre. Pour des amines plus complexes, c'est la déshydratation du formamide par le trichlorure de phosphoryle qui est préférée : les rendements y sont meilleurs, mais la méthode est un peu plus délicate à mettre en oeuvre. On peut également envisager une synthèse *in situ* de l'isonitrile [20–22]. Le fait que peu d'isonitriles soient commerciaux est une des raisons de leur faible utilisation en chimie organique.

L'autre raison est l'odeur extrêmement désagréable de ces composés : Gautier la définit comme la “réminiscence de l'artichaut et du phosphore combinés”. Lieke disait à ce propos qu'ils ont “une odeur pénétrante extrêmement désagréable ; l'ouverture d'une bouteille d'allyl-isonitrile suffit pour polluer l'air d'une chambre pour plusieurs jours”. Avant que les hottes aspirantes ne se soient généralisées, les chimistes qui utilisaient des isonitriles devaient manipuler à l'extérieur pour le bien être de leurs collègues.

1.4 Réactivité

1.4.1 Acidité du proton en α

La fonction isonitrile a un effet inductif attracteur qui rend labiles les protons en α de celle-ci. Cette réactivité a été particulièrement explorée par van Leusen pour la synthèse d'oxazoles [23]. Le tosylméthyl isonitrile est dans ce cas souvent utilisé pour deux raisons : i) c'est l'un des rares isonitriles commerciaux qui soit cristallin et sans odeur ; ii) la présence du groupement tosyloxy exacerbe l'acidité des protons en α de l'isonitrile. Cette labilité du proton peut aussi être utilisée pour alkyler un isonitrile sur la position α (voir Figure 1.9) ; on peut ainsi synthétiser des oxazoles doublement substitués. Le mécanisme de la synthèse d'oxazoles par la méthode de van Leusen est présenté Figure 1.10.

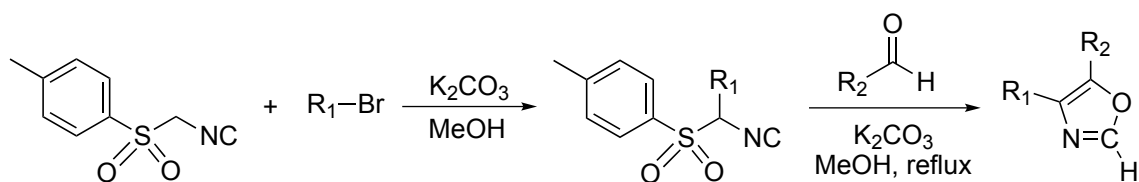


FIGURE 1.9 – Synthèse d'oxazoles substitués par alkylation d'un isonitrile [23].

Nous n'étudierons pas cette réactivité dans ce manuscrit.

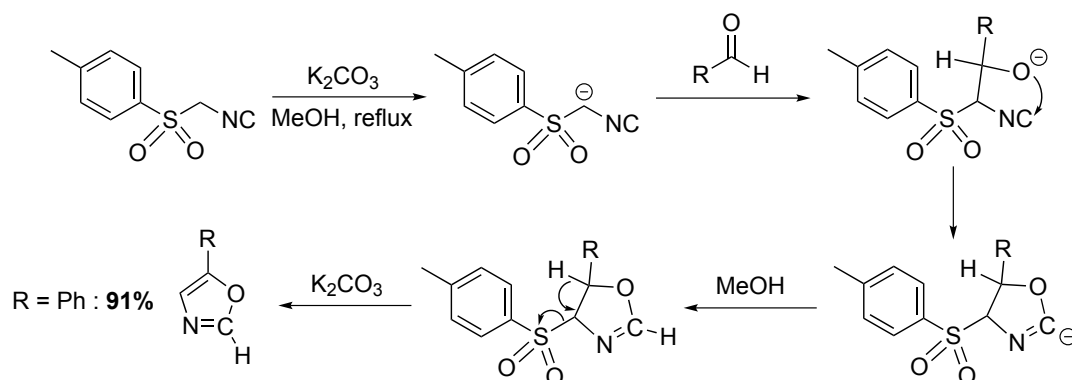


FIGURE 1.10 – Mécanisme de la synthèse d'oxazoles par la méthode de van Leusen.

1.4.2 Réaction avec des radicaux

Les isonitriles réagissent avec des radicaux pour former un radical imidoyle. Celui-ci peut ensuite évoluer en se fragmentant en un nitrile et un radical alkyle, en réagissant avec une autre espèce du milieu, ou en se cyclisant de manière intramoléculaire (voir Figure 1.11).

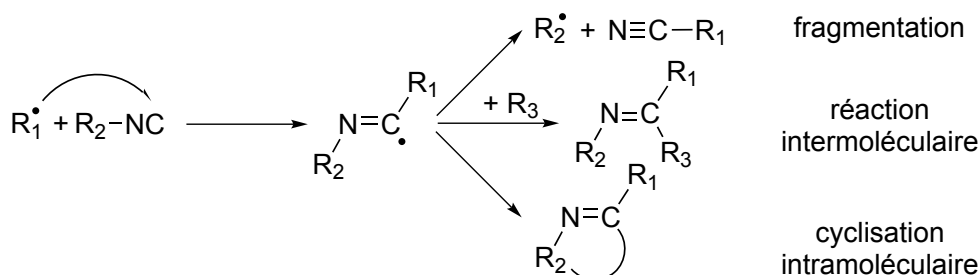
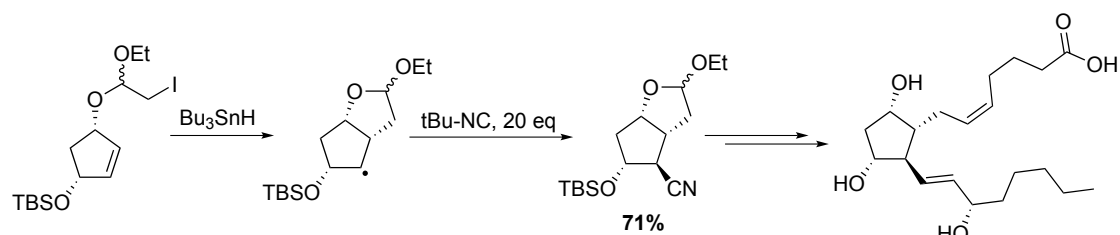
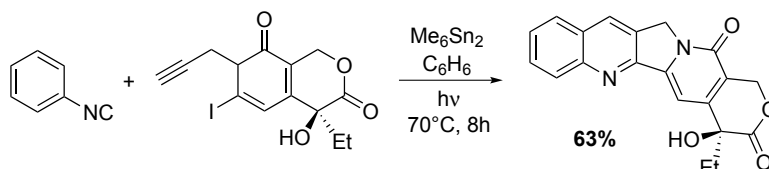


FIGURE 1.11 – Réactivité des isonitriles avec les radicaux.

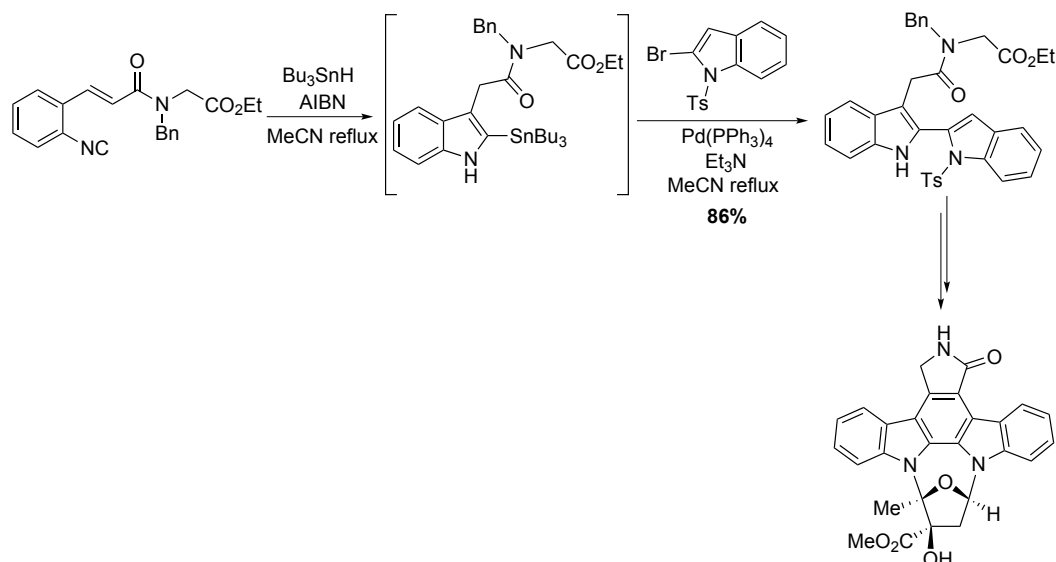
Nous illustrons Figure 1.12 une application de chacune de ces réactivités en synthèse totale : l'introduction d'un groupement nitrile dans la synthèse d'un précurseur de la (+)-prostaglandine $F_{2\alpha}$ sur la Figure 1.12(a) [24–27] ; une cascade de cyclisations radicalaires pour la synthèse de la Camptothécine (inhibiteur de la topoisomérase II) sur la Figure 1.12(b) [28] ; la formation d'un indole par cyclisation pour la synthèse d'un produit naturel (un inhibiteur de kinase (+)-K252a) sur la Figure 1.12(c) [29]. Malgré ces quelques exemples, cette réactivité des isonitriles est cependant peu utilisée et ne sera pas étudiée dans ce manuscrit.

1.4.3 α -additions

Nous avons vu un exemple de la réactivité des isonitriles en tant qu'électrophiles dans la synthèse de van Leusen lors de l'attaque par un alcoolate (Figure 1.10). Les isonitriles sont également des nucléophiles : avec un pK_a de 0,86 pour le couple $CyNCH^+/CyNC$, ils peuvent s'hydrater en milieu acide (c'est ainsi qu'on procède au laboratoire pour nettoyer

(a) Synthèse d'un précurseur de la (+)-prostaglandine $F_{2\alpha}$ [24–27].

(b) Synthèse en cascade de la Camptothécine [28].



(c) Synthèse d'indole pour un inhibiteur de kinase (+)-K252a [29].

FIGURE 1.12 – Utilisation de la réactivité des isonitriles avec les radicaux en synthèse totale.

la verrerie) (voir Figure 1.13) [30]. Leur caractère nucléophile est cependant relativement faible et les isonitriles ne réagissent qu'avec de bons électrophiles.

Un point d'un grand intérêt est la capacité qu'ont les isonitriles à réagir avec des espèces cationiques et anioniques sur le même atome de carbone (voir Figure 1.14) : suite à une attaque électrophile, le carbone de l'isonitrile devient lui-même électrophile et peut réagir avec un nucléophile ; inversement, suite à une attaque nucléophile, le carbone devient nucléophile et peut réagir avec un électrophile. Cette propriété peut par exemple être utilisée pour des cycloadditions si l'électrophile et le nucléophile sont deux parties d'une même molécule.

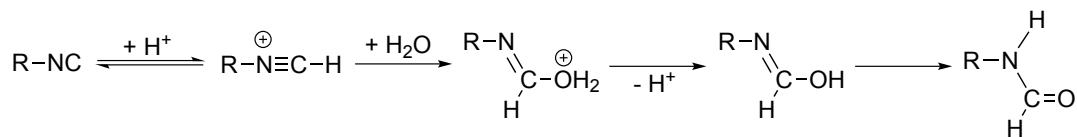
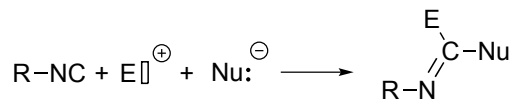


FIGURE 1.13 – Réaction d’hydratation des isonitriles en milieu acide.

FIGURE 1.14 – α -addition sur un isonitrile.

1.4.4 Insertions

Les insertions des isonitriles sont un cas particulier des α -additions. Elles s’appliquent aux composés à liaisons fortement polarisées du type $\text{A}^{\delta+}-\text{B}^{\delta-}$. Dans ces cas, l’isonitrile va réagir en premier avec un des atomes de la liaison ($\text{A}^{\delta+}$ par exemple), puis avec le deuxième ($\text{B}^{\delta-}$) pour se lier à lui. Le bilan de cette réaction sera une insertion de l’isonitrile dans la liaison A–B. Les adduits formés subissent en général des évolutions ultérieures non décrites ici. Plusieurs substrats réagissent ainsi avec les isonitriles :

- les organométalliques (lithiens ou magnésiens) (voir Figure 1.15(a)) ;
- les acides carboxyliques (voir Figure 1.15(b)) : cette réactivité nécessite des conditions dures (certains exemples peuvent être mis en œuvre en chauffant à 90°C, mais il est souvent nécessaire d’utiliser une activation par micro-ondes à 150°C) et a été étudiée récemment par Jones *et coll.* [31] ;
- les chlorures d’acyle (voir Figure 1.15(c)) : dans ce cas, la réaction porte le nom de réaction de Nef et sera l’objet du Chapitre 7 de ce manuscrit ; nous reviendrons alors en détails sur cette réaction.

Les alcools sont eux trop faiblement acides pour réagir avec les isonitriles. Tobisu *et coll.* reportent également l’insertion d’isonitriles dans une liaison C–H de composés aromatiques tels que des indoles (voir Figure 1.16) [32]. Cette réaction doit cependant être catalysée par des acides de Lewis d’éléments de la colonne 13 (bore, aluminium, gallium, indium).

1.5 Description orbitalaire

La réactivité des isonitriles peut en première approche être expliquée par une description orbitalaire. Un diagramme complet du méthyl isonitrile est donné en Annexe A. Les orbitales frontières de celui-ci (calculées avec la méthode de Hückel étendue) sont représentées ci-dessous Figure 1.17. L’orbitale haute occupée (HO) est principalement développée sur le carbone terminal et représente le doublet non liant qui sera donc le site réactif avec un électrophile (Figure 1.17(c)). Les coefficients des orbitales atomiques $2p_z$ et $2s$ du carbone terminal y valent 0,67 et -0,39 tandis que les coefficients des orbitales $2p_z$ de l’azote et du carbone méthylique valent -0,39 et 0,34. Les orbitales basses vacantes (BV) sont quant à elles dégénérées et sont aussi principalement développées sur le carbone

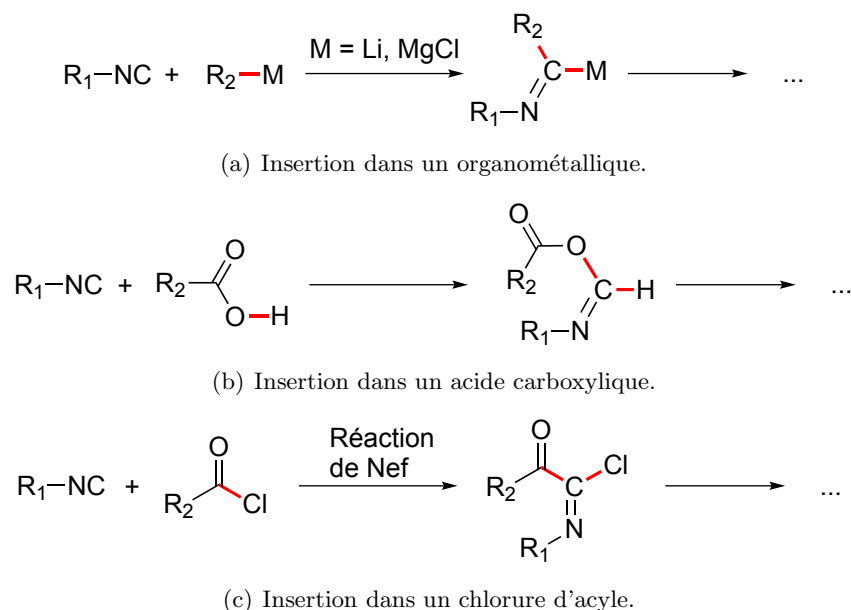


FIGURE 1.15 – Exemples d'insertions d'un isonitrile.

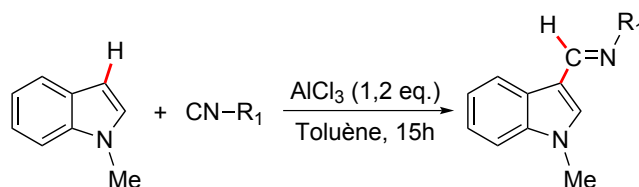


FIGURE 1.16 – Insertion d'un isonitrile dans un indole [32].

terminal : dans l'OM 9 (respectivement OM 10), le coefficient de l'orbitale $2p_x$ (respectivement $2p_y$) du carbone terminal vaut 0,90 tandis que celui de l'azote vaut -0,72. Les nucléophiles attaqueront donc le même atome que les électrophiles.

La nature des orbitales frontières déterminées par la méthode de Hückel étendue permet donc d'expliquer la réactivité des isonitriles. À titre de comparaison, les orbitales HO et HO-1 calculées en DFT sont représentées Figure 1.18. On voit que les orbitales HO-1 sont très proches de celles calculées en Hückel étendue. L'orbitale HO diffère quelque peu, celle calculée en DFT étant encore plus localisée sur le carbone terminal et représente réellement le doublet non liant. Notons également que l'ordre des orbitales présenté ici est valable pour les isonitriles aliphatiques ; dans le cas des isonitriles aromatiques certaines orbitales du système aromatique ont une énergie supérieure à celle représentant le doublet non liant du groupement isonitrile. La réactivité propre au groupement isonitrile reste cependant la même.

Cette réactivité si particulière des isonitriles est particulièrement employée dans les réactions multicomposants que nous allons détailler dans le chapitre suivant. La majeure partie des résultats de ce manuscrit sera consacrée à l'étude de l'une d'entre elles.

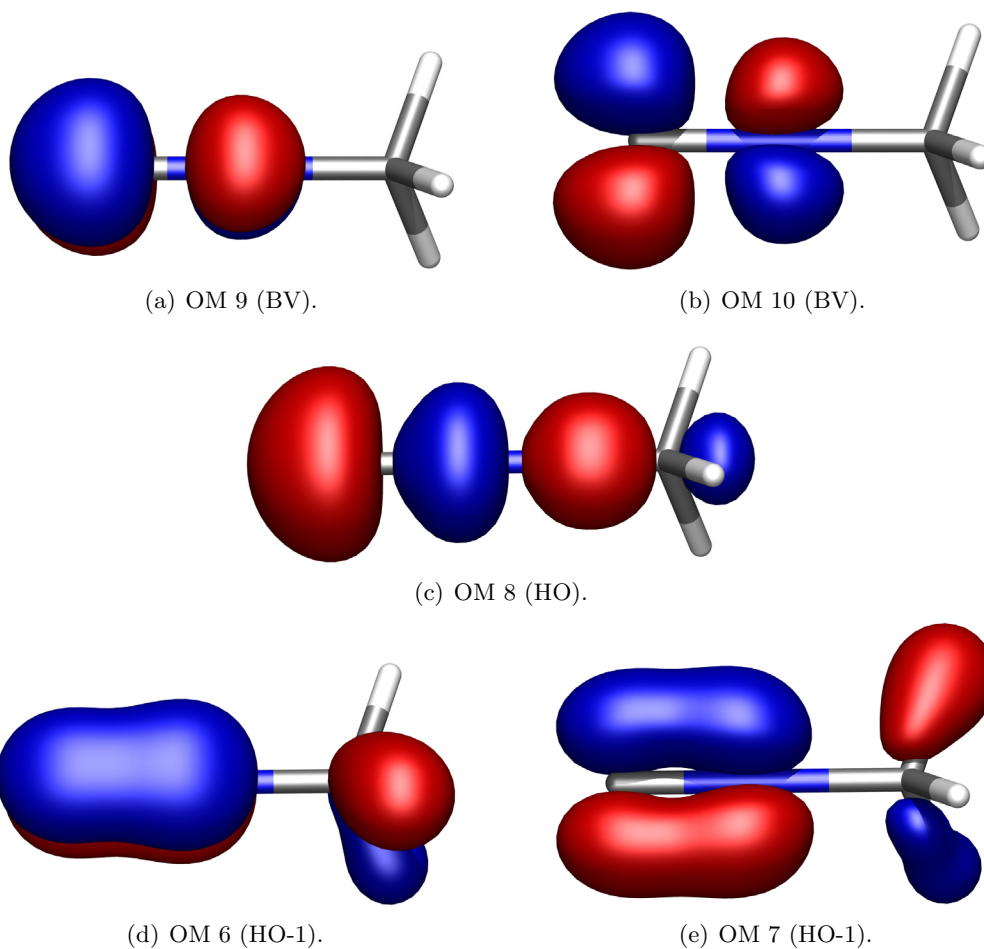


FIGURE 1.17 – Orbitales frontières du méthyl isonitrile calculées avec la méthode de Hückel étendue.

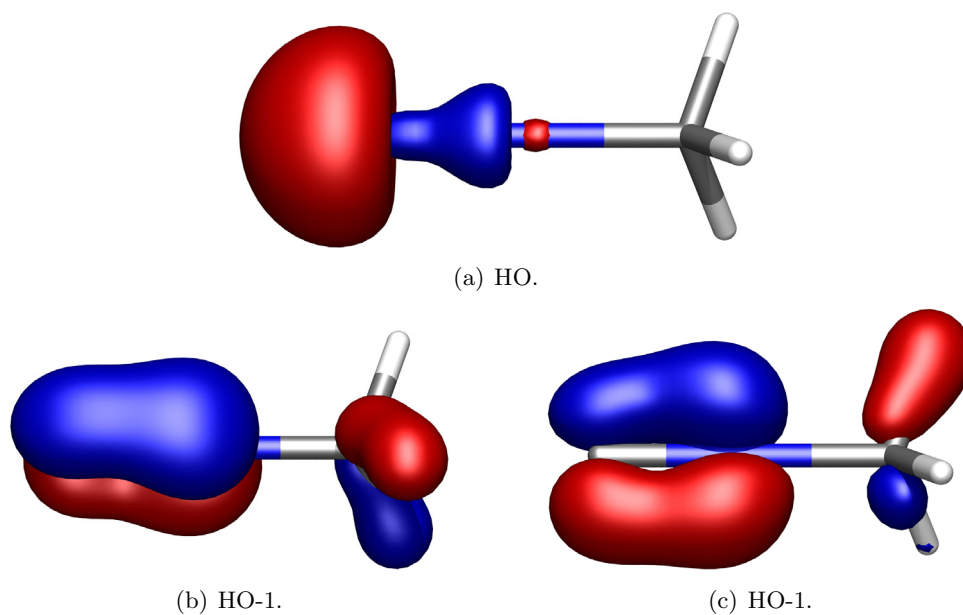


FIGURE 1.18 – Orbitales frontières du méthyl isonitrile calculées en DFT (M06-2X/6-311++G(d,p)).

CHAPITRE 2

LES RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS

2.1 Réactions multicomposants

Les réactions multicomposants (notées par la suite MCR, pour “multicomponent reactions”) sont devenues des réactions clés de la recherche industrielle et académique [33–38]. En effet, elles constituent une solution très efficace pour réaliser des synthèses complexes à partir de mélanges de réactifs en formant plusieurs liaisons covalentes à la suite. Le principe d’une MCR est représenté Figure 2.1 : plusieurs réactifs (trois ou plus) mis ensembles dans le milieu réactionnel aboutissent à 1 produit. Elles font partie de la famille des réactions monotopes, dans lesquelles on trouve :

- les réactions tandem : on fait réagir A et B pour donner C (qui est potentiellement isolable), puis on ajoute D pour obtenir E.
- les réactions cascade (ou domino) : on fait réagir A et B pour donner C (qui n’est pas isolable), qui évolue en E.
- les réactions multicomposants : on introduit A, B, C dans le milieu qui donnent E, aucun intermédiaire n’étant isolable.

Ruijter *et coll.* définissent plutôt une MCR comme une réaction vérifiant trois conditions [39] : 1) une vraie procédure monotope, sans étape intermédiaire de purification ou de changement de solvant ; 2) une grande économie d’atomes, à l’exception éventuelle de quelques sous-produits de condensation ; 3) l’utilisation de réactifs qui peuvent être changés indépendamment, assurant une grande diversité. Quelle que soit la définition utilisée, l’idée générale est la même : faire des molécules complexes à partir de réactifs commerciaux simples en le minimum de phases expérimentales.

De telles réactions ont un énorme intérêt en synthèse combinatoire : avec des variations de 10 composés pour chacun des réactifs et en faisant une MCR à quatre composants (notée 4-CR) (soit 40 réactifs) on peut arriver à un ensemble de 10^4 produits dont les propriétés

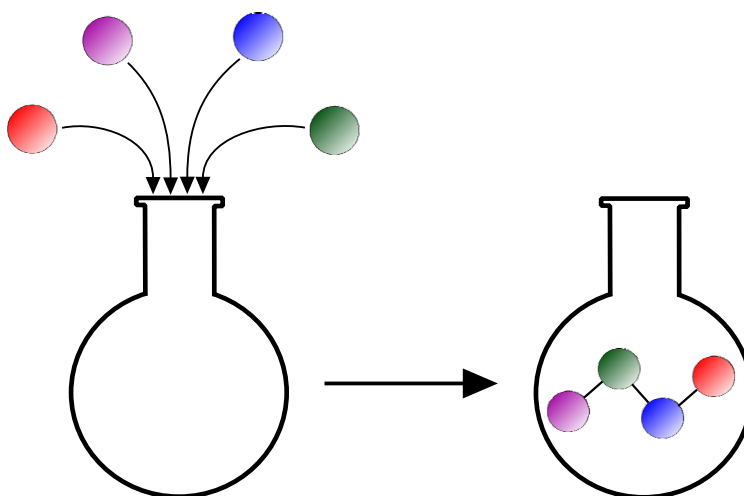


FIGURE 2.1 – Principe d’une réaction multicomposants.

(biologiques par exemple) seront ensuite étudiées. On comprend ainsi aisément l’intérêt qui est porté à de telles réactions. L’avènement de la chimie combinatoire vers 1990 a mené à l’explosion de la recherche sur les réactions multicomposants. Ces réactions sont de plus en vogue dans le contexte de la chimie verte puisqu’elles en respectent plusieurs principes : économie d’atomes, produits non toxiques, réaction dans l’eau, réaction à température ambiante ou activation par micro-ondes ne nécessitant pas de fort chauffage, moindre utilisation de solvants et d’étapes de purification... Ainsi, 2614 articles ayant “multicomponent reactions” en mot-clé ou dans le résumé ont été publiés dans la littérature entre Janvier 2000 et Décembre 2010 soit presque 20 par mois en moyenne (Source : Web Of Knowledge). L’évolution du nombre de ces articles en fonction du temps est représentée Figure 2.2. Il faut cependant pondérer cette évolution par le nombre d’articles publiés dans la littérature : le nombre d’articles publiés est lui-même une fonction croissante du temps. Cependant la très forte évolution à partir de 1990 est nettement visible et significative.

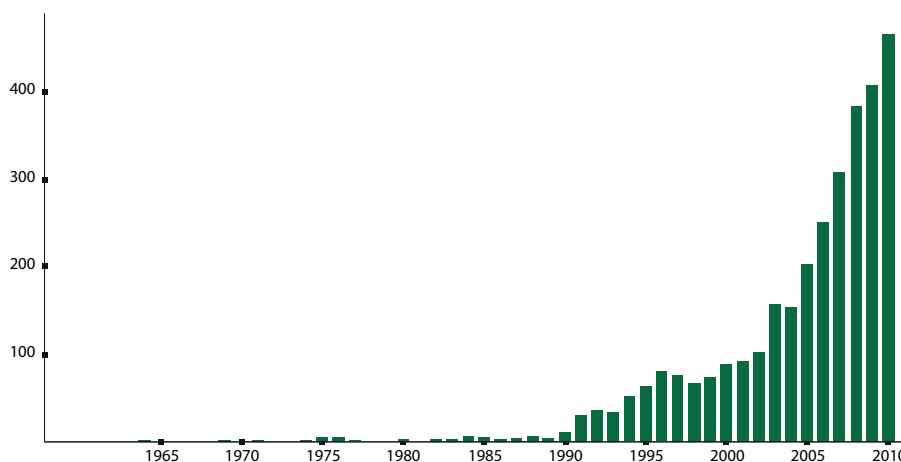


FIGURE 2.2 – Évolution du nombre d’articles avec “multicomponent reactions” comme mot-clé ou dans le résumé au cours du temps.

2.2 Historique

Les MCR sont connues depuis longtemps puisque la première de ces réactions fut la synthèse d' α -aminoacide, étudiée par Strecker en 1850 [40, 41] (voir Figure 2.3(a)) ; cette réaction est entre autres utilisée dans la synthèse industrielle de la (S)-N-éthoxycarbonyl- α -méthylvaline par Merck [42] qui est un acide aminé non naturel ayant des applications dans la conception de protéines artificielles (voir Figure 2.4(a)). Plusieurs MCR historiques sont présentées Figure 2.3^a. Celle de Hantzsch, découverte en 1882, fut la première MCR aboutissant à un hétérocycle [43], suivie de peu par la réaction de Biginelli en 1891 [44, 45]. La réaction de Mannich [46] a été l'une des premières MCR à avoir une application en synthèse totale : elle a permis la synthèse de produits naturels comme la tropinone par Robinson dès 1917 [47] (voir Figure 2.4(b)) et est impliquée dans la synthèse de médicaments comme le Prozac® (anti-dépresseur aussi connu sous le nom de Fluoxetine, voir Figure 2.4(c)). L'intérêt pour les MCR n'a depuis cette époque fait qu'augmenter. On trouve en particulier dans la littérature de nombreux exemples de cyclisation en utilisant des réactifs bifonctionnels [48] (voir Figure 2.5 pour un exemple avec la réaction de Ugi que nous décrirons plus loin), et on peut réaliser des réactions à sept composants en utilisant des bis-amines ou des bis-aldehydes par exemple.

2.3 Les réactions multicomposants avec des isonitriles

2.3.1 La réaction de Passerini

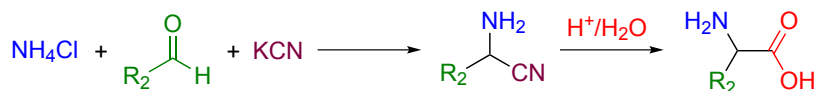
2.3.1.1 Présentation

En 1921, Passerini a écrit une nouvelle page dans l'étude des réactions multicomposants. Il a décrit la synthèse d' α -acyloxy-carboxamide par condensation d'un acide carboxylique, d'un aldéhyde et d'un isonitrile (voir Figure 2.6), première utilisation de ce dernier dans une MCR [49, 50]. Cette réaction nécessite des concentrations élevées (autour de 1 mol/L), des solvants aprotiques peu polaires (le dichlorométhane ou le toluène par exemple) et peut se faire à température ambiante (ou en chauffant modérément). Elle n'a été que peu utilisée suite à sa découverte en raison de voies de synthèse des isonitriles peu efficaces. Depuis, de nombreuses variations ont été proposées, en particulier concernant l'acide.

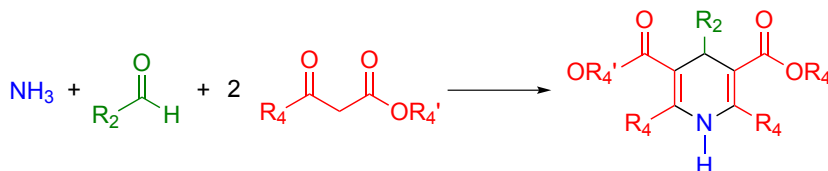
2.3.1.2 Mécanisme de la réaction de Passerini

Le mécanisme de cette réaction a été longtemps sujet à controverse, avant d'être élucidé très récemment [51]. Maeda *et coll.* ont proposé une approche systématique pour chercher l'état de transition et le produit de réactions du type $A + B \rightarrow X$ en ne connaissant que les réactifs [52]. Cette méthode se nomme AFIR pour "Artificial Force Induced Reaction". Elle

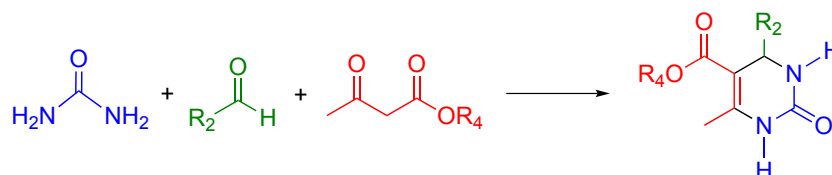
a. De manière générale, dans ce manuscrit nous représenterons les amines en bleu, les carbonyles en vert, les isonitriles en violet et les acides en rouge (ou leurs équivalents). Nous leur associerons également respectivement les groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 autant que possible.



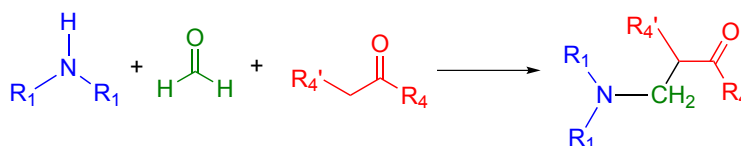
(a) Réaction de Strecker (1850) [40, 41].



(b) Réaction de Hantzsch (1882) [43].

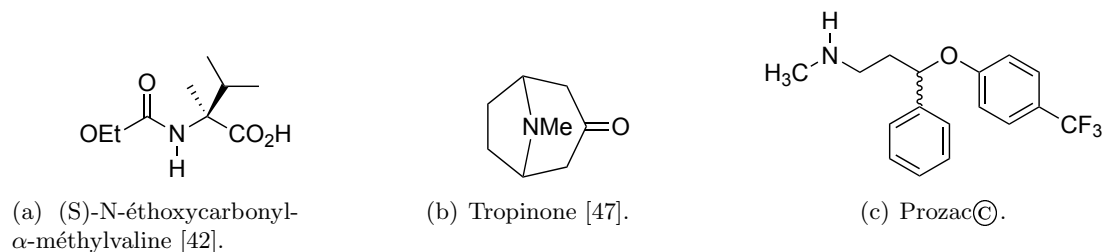


(c) Réaction de Biginelli (1891) [44, 45].



(d) Réaction de Mannich (1912) [46].

FIGURE 2.3 – Réactions multicomposants historiques.

(a) (S)-N-éthoxycarbonyl- α -méthylvaline [42].

(b) Tropinone [47].

(c) Prozac®.

FIGURE 2.4 – Applications des réactions multicomposants en synthèse.

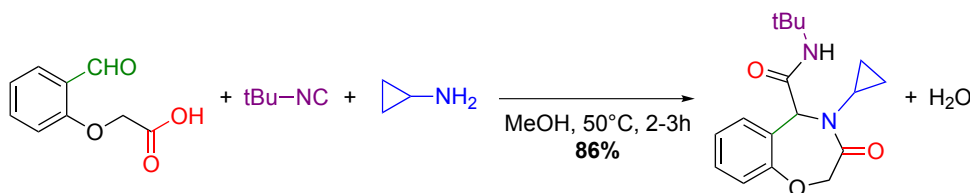


FIGURE 2.5 – Cyclisation par utilisation d'une réaction multicomposant avec des réactifs bifonctionnels [48].

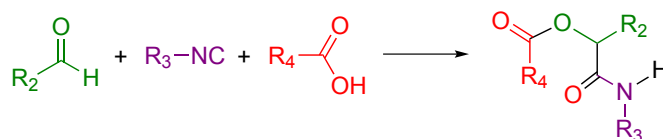


FIGURE 2.6 – Réaction de Passerini [49, 50].

est schématisée Figure 2.7 et consiste à imposer une force artificielle α entre deux atomes réactifs situés à une distance r_{AB} . On regarde ensuite la fonction $F(r_{AB}) = E(r_{AB}) + \alpha r_{AB}$ en fonction de r_{AB} . Pour α suffisamment grand, la courbe de F ne présente pas de barrière ; une optimisation sur un tel système permet de trouver une structure proche du produit X (qui n'a donc pas besoin d'être connu à l'avance), et le maximum énergétique suite à l'épaule est lui-même proche de l'état de transition de la réaction.

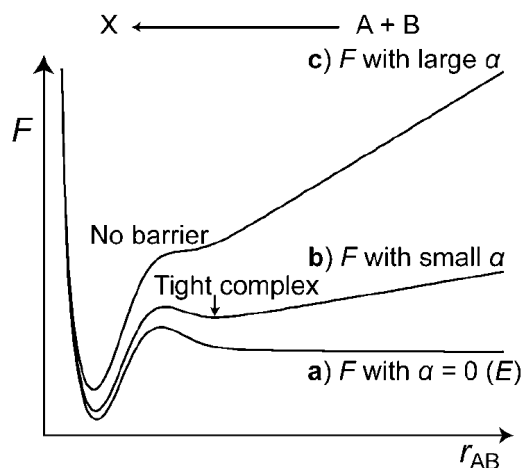


FIGURE 2.7 – Principe de la méthode AFIR. Image issue de la Ref. [51] (© Wiley-VCH).

Ce modèle a été adapté pour des réactions à trois composants et une étude systématique a été menée sur la réaction de Passerini. Les barrières obtenues sans solvation explicite étant trop hautes et non réalistes, Maeda *et al.* ont montré qu'une molécule supplémentaire d'acide carboxylique est nécessaire pour solvater le système et permettre les transferts de protons. La première étape de la réaction consiste en l'attaque de l'aldéhyde par l'isonitrile qui joue le rôle de nucléophile. Un intermédiaire est alors créé et celui-ci va subir le réarrangement de Mumm qui est un transfert intramoléculaire du groupement acyl en passant par un intermédiaire cyclique [53] ; nous reviendrons sur le réarrangement de Mumm dans l'étude de la réaction de Ugi. Le réarrangement passe par des transferts de protons facilités par la présence de l'acide carboxylique supplémentaire (voir Figure 2.8). Le mécanisme de cette réaction n'est donc pas ionique, ce qui est cohérent avec l'expérience (la réaction est favorisée dans des solvants peu polaires).

2.3.1.3 Approches énantiosélectives de la réaction de Passerini

Au cours de cette réaction, un nouveau centre stéréogène est créé. Des variantes énantiosélectives ont pu être obtenues par l'utilisation d'acides de Lewis chiraux. Denmark a tout d'abord proposé des bisphosphoramides rendus chiraux par des binaphtyles dans une variante de la réaction de Passerini où SiCl_4 tient le rôle d'acide (voir Figure 2.9(a) ; c'est ici formellement l'eau qui s'ajoute au produit) [54]. Dömling a ensuite étudié plus de cent couples acide de Lewis/ligand : si les excès énantiomériques obtenus ne dépassaient

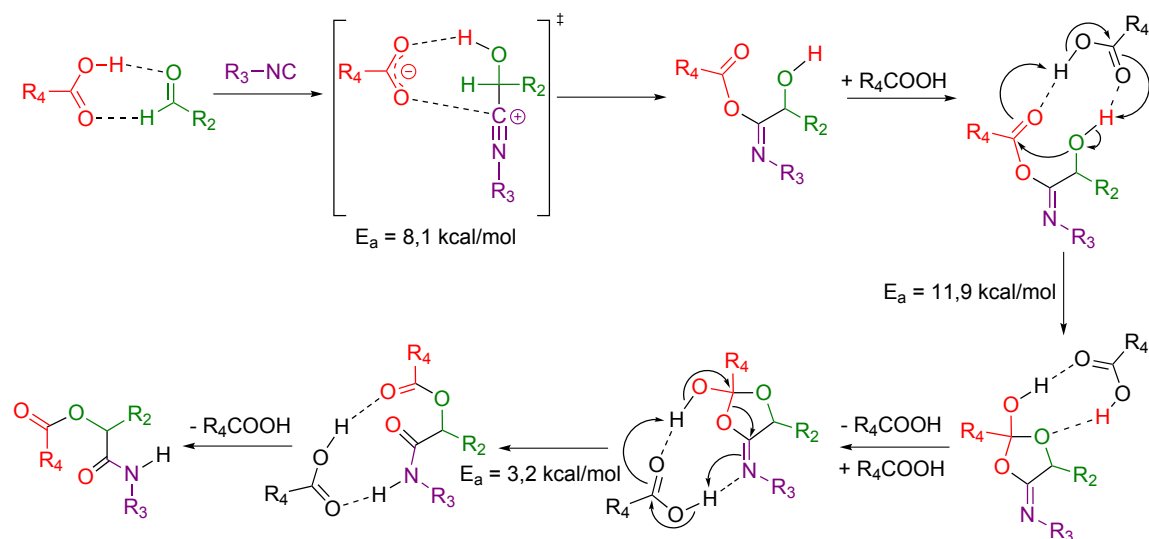
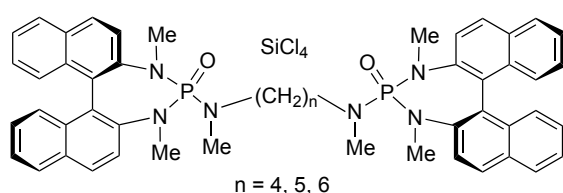
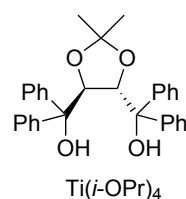


FIGURE 2.8 – Mécanisme de la réaction de Passerini. Les énergies sont issues de la Ref. [51] et sont calculées au niveau M06/6-31+G(d,p) dans le dichlorométhane modélisé par un PCM.

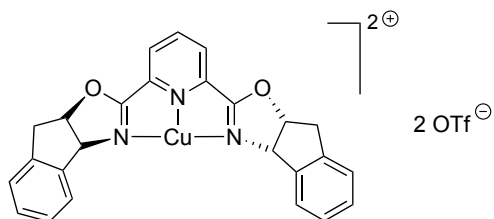
pas 42% (avec le catalyseur représenté Figure 2.9(b)), il a pu être démontré que les acides de Lewis étaient des candidats de choix pour les réactions de Passerini asymétriques [55]. Schreiber a ainsi utilisé des sels de cuivre (II) (Figure 2.9(c)), mais ce système est limité à des aldéhydes chélatants comme le (benzyloxy)acétaldéhyde [56]. Enfin, Zhu a démontré l'efficacité générale dans la réaction de Passerini de l'aluminium (III) complexé par des ligands dérivés du salen (voir Figure 2.9(d)) [57].



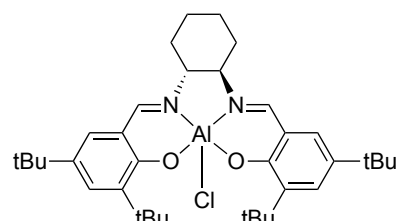
(a) Catalyseur de Denmark (2003) [54].



(b) Catalyseur de Dömling (2003) [55].



(c) Catalyseur de Schreiber (2004) [56].



(d) Catalyseur de Zhu (2008) [57].

FIGURE 2.9 – Catalyseurs pour les réactions de Passerini énantiosélectives.

2.3.2 La réaction de Ugi

2.3.2.1 Présentation

En s’inspirant de la réaction de Passerini, Ugi a proposé d’utiliser non plus un carbonyle comme électrophile mais une espèce plus réactive, à savoir un iminium. Il a ainsi ajouté aux trois composants de la réaction de Passerini une amine [58,59]. Cette nouvelle réaction à quatre composants porte le nom de son inventeur et est représentée Figure 2.10. Tout comme la réaction de Passerini, elle nécessite des concentrations élevées (autour de 1 mol/L) et peut se faire à température ambiante ou en chauffant modérément. Par contre, elle est plus efficace dans les solvants polaires protiques (le méthanol par exemple) [60–62].

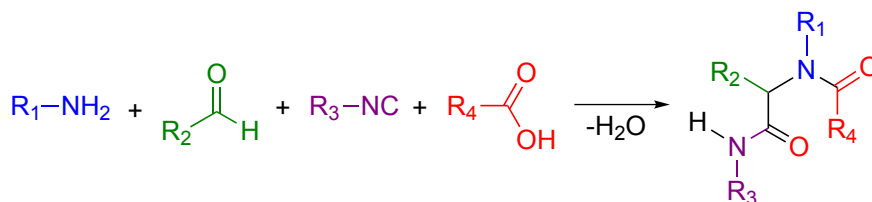


FIGURE 2.10 – Réaction de Ugi [58,59].

Les raisons du succès de la réaction de Ugi sont multiples :

- en tant que réaction à quatre composants, c’est une candidate de choix pour la recherche combinatoire ;
- la structure du produit (une bis-amide) permet de synthétiser des produits biomimétiques et des médicaments potentiels ;
- de nombreuses transformations des adduits obtenus (post-condensations) sont faisables en fonctionnalisant de manière judicieuse les réactifs : métathèse [63], réaction de Diels-Alder [64], réaction de Heck [65]... ;
- enfin, de nombreuses variations sur les réactifs sont possibles, ouvrant en particulier la voie à des synthèses d’hétérocycles ; nous reviendrons sur ce point un peu plus loin.

2.3.2.2 Mécanisme de la réaction de Ugi

Constatant l’importance du solvant, Ugi a proposé en 1961 un mécanisme ionique présenté sur la voie A de la Figure 2.11. Au cours de ce mécanisme, une imine est formée et est activée par l’acide. L’iminium réagit alors avec l’isonitrile pour former un nitrilium qui est attaqué par le carboxylate présent à proximité. L’imidate ainsi obtenu est un intermédiaire qui évolue vers le produit final par un réarrangement de Mumm ; cette réaction sera ainsi nommée par la suite “réaction de Ugi-Mumm”. Il est communément admis que toutes les étapes de ce mécanisme sont équilibrées et que la force motrice de la réaction est ce réarrangement au cours duquel deux liaisons amides sont formées. Un autre mécanisme a plus récemment été proposé [66,67] (Figure 2.11-voie B) : il consiste en la formation d’un

hémiaminal par la réaction entre le carboxylate et l'iminium. L'isonitrile s'insère alors dans la liaison C-O pour former l'imidate qui évolue ensuite comme précédemment. Cependant ces deux mécanismes ne sont que des hypothèses et n'ont jamais été démontrés. Ils seront discutés et étudiés dans ce manuscrit au Chapitre 8.

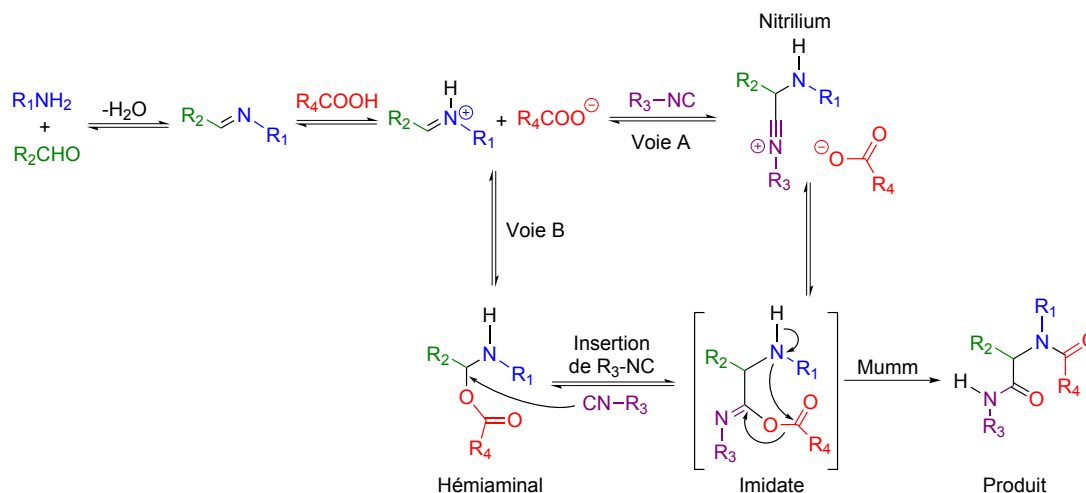


FIGURE 2.11 – Mécanismes proposés pour la réaction de Ugi.

2.3.2.3 Variations de la réaction de Ugi

Ugi lui-même a étudié l'efficacité de nombreux acides [58, 59, 68]. De nombreuses variantes de la réaction de Ugi sont ainsi possibles [69] avec :

- les acides thiocarboxyliques ($R\text{-CO-SH}$) [70] (voir Figure 2.12(a)) ;
- l'eau, le sulfure d'hydrogène ou le sélénure d'hydrogène [68] (voir Figure 2.12(b)) ;
- les acides thiocyaniques (HSCN) [71], isocyaniques (HNCO) [72] ou selenocyanique (HSeCN) [73] (voir Figure 2.12(c)) ;
- l'acide azothydrique (HN_3) [74] (voir Figure 2.12(d)).

De manière générale, l'acide utilisé doit être suffisamment acide pour activer l'imine et sa base associée suffisamment nucléophile pour réagir dans la suite du processus. L'amine peut elle être remplacée par de l'ammoniaque [75], des hydrazines [76] ou des hydrazones [77], des hydroxylamines [78], des sulfonamides [79] ou encore de l'urée [80]. Une large variété d'amines est ainsi utilisable dans ce couplage.

2.3.2.4 Applications de la réaction de Ugi

La réaction de Ugi a été utilisée dès 1995 pour créer des chimiothèques [81, 82] et un inhibiteur de la thrombine (impliquée dans la digestion des viandes) a ainsi pu être découvert [83]. Des variantes à sept [84, 85] ou huit composants [86] de cette réaction ont même été proposées pour augmenter son intérêt en synthèse combinatoire (voir Figure 2.13).

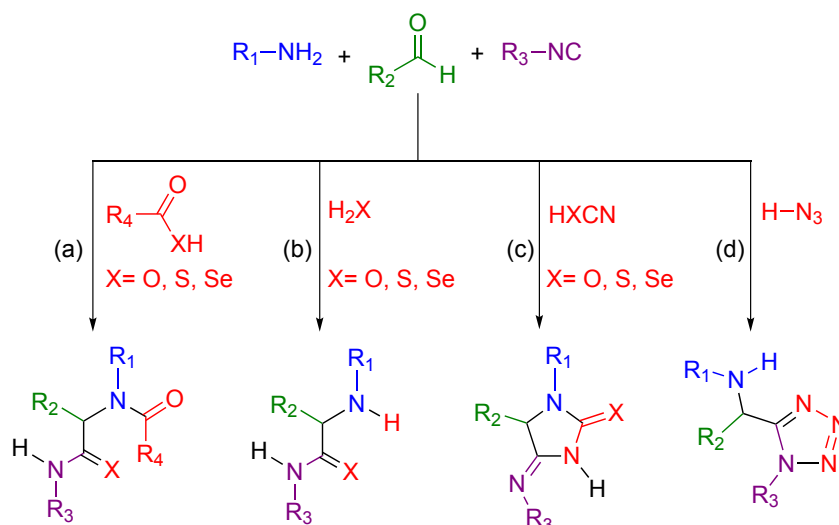


FIGURE 2.12 – Variations autour de l'acide dans la réaction de Ugi [58,59,68–74].

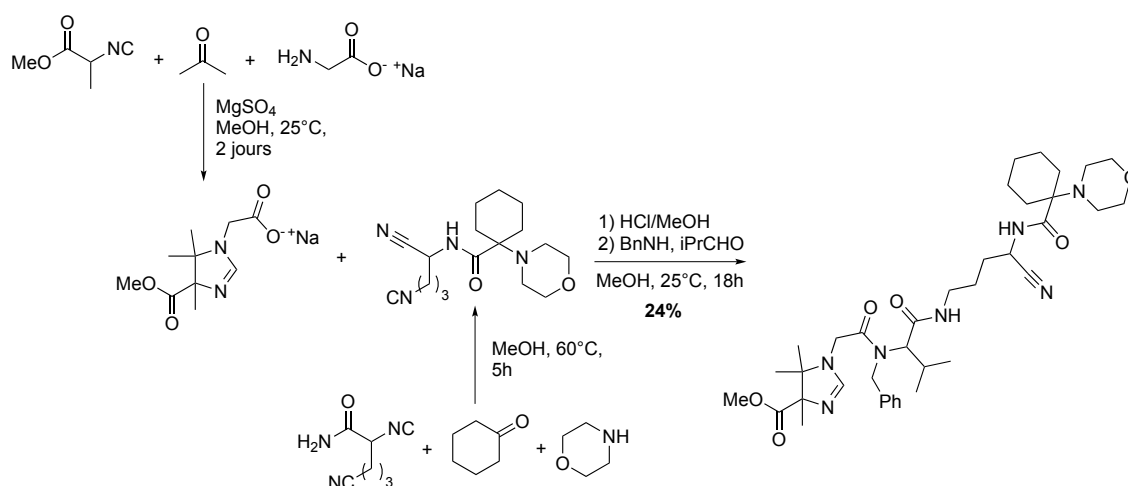


FIGURE 2.13 – Réaction à 8 composants [86].

La réaction de Ugi a également trouvé des applications en synthèse totale [61,87,88]. En 1980, Joullié a ainsi pu synthétiser la furanomycine, un antibiotique naturel, avec des rendements de 70% (les précédents rendements de synthèse pour cette molécule n'excédaient pas 0,02%) (voir Figure 2.14(a)) [89]. Plus récemment, le groupe de Fukuyama a réalisé la synthèse de l'ecteinascidin 743 (voir Figure 2.14(b)) [90] en proposant une alternative efficace à l'approche proposée par Corey [91]. Le fait que le rendement soit de 90% pour la réaction de Ugi alors que deux des quatre composants sont fortement substitués est des plus impressionnants et significatifs quant à la robustesse de cette réaction. La molécule de ecteinascidin 743 est aussi connue sous le nom de Trabectedin et est vendue depuis 2007 sous l'appellation de Yondelis© par Pharma Mar en tant qu'anti-tumorale. Cependant, l'un des plus grands succès de la réaction de Ugi reste la synthèse du fragment piperazine

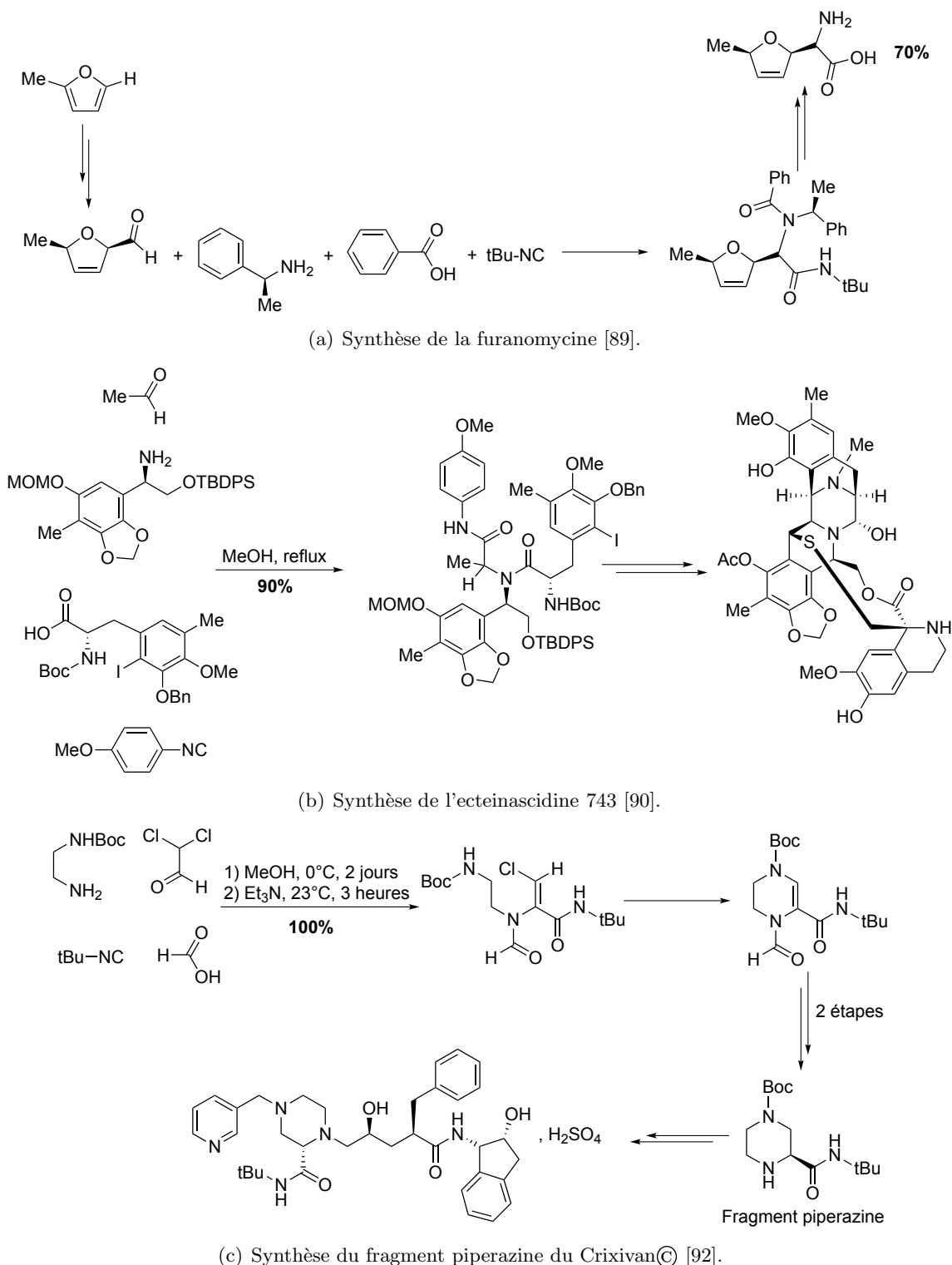


FIGURE 2.14 – Applications de la réaction de Ugi en synthèse totale.

du Crixivan® (MK639) (voir Figure 2.14(c)), nom commercial du sulfate d'indinavir : c'est un médicament inhibiteur de la protéase du HIV commercialisé par Merck dans le cadre de la trithérapie. Il doit être administré trois fois par jour à raison de 800mg par

prise. Cela correspond à 876g de médicament par an par patient, ce qui est une quantité énorme à synthétiser. À ce propos, Paul J. Reider (responsable de l'équipe de synthèse du Crixivan® aux Merck Research Laboratories) disait : "nous avons besoin d'une incroyable quantité du produit le plus compliqué que nous ayons eu à faire par synthèse chimique. De nos succès ou échecs dépendaient la vie et la mort de patients." La synthèse initiale de Merck se fait en 5 étapes, toutes ayant des rendements supérieurs à 95% à l'exception d'une étape de protection ayant un rendement de 63% [93]. Les équipes de Merck ont ensuite proposé de passer par une réaction de Ugi [92]. Celle-ci suivie d'une élimination *in situ* se fait avec un rendement de 100%. Toutes les étapes suivantes ont des rendements supérieurs à 97%, seule une cyclisation étant limitante (60% de rendement). Cette dernière a été améliorée pour faire de la réaction de Ugi une voie plus compétitive.

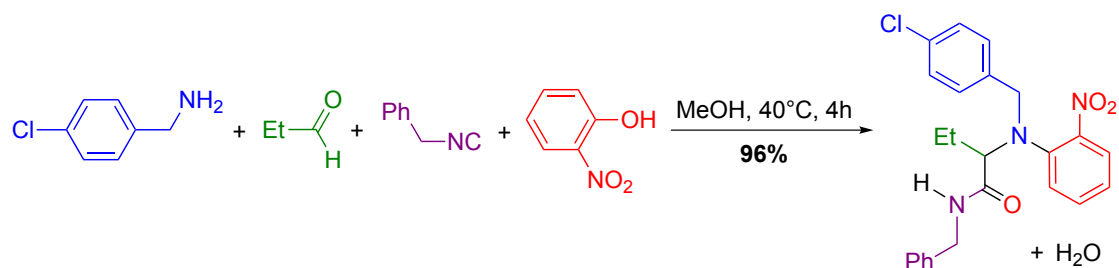
2.3.2.5 Approche stéréosélectives de la réaction de Ugi

Tout comme dans la réaction de Passerini, un nouveau centre stéréogène est formé dans le produit. Cependant à l'heure actuelle, aucune variante énantiosélective n'a été mise au point pour la réaction de Ugi, malgré les efforts de nombreux groupes. À ce propos, Ruijter *et coll.* disait dans une récente revue de *Angewandte Chemie* : "une réaction de Ugi catalytique et asymétrique est considérée comme le Saint Graal dans la chimie des MCR" [39]. L'utilisation d'acides de Lewis similaires à ceux des réactions de Passerini énantiosélectives ne donne aucun résultat. Le problème principal est la plus forte réactivité de l'imine par rapport au carbonyle de la réaction de Passerini.

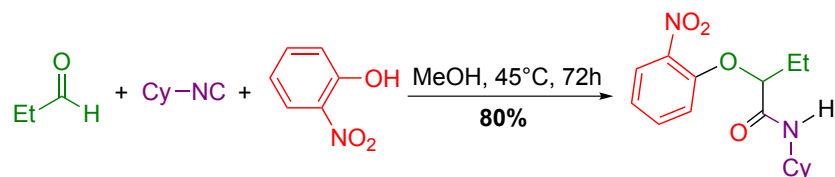
Des approches diastéréosélectives ont cependant montré leurs efficacités [35]. L'utilisation d'isonitriles, d'aldéhydes ou d'acides chiraux donne des *ratio* proche de 49:51 ce qui n'est pas significatif. Seules les amines donnent des *ratio* diastéréoisomériques acceptables (jusqu'à 97:3). C'est cette dernière constatation qui a initialement permis de proposer le mécanisme alternatif présenté Figure 2.11-voie B [66,67]. Lorsque deux des réactifs utilisés sont énantio-purs, de bons *ratio* sont également obtenus.

2.4 Utilisation de phénols dans les réactions de Passerini et de Ugi

L'équipe de l'ENSTA a proposé des variations des réactions de Passerini et de Ugi en remplaçant l'acide carboxylique par un phénol. Dans les deux cas, le phénol doit être suffisamment appauvri en électrons, les nitrophénols étant particulièrement adaptés. Deux nouvelles réactions ont ainsi vu le jour : la réaction de Ugi-Smiles (Figure 2.15(a)) [94,95] et la réaction de Passerini-Smiles (Figure 2.15(b)) [96].



(a) Réaction de Ugi-Smiles [94, 95].



(b) Réaction de Passerini-Smiles [96].

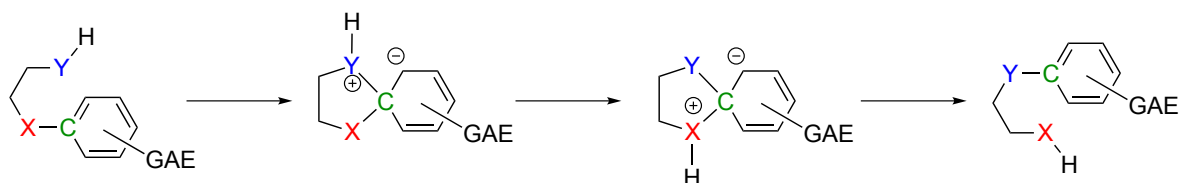
FIGURE 2.15 – Utilisation de phénols dans les réactions de Passerini et de Ugi.

2.4.1 Le réarrangement de Smiles

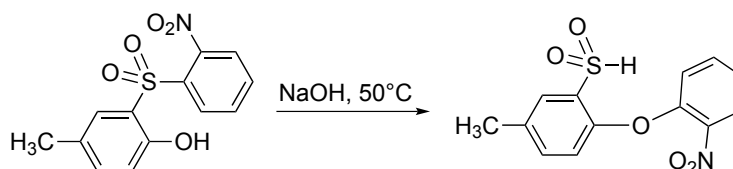
Outre le réarrangement final, les mécanismes des réactions de Ugi-Smiles et Passerini-Smiles sont supposés être les mêmes que ceux des réactions d'origine. Nous avons vu que dans ces dernières, l'étape finale est un transfert intramoléculaire du groupement acyle appelé réarrangement de Mumm. Lorsqu'un phénol est utilisé, le réarrangement final est un transfert d'aryle connu sous le nom de *réarrangement de Smiles* (voir Figure 2.16) [97, 98]. Cette étape est une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) intramoléculaire qui consiste formellement en le passage du système aromatique d'un atome à un autre (voir Figure 2.16(a)). Elle passe par un intermédiaire spiro dont il semble être essentiel qu'il soit un bicyclic [6,6] ou [6,5] [99]. Pour que cette réaction soit favorisée, Y doit être un bon nucléophile et X un bon groupe partant. Comme pour toute S_NAr , le cycle aromatique doit être appauvri en électrons pour pouvoir stabiliser l'intermédiaire spiro (d'où l'utilisation de nitrophénols dans les réactions de Ugi-Smiles et de Passerini-Smiles). Une prototropie doit également avoir lieu au cours du réarrangement : elle a lieu soit après la formation du spiro en milieu acide, soit avant en milieu basique (déprotonation de $-YH$ et passage par $-Y^-$). Pour déplacer l'équilibre, outre la différence de nucléophilie et de fugacité entre X et Y, la présence d'une réaction ultérieure non équilibrée est très efficace (formation d'une liaison amide par exemple).

2.4.2 Variations de la réaction de Ugi-Smiles

Les réactions de Ugi-Smiles et de Passerini-Smiles ont été largement étudiées par l'équipe de l'ENSTA [100, 101]. Outre le fait que de nombreuses amines, aldéhydes ou isonitriles sont efficaces dans ce couplage, les variations sur le phénol ont reçu une attention particulière puisque les hétérocycles se sont avérés être des partenaires efficaces :



(a) Mécanisme du réarrangement de Smiles en milieu acide.



(b) Réarrangement de Smiles historique [97,98].

FIGURE 2.16 – Réarrangement de Smiles.

l'utilisation d'hydroxy-pyridines ou d'hydroxy-pyrimidines permet ainsi de synthétiser de nouvelles structures hétérocycliques, de même que les 2-hydroxy benzoxazoles et 2-hydroxy benzothiazoles (voir Figure 2.17) [96, 102–104]. Signalons que les thiols et leur dérivés hétérocycliques sont également efficaces dans ces réactions. De plus, différentes conditions peuvent être utilisées (réactions dans le méthanol, le toluène ou l'eau) [103,105] et l'utilisation de micro-ondes est efficace pour activer ces couplages.

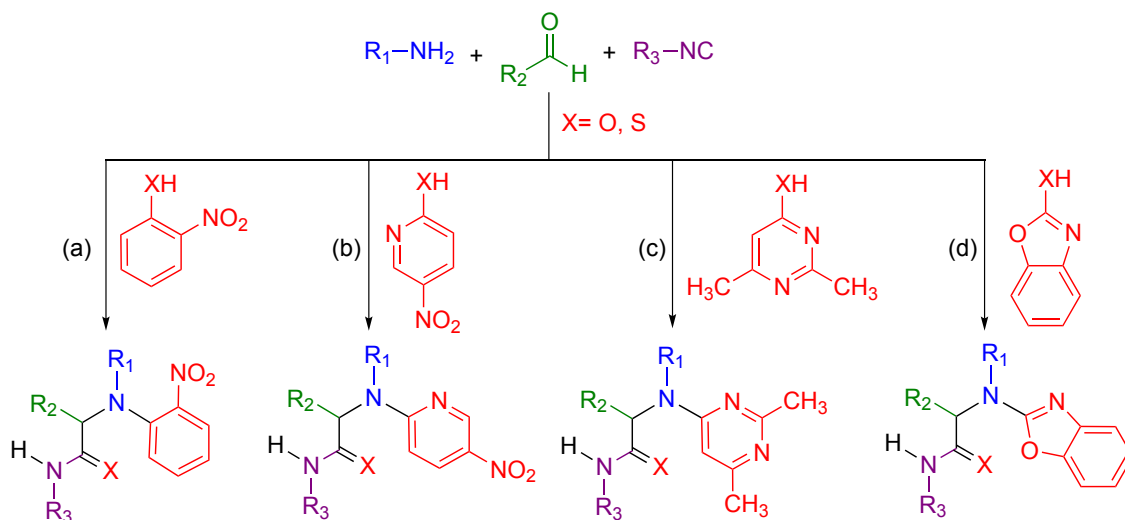
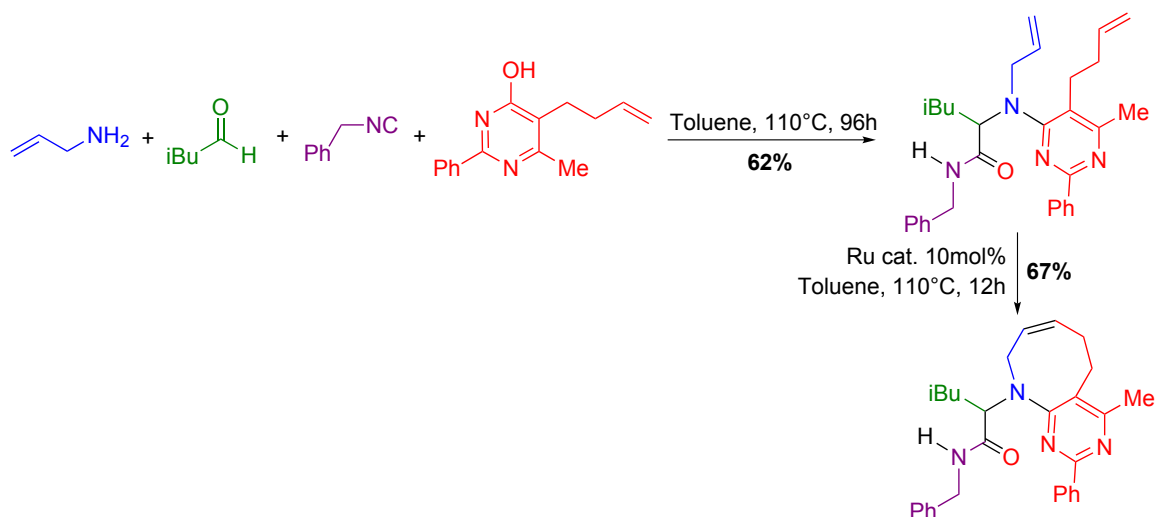
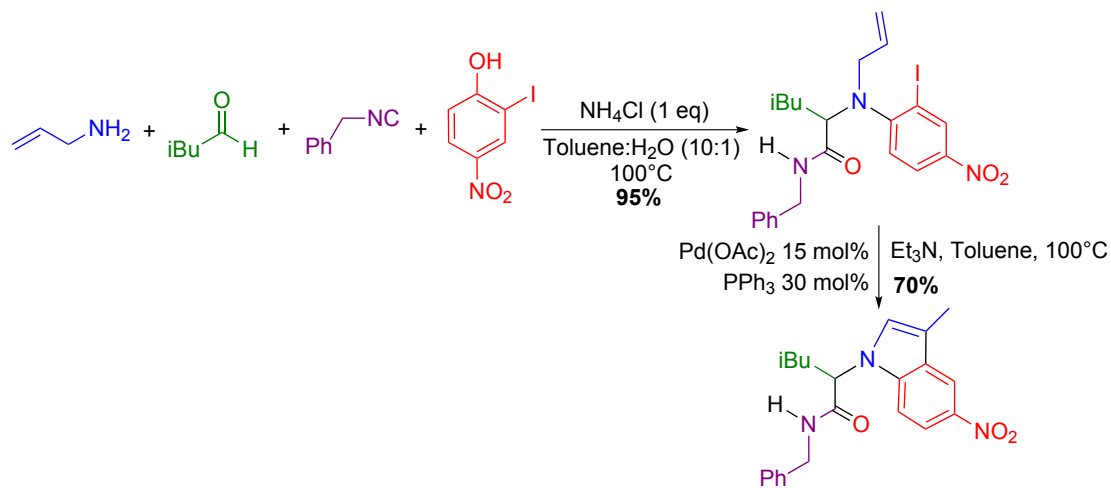


FIGURE 2.17 – Variations autour de l'acide dans la réaction de Ugi-Smiles [96, 102–104].

Enfin, tout comme pour la réaction de Ugi, le couplage Ugi-Smiles peut être suivi de post-condensations, comme les réactions de métathèse (voir Figure 2.18(a)) [106] ou de Heck (voir Figure 2.18(b)) [107] par exemple.



(a) Couplage Ugi-Smiles/Metathèse [106].



(b) Couplage Ugi-Smiles/Heck [107].

FIGURE 2.18 – Post-condensations de la réaction de Ugi-Smiles.

CHAPITRE 3

DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES SURPRENANTES

Lors de l'étude de la réaction de Ugi-Smiles, plusieurs nouveaux résultats expérimentaux sont apparus et n'ont pas trouvé de rationalisation.

3.1 Effets de solvant et de température

Comme précédemment précisé, le mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles est supposé être le même que celui de la réaction de Ugi. Rappelons que Ugi a proposé un mécanisme ionique car la réaction éponyme est très efficace dans les solvants polaires protiques comme le méthanol et fonctionne mal dans les solvants apolaires comme le toluène. Or la réaction de Ugi-Smiles s'est avérée être efficace autant dans le méthanol que dans le toluène (voir Figure 3.1) [103]. Ce résultat est des plus surprenants : normalement, un mécanisme ionique est fortement défavorisé dans le toluène. On peut donc se demander si le mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles est le même dans ces deux solvants ou si une autre voie est préférée dans les solvants apolaires.

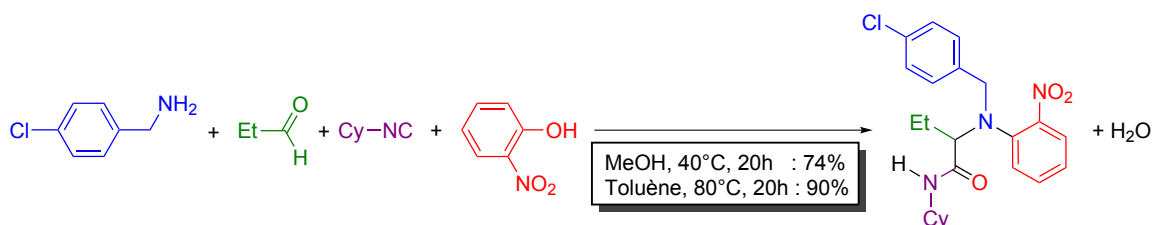


FIGURE 3.1 – Effets de solvants sur la réaction de Ugi-Smiles [103].

De plus, alors que la réaction de Ugi se fait à température ambiante, aucun couplage n'est observé dans ces conditions avec la réaction de Ugi-Smiles. Il faut chauffer modérément le milieu réactionnel pour qu'un produit puisse être observé.

3.2 Effets de substituants

Lors de l'étude des effets du phénol sur la réaction, d'autres résultats étonnants sont apparus. Un groupement nitro est supposé avoir le même effet électronique s'il est placé en *ortho* ou en *para* de l'hydroxyle. Ceci est vérifié par le fait que les 2-nitrophénol (**1**) et 4-nitrophénol (**2**) donnent des rendements similaires dans la réaction de Ugi-Smiles (Tableau 3.1). Cependant, l'introduction d'un groupement méthyle sur ces systèmes change complètement le comportement de ces phénols : avec le 2-nitro-4-méthylphénol (**3**), la réaction se fait avec un rendement quantitatif, alors qu'avec le 4-nitro-2-méthylphénol (**4**) aucune réaction n'a lieu. Mais lorsque le substituant ajouté est un méthoxy, la réaction reste quantitative avec le 2-nitro-4-méthoxyphénol (**5**) et elle se fait modérément avec le 4-nitro-2-méthoxyphénol (**6**). Les effets électroniques ne peuvent être invoqués pour expliquer cette différence. L'encombrement stérique n'est pas non plus un bon argument puisqu'aucune réaction n'a lieu avec le 2-vinyl-4-nitrophénol (**7**) ou le 2-allyl-4-nitrophénol (**8**), mais un produit peut être isolé si on ajoute en *ortho* de ce dernier une piperazine (**10**).

3.3 Effets de phénols

Le mécanisme proposé par Ugi fait intervenir le pK_a de l'acide lors de l'étape de protonation de l'imine ainsi que la nucléophilie de la base associée lors de l'attaque du nitrilium. Les thiophénols semblent donc être des composés plus réactifs que leurs partenaires oxygénés : le pK_a du 4-nitrothiophénol vaut 5,1 contre 7,2 pour le 4-nitrophénol et le thiophénolate est plus nucléophile que le phénolate. Cependant et toutes choses égales par ailleurs, la réaction se fait avec des rendements inférieurs à 10% lors de l'utilisation de thiophénols, contre 72% avec des phénols (voir Figure 3.2) [108]. Le meilleur rendement obtenu avec des thiophénols a été de 30% et l'a été avec le 4-trifluorométhyl-2-nitrothiophénol (Figure 3.3), bien loin des rendements quantitatifs obtenus avec des phénols.

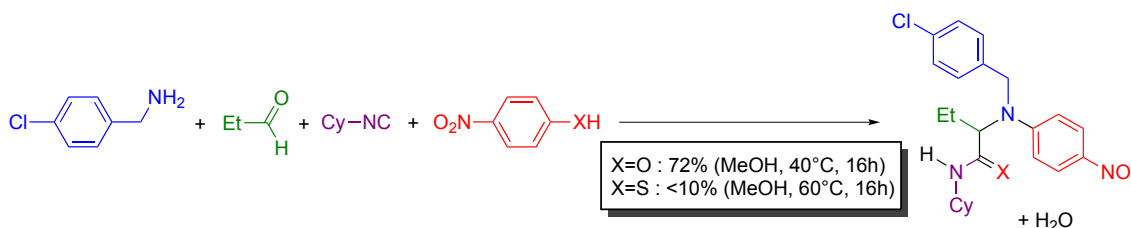
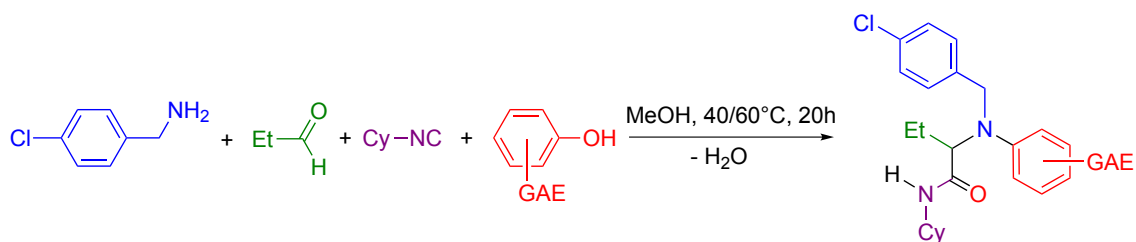


FIGURE 3.2 – Comparaison entre phénol et thiophénol dans la réaction de Ugi-Smiles [103, 108].

Nous avons pour l'instant surtout évoqué l'utilisation du groupement nitro pour activer le phénol et permettre à la réaction d'avoir lieu. Cependant l'utilisation d'ester est tout aussi efficace. La réaction peut ainsi se faire avec le salicylate de méthyle avec des



Phénol	Rdt (%)	Phénol	Rdt (%)
(1)	74%	(2)	72%
(3)	96%	(4)	—
(5)	98%	(6)	62%
(7)	—	(8)	—
(9)	88%	(10)	58%

Tableau 3.1 – Variations du phénol dans la réaction de Ugi-Smiles. Les rendements proviennent de la Ref. [103]. Rdt = rendement.

rendements proches de 80% [94, 103]. Lors de l'utilisation de son équivalent soufré, le thiosalicylate de méthyle, un produit de couplage à quatre composants est isolé mais ce n'est pas le thioamide attendu : dans ce cas particulier, la réaction s'arrête à l'intermédiaire thioimide avec 84% de rendement, le réarrangement n'ayant pas lieu (voir Figure 3.4) [108]. Romain Ramozzi a observé récemment des comportements similaires lors de l'utilisation du 2,4,6-trichlorophénol dans le couplage Ugi-Smiles. Une hypothèse évoquée pour le thiosalicylate de méthyle a été la plus faible différence de stabilité entre le thioimide et le thioamide qu'entre l'imide et l'amide. Cependant, outre que cela n'explique pas pourquoi on isole parfois le produit issu du réarrangement de Smiles même avec certains thiophénols, cette explication n'est pas valable pour le 2,4,6-trichlorophénol.

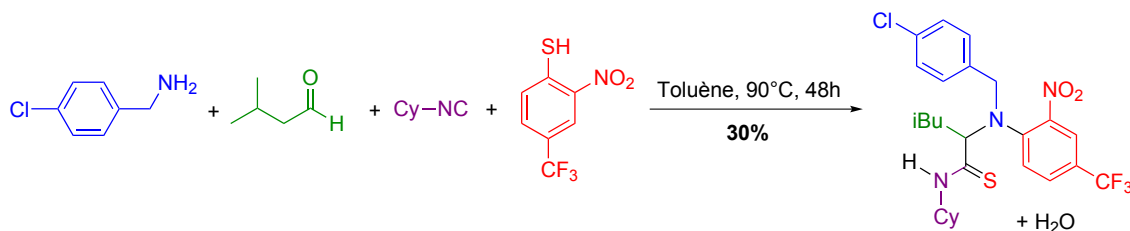


FIGURE 3.3 – Utilisation du 4-trifluorométhyl-2-nitrothiophénol dans la réaction de Ugi-Smiles [108].

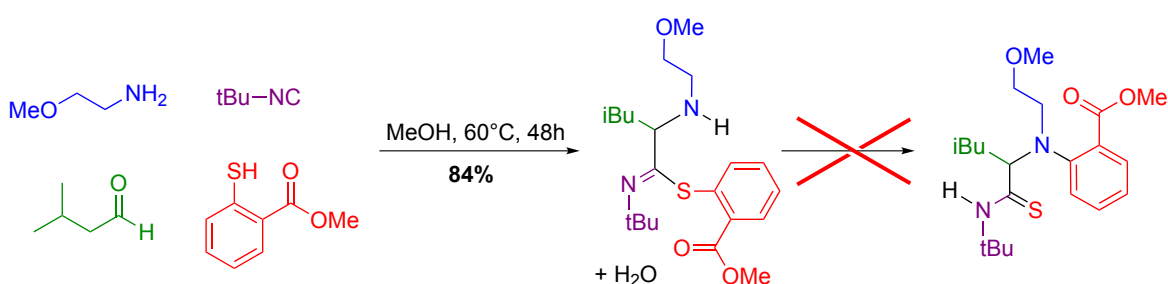


FIGURE 3.4 – Utilisation du thiosalicylate de méthyle dans la réaction de Ugi-Smiles et isolation du thioimide associé [108].

3.4 Effets d'amines

Les amines aliphatiques et benzyliques primaires donnent de bons rendements dans la réaction de Ugi-Smiles. Le réarrangement de Smiles ne peut avoir lieu avec des amines secondaires (ou tertiaires) : on pourrait alors supposer qu'un couplage se fait et qu'on isole l'intermédiaire imidate. Cependant, dans ces cas aucun produit n'est observé.

L'aniline est quant à elle un partenaire efficace et classique dans les réactions de Ugi et permet de synthétiser des amides aromatiques particulièrement stables. Or aucun produit n'est observé lors de son utilisation dans la réaction de Ugi-Smiles, même en préformant l'imine (voir Figure 3.5) [103].

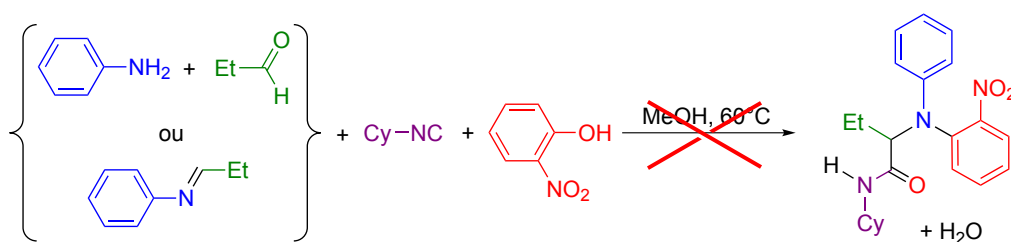


FIGURE 3.5 – Utilisation de l'aniline dans la réaction de Ugi-Smiles [103].

3.5 Objectifs de la thèse

L'ensemble de ces résultats expérimentaux reste donc à expliquer. Leur explication permettrait d'améliorer notre compréhension de ce couplage à quatre composants et ensuite d'en étendre la portée. Ces travaux de thèse ont donc commencé dans ce but, et il apparaissait clair que pour cela il fallait étudier le mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles. Au commencement de cette thèse, notre but était donc multiple :

- aucune étude théorique n'ayant été menée sur les réactions de Ugi, nous voulions étudier le mécanisme de ces réactions afin de les comprendre microscopiquement ;
- nous espérions que cette étude microscopique nous permettrait d'expliquer l'ensemble des problèmes expérimentaux cités ci-dessus ;
- plus d'une centaine d'exemples de la réaction de Ugi-Smiles ayant été publiés, nous voulions proposer un modèle permettant de prédire les rendements ;
- enfin, nous voulions utiliser ce modèle pour prédire la faisabilité de nouvelles réactions.

En particulier, nous voulions modéliser des inducteurs chiraux pour tester numériquement leur efficacité pour rendre à terme ces réactions énantiosélectives.

Au cours de ces 3 années de thèse, nous avons en partie mené à bien ces projets. Des problèmes numériques et la complexité du problème nous ont empêchés de pouvoir nous intéresser à l'énantiosélectivité des réactions de Ugi. L'étude du mécanisme des réactions de Ugi nous a aussi poussés à étudier la réaction de Nef et nous avons étudié en détails les substitutions nucléophiles aromatiques, le réarrangement de Smiles étant un cas particulier de ces réactions et étant une étape clé du mécanisme.

Nous avons donc, au cours de ces travaux de thèse, étudié en détails au niveau théorique les réactions de chimie organique faisant intervenir des isonitriles. Seule la réaction de Passerini n'a pas été étudiée, son mécanisme ayant été publié en cours de thèse [51]. Nous espérons que ces études permettront de généraliser l'utilisation des isonitriles en synthèse organique, ceux-ci étant encore peu utilisés tant à cause de leur synthèse difficile que de leur odeur repoussante.

Troisième partie

Méthodologie

CHAPITRE 4

MÉTHODES DE CALCUL

Comme nous l'avons déjà précisé dans ce manuscrit, notre but est de comprendre des faits expérimentaux afin d'étendre la portée de réactions chimiques. En cela, ces travaux s'adressent au final à des expérimentateurs, pas toujours à l'aise avec le formalisme ou les acronymes de la chimie théorique. Ce chapitre s'adresse donc à ceux parmi ces derniers qui liraient ce manuscrit. Les équations de la DFT ou des descriptions implicites de solvants ayant déjà été abondamment décrites dans la littérature [109–113], nous ne les reprendrons pas ici. Dans ce chapitre, nous tâcherons d'expliquer les acronymes utilisés par la suite en expliquant avec le minimum d'équations les méthodes utilisées pour nos calculs. Le chapitre suivant traitera plus en détails de la recherche d'état de transition, et nous concluerons cette partie méthodologique par une description de l'étude des fonctions locales.

4.1 Introduction

L'équation de Schrödinger est au cœur de la chimie quantique. Les problèmes que nous considérons sont stationnaires (le temps ne modifie pas les orbitales du système), on cherche donc à résoudre, en se plaçant dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'équation : $\hat{\mathcal{H}}_{elec}\psi_{elec} = E_{elec}\psi_{elec}$. Comme celle-ci n'est pas soluble analytiquement dès qu'il y a plus d'un électron dans le système, on commence par appliquer l'approximation orbitale pour écrire la fonction d'onde à n électrons ψ_{elec} comme un produit d'orbitales moléculaires (OM) ϕ_{α_i} , solutions d'une équation mono-électronique^a :

$$\begin{aligned}\hat{h}\phi_{\alpha_i} &= \epsilon_i\phi_{\alpha_i} \\ \psi_{elec}(1, \dots, n) &= \phi_{\alpha}(1)\dots\phi_{\omega}(n)\end{aligned}$$

Les OM sont alors décomposées sur une base, au sens mathématique du terme. N'importe quelle base peut être utilisée (polynômes, ondes planes, gaussiennes ...) mais le plus

a. L'écriture présentée ici ne satisfait pas les principes d'indiscernabilité des électrons et d'antisymétrie de la fonction d'onde. Pour palier ce problème, la fonction d'onde est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater qui vérifie les deux propriétés précédentes. Afin de simplifier la présentation des méthodes de calculs, nous ne détaillerons pas cette écriture.

intuitif pour une molécule est de commencer par utiliser pour les OM une *Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques*. On va donc écrire :

$$\phi_i = \sum_j c_{ij} \chi_j$$

La somme se fait sur les j orbitales atomiques (OA) χ_j considérées, et est pondérée par des coefficients c_{ij} : ces coefficients sont les inconnues puisque la forme des OA est connue. Cette formulation n'est une approximation que si on tronque la base ; si on ne le fait pas, c'est une écriture exacte.

4.2 Bases d'orbitales

4.2.1 Position du problème

Les OM sont donc décomposées sur une base constituée des orbitales $1s$, $2s$, $2p$... Pour l'hydrogène, les écritures mathématiques de ces OA sont connues avec exactitude puisque l'équation de Schrödinger est soluble dans ce cas précis. Une orbitale $2p_z$ a ainsi pour écriture en coordonnées sphériques :

$$2p_z = \frac{1}{8\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{5/2} e^{-\frac{r}{2a_0}} \cdot r \cos \theta$$

Les orbitales pour les autres atomes sont ensuite adaptées à partir de ces écritures. Mais une difficulté technique majeure apparaît : les orbitales sont proportionnelles à $e^{-\zeta r}$. Quelle que soit la méthode utilisée pour résoudre l'équation de Schrödinger, des intégrations seront nécessaires. Or intégrer des fonctions de cette forme n'est pas toujours aisé, il est donc préférable d'utiliser une autre base pour décomposer les OM.

4.2.2 Fonctions gaussiennes

Une solution particulièrement efficace pour résoudre ce problème est l'utilisation de fonctions gaussiennes du type $e^{-\zeta r^2}$ [114]. Les gaussiennes étant assez différentes des exponentielles, pour mimer une OA qui varie comme $e^{-\zeta r}$, il faudra utiliser plusieurs gaussiennes. Ceci est illustré plus loin, sur la Figure 4.1. On va donc écrire les OA χ_i sous la forme :

$$\chi_i = f_i(\vec{\mathbf{r}}) \cdot \sum_j N_j \cdot A_{ij} \cdot e^{-\zeta_{ij} r^2}$$

$f_i(\vec{\mathbf{r}})$ est une fonction de l'espace qui peut s'écrire soit en coordonnées sphériques (et on retrouve alors les harmoniques sphériques de l'atome d'hydrogène) soit en coordonnées cartésiennes ; N_j est une constante de normalisation qui dépend de ζ_{ij} et A_{ij} est le coefficient de pondération de la gaussienne. Le terme en $e^{-\zeta_{ij} r^2}$ s'appelle une primitive et une somme de primitives est nommée une contraction.

Une base d'orbitales est donc un ensemble de coefficients (A_{ij}, ζ_{ij}) fixés au cours du calcul qui permettent de décrire les OA χ_i . Une base contient les coefficients pour les OA des différents atomes. Procéder ainsi est parfaitement valable au niveau mathématique et n'implique pas d'erreurs puisqu'on a juste choisi une autre base que les OA pour décomposer les OM. C'est à nouveau la troncature de la base qui constitue une approximation. Afin de pouvoir continuer à utiliser notre sens chimique pour savoir où tronquer la base, les contractions ont souvent des formes proches des OA. On peut donc continuer de parler en termes d'orbitales atomiques bien que numériquement on n'utilise pas ces fonctions.

4.2.3 Bases de Pople

Pople *et coll.* ont proposé une famille de bases d'orbitales notées N-MLG [115], particulièrement utilisées pour les molécules organiques. Dans ces familles, chaque orbitale de cœur (peu importantes lors des processus chimiques tels que la formation ou la rupture de liaisons) est représentée par une contraction de N gaussiennes. Les orbitales de valence sont quant à elles représentées par deux contractions, une de M gaussiennes proches du noyau et une de L gaussiennes plus loin du noyau, le G signifiant que les primitives sont des gaussiennes. La base 6-31G est un exemple très connu de cette famille [116]. Plutôt que d'écrire une OM ϕ sous la forme $a_1 1s_C + a_2 2s_C + \dots$ on écrira donc :

$$\begin{aligned} \phi = & b_i \left(A_1 N_1 e^{-\zeta_1 r^2} + A_2 N_2 e^{-\zeta_2 r^2} + A_3 N_3 e^{-\zeta_3 r^2} + A_4 N_4 e^{-\zeta_4 r^2} + A_5 N_5 e^{-\zeta_5 r^2} + A_6 N_6 e^{-\zeta_6 r^2} \right) \Bigg\} \approx a_1 1s_C \\ & + b_j \left(A_7 N_7 e^{-\zeta_7 r^2} + A_8 N_8 e^{-\zeta_8 r^2} + A_9 N_9 e^{-\zeta_9 r^2} \right) + b_k \left(A_{10} N_{10} e^{-\zeta_{10} r^2} \right) \Bigg\} \approx a_2 2s_C \\ & + \dots \end{aligned}$$

où les inconnues sont $b_i, b_j, b_k \dots$ car tous les autres coefficients (A_i, N_i, ζ_i) ont été préalablement calibrés [117]. Le fait que les orbitales de valence soient représentées par deux contractions vaut à cette base le nom de double-zeta. Des bases du type N-MLKG ont ensuite été développées (comme la base 6-311G [118]) et portent le nom de bases triple-zeta. Plus la base utilisée est grande, plus on diminue les erreurs numériques dues à la troncature, mais plus long est le calcul.

4.2.4 Orbitales de polarisation et orbitales diffuses

Prises telles quelles, ces bases ne permettent pas de retrouver des résultats quantitatifs. L'orbitale $1s$ d'un hydrogène par exemple a une forme sphérique contrainte ; on va chercher à la déformer afin de lui donner une forme ovoïde. Ceci est fait en ajoutant des orbitales dites de *polarisation* à la base considérée [119] : ce sont des orbitales de nombre quantique secondaire supérieur (OA p pour l'hydrogène ou OA d pour les éléments de la deuxième période). Le premier niveau d'amélioration se note 6-31G(d) (ou 6-31G*) et ajoute ces orbitales de polarisation sur tous les atomes autres que l'hydrogène ; le second niveau (noté 6-31G(d,p) ou 6-31G**) ajoute ces orbitales sur tous les atomes. La base

6-31G n'est en fait que peu utilisée, 6-31G(d) étant celle de référence car elle reproduit mieux les géométries, en particulier les angles. On peut ajouter plus d'une orbitale de polarisation, on rencontre ainsi des bases du type 6-311G(3df,3pd) dans laquelle par exemple on ajoute aux hydrogènes trois jeux d'orbitales p et un jeu d'orbitales d .

Le deuxième type d'augmentation de base est l'introduction d'orbitales diffuses [120] : une base qui décrit bien les molécules neutres décrira bien les cations (car on enlève un électron) mais ne décrira pas forcément bien les anions. Les orbitales diffuses ajoutées sont du même type que les orbitales de valence, mais ont une extension spatiale plus grande permettant alors de mieux décrire les anions. Là aussi, deux niveaux d'amélioration sont possibles : avec le premier (noté par +, 6-31+G(d) par exemple) on ajoute ces orbitales sur les atomes lourds, avec le deuxième (noté 6-31++G(d)) on les ajoute aussi sur l'hydrogène.

4.2.5 Exemple

À titre d'exemple, on donne Tableau 4.1 les coefficients pour l'hydrogène dans une base 6-31+G(d,p) (l'hydrogène n'ayant pas d'électrons de coeur, il n'aura que deux contractions ici). On représente les contractions associées sur la Figure 4.1 en bleu et en rouge. Un calcul (en M06-2X) avec cette base sur l'atome d'hydrogène isolé donne des coefficients de 0,43443 et 0,65904 respectivement pour les deux contractions. L'orbitale ainsi obtenue est représentée en violet sur la Figure 4.1. On constate qu'elle se superpose de manière très satisfaisante avec une vraie orbitale atomique $1s$. La courbe représentant la différence entre l'orbitale $1s$ et la somme des contractions est tracée en vert : elle est tout le temps presque nulle, sauf pour des distances très faibles.

	OA mimée	ζ_{ij}	A_{ij}
1 ^{ère} contraction	s	18,7311370	0,03349460
		2,8253937	0,23472695
		0,6401217	0,81375733
2 ^{ème} contraction	s	0,1612778	1,00000000
Polarisation (2 ^{ème} *)	p	1,1000000	1,00000000

Tableau 4.1 – Coefficients de l'hydrogène dans la base 6-31+G(d,p)

4.2.6 Choix des bases

Les bases de Pople que nous venons de décrire sont numériquement efficaces avec des calculs DFT et ont été fortement utilisées pour des problèmes de chimie organique ; c'est également le fait que ces bases sont disponibles depuis longtemps qui a contribué à leur succès. Il existe bien sûr d'autres bases qui sont plus spécifiquement employées avec d'autres types de calculs. Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons principalement utilisé deux bases : 6-31+G(d,p) et 6-311+G(d,p). Nous avons commencé avec la base

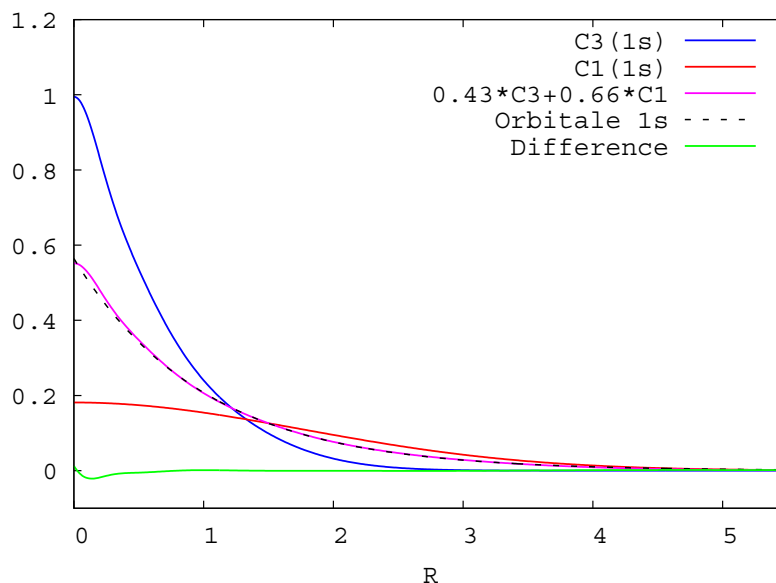


FIGURE 4.1 – Contractions pour la représentation d’une orbitale 1s de l’hydrogène en 6-31+G(d,p).

6-31+G(d,p) qui nous a paru initialement bien adaptée à nos systèmes. Les puissances de calcul disponibles ayant beaucoup évolué entre le début et la fin de la thèse, les projets commencés en cours de thèse l’ont été avec la base 6-311+G(d,p).

Lorsque nous avons voulu comparer nos résultats avec une base plus grande, nous avons utilisé une base du nom de aug-cc-pVTZ (pour “augmented correlation consistent polarized Valence Triple Zeta”) : c’est une base du type triple zeta qui contient des orbitales de polarisation (le “p”) et des diffuses (le “aug”). Cette famille de base a été introduite par Dunning en 1989 [121, 122] et donne d’excellents résultats dans de nombreux domaines. Elle a en particulier comme avantage majeur d’avoir une convergence contrôlée vers la base infinie. Cependant par rapport à la base 6-311+G(d,p), la base aug-cc-pVTZ a plus du double de fonctions de bases, les temps de calcul sont donc très fortement augmentés.

4.2.7 Temps de calcul

Nous avons évoqué à plusieurs reprises les temps de calcul. Le Tableau 4.2 présente les temps relatifs pour différentes bases (principalement de Pople) avec comme référence la base 6-31G. Les calculs ont consisté à faire deux pas d’optimisation de géométrie pour un système de 32 atomes (15 hydrogènes et 17 atomes lourds) avec la méthode M06-2X ; ce système est l’intermédiaire spiro –structure (7)– décrit Chapitre 8. La comparaison a été effectuée sur un ordinateur portable du commerce muni d’un processeur Intel Core i7-640M à 2,8 GHz pour lequel on sollicite deux cœurs et 4000 MO de mémoire vive. On constate que chaque augmentation de la taille de la base a un effet notable sur le temps de calcul. Cette évolution suit en partie le nombre de fonctions de bases, même si pour

un même nombre de fonctions de bases, les temps de calcul peuvent être différents (cf les bases 6-31++G et 6-311G) : ceci est dû au fait que les nouvelles fonctions dans ces deux bases (par rapport à 6-31G) n'ont pas les mêmes dépendances spatiales, et donc en particulier le calcul de leurs dérivées (pour l'optimisation de géométrie) ne prend pas le même temps.

Base	Référence 6-31G	Orbitales de polarisation 6-31G(d) 6-31G(d,p)		Orbitales diffuses 6-31+G 6-31++G		Base triple zeta 6-311G
Temps relatif	1,0	2,7	3,3	3,9	5,0	2,3
Nombre de fonctions de bases	183	285	330	251	266	266

Base	Bases utilisées 6-31+G(d,p) 6-311+G(d,p) aug-cc-pVTZ		
Temps relatif	9,3	15,0	> 400
Nombre de fonctions de bases	398	464	1127

Tableau 4.2 – Évolution du temps de calcul selon la taille de la base.

4.3 Calculs d'énergies

Rappelons-nous que nous cherchons à résoudre l'équation $\hat{H}\psi = E\psi$. Après avoir décrit la structure de la fonction d'onde, nous allons maintenant nous intéresser au calcul des énergies. Il existe deux façons principales de traiter le problème : étudier soit la fonction d'onde, soit la densité électronique.

4.3.1 Calculs Hartree-Fock et post-HF

Le cœur des calculs utilisant la fonction d'onde s'appelle la méthode Hartree-Fock (HF). Dans ce cadre, les électrons sont considérés comme des particules indépendantes placées dans un champ moyen créé par les autres électrons (on retrouve la démarche de la méthode d'écrantage de Slater). À partir d'un jeu d'orbitales initiales, on crée alors le potentiel électrostatique en plaçant les électrons dans les orbitales. On résout le problème, ce qui nous donne de nouvelles orbitales, et on re-itére le processus jusqu'à arriver à un certain critère de convergence (on a alors une solution dite auto-cohérente). Cette méthode est très rapide mais a comme défaut majeur que les électrons ne se “voient” pas les uns les autres. Comme chaque électron est mis dans un champ moyen, ce qu'on appelle la *corrélacion électronique* n'est pas pris en compte : si un électron i évolue, le champ moyen peut rester inchangé, et cela n'aura alors aucun effet sur un autre électron j . Or, en réalité, les électrons sont liés entre eux, et chaque mouvement de l'un a des effets sur les autres. La corrélation électronique est ainsi au cœur de la bonne description des liai-

sons chimiques. Lorsqu'on travaille avec la fonction d'onde, il faut donc aller au-delà de la méthode Hartree-Fock pour prendre en compte la corrélation. On fait alors des calculs dits "post-HF". Ces calculs donnent de bons résultats mais avec un surcoût très important en terme de ressources numériques.

Il existe plusieurs types de méthodes post-HF. Nous avons principalement utilisé l'une d'entre elles comme référence : la théorie de perturbation de Møller-Plesset [123]. Elle consiste à partir d'une fonction d'onde Hartree-Fock et faire une théorie de perturbation (au sens de la mécanique quantique). À l'ordre 1 cette perturbation redonne le résultat HF ; nous avons utilisé cette théorie à l'ordre 2 (calculs dits MP2) pour valider notre méthode de calcul. Des calculs à l'ordre 4 simplifié ont également été réalisés (méthode MP4(SDQ) dans laquelle seules les excitations Simples, Doubles et Quadruples des électrons sont prises en compte). Même si la corrélation électronique n'est pas entièrement retrouvée avec des calculs MP2, ceux-ci sont connus pour être satisfaisants avec des systèmes comme ceux étudiés ici. Nous avons également utilisé la théorie "Coupled Cluster" en ne prenant en compte de manière exacte que les excitations Simples et Doubles (méthode CCSD). Les excitations Triples des électrons peuvent être prises en compte de manière perturbative dans la méthode CCSD(T).

4.3.2 DFT

Comme nous l'avons dit, les méthodes post-HF sont gourmandes en temps de calcul et on ne peut envisager de les utiliser en routine lorsque les systèmes considérés sont constitués de plus de 30 atomes. Une bonne solution est de faire des calculs DFT, acronyme anglais pour Théorie de la Fonctionnelle de la Densité. Avant de décrire la DFT, définissons la notion de fonctionnelle. Une fonction associe un nombre à un autre nombre : pour $f : x \mapsto x^2 + x + 1$ par exemple, à 3 est associé 13. Une fonctionnelle quant à elle est une fonction de fonction, c'est-à-dire un objet mathématique qui associe un nombre à une fonction. Alors qu'on note les fonctions $f(x)$, on note les fonctionnelles $F[f]$. Par exemple, pour la fonctionnelle :

$$F[f] = \int_0^1 f^{5/3}(r) dr$$

si $f(r) = r$ alors $F[f] = \frac{3}{8} \approx 0,375$, et si $f(r) = e^{-r}$ alors $F[f] = \frac{3}{5}(1 - e^{-\frac{5}{3}}) \approx 0,271$. Une fonctionnelle de la densité va par exemple associer à la densité électronique une énergie et sera notée $E[\rho]$.

L'idée de base de la DFT est apparue dès les débuts de la mécanique quantique : pour un problème à N électrons, plutôt que considérer la fonction d'onde électronique qui est une fonction à $4N$ variables (les fonctions d'espace plus la fonction de spin), on peut étudier la densité électronique qui ne dépend que de trois variables (x, y, z) . De plus, alors que la fonction d'onde n'est pas une observable et qu'il faut en prendre le carré du module

pour en trouver une signification physique, la densité électronique est une observable et a une signification physique directe.

Le développement de méthodes de calcul efficaces basées sur la densité électronique a été cependant beaucoup plus tardif que pour la fonction d'onde. Des premières approches ont été proposées vers 1927 [124, 125] mais dans celles-ci un système constitué de deux fragments est moins stable que ses fragments pris séparément, la notion de liaison n'est donc pas décrite. On peut considérer que la DFT moderne est née en 1964, date à laquelle Hohenberg et Kohn ont démontré qu'à une densité électronique donnée est associée un unique hamiltonien et réciproquement [126] (voir Figure 4.2). Ceci peut se comprendre en considérant qu'en connaissant la densité d'un système, on connaît la position des atomes (zones de maximum de densité électronique), le numéro atomique de l'atome en question (au niveau des atomes, le gradient de la densité est proportionnel à Z) et le nombre d'électrons (en intégrant la densité) : on peut donc entièrement décrire le système et espérer obtenir son énergie. La DFT est ainsi une théorie exacte du point de vue physique. D'un point de vue pratique, la forme exacte de la fonctionnelle de la densité n'est pas connue ; on devra donc l'approximer.

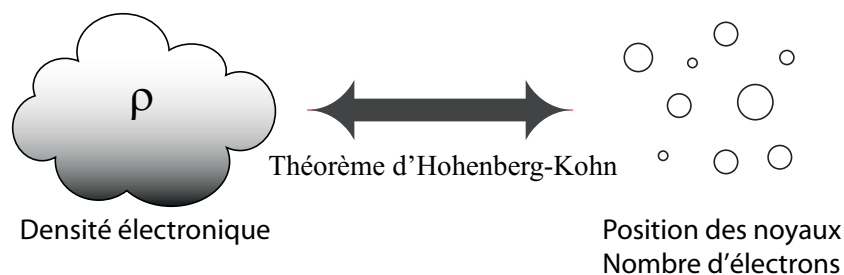


FIGURE 4.2 – Illustration du théorème d'Hohenberg-Kohn : à chaque densité électronique est associée une unique position des noyaux. Le nombre d'électrons peut être calculé en intégrant la densité.

4.3.3 Fonctionnelles d'échange-corrélation

Kohn et Sham ont décrit en 1965 une procédure de résolution d'un calcul DFT très similaire à la méthode HF. Les électrons sont ici considérés comme des particules indépendantes qui n'interagissent pas entre elles et les équations sont résolues de manière auto-cohérente [127]. L'énergie du système s'écrit comme la somme de quatre termes, dont trois sont calculables de manière exacte : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie potentielle d'attraction électrons-noyaux et une partie de l'énergie de répulsion électron-électron. Le dernier terme rassemble les corrections au modèle ainsi que l'ensemble des termes qu'on ne peut pas calculer sans approximation ; il est appelé *énergie d'échange-corrélation* et on le note E_{XC} . Les équations de la DFT étant similaires à celles des calculs HF, les temps de résolution sont proches. Cependant, dans un calcul DFT la corrélation est prise en compte alors

qu'elle ne l'est pas dans un calcul HF. Pour le même temps de calcul, on aura donc un résultat meilleur. C'est pour cette raison que la DFT est autant utilisée à l'heure actuelle. Précisons tout de même que certains problèmes ne peuvent être résolus par la DFT [128] ; la description de ces échecs ferait intervenir des notions que nous n'avons volontairement pas détaillées pour simplifier notre propos, et ils ne seront donc pas détaillés ici.

4.3.4 Différents niveaux d'approximation

Le terme d'échange-corrélation est souvent décomposé en deux termes : un terme d'échange électronique et un terme de corrélation (on note alors $E_{XC} = E_X + E_C$). Lors de l'utilisation de la DFT, le problème principal est de trouver la fonctionnelle d'échange-corrélation la mieux adaptée au problème étudié. Il existe en effet de nombreuses fonctionnelles, calibrées sur un type de molécule donné et avec des niveaux d'approximations différents. Selon le type de système considéré et de résultat recherché (thermochimie, spectroscopie, réactivité...), on s'orientera vers l'une ou vers l'autre. On rencontre plusieurs niveaux d'approximation dans l'écriture des fonctionnelles d'échange-corrélation :

- le premier niveau part du modèle du gaz uniforme d'électrons et consiste à ne considérer que la densité électronique locale (et pas ses dérivés). Il se nomme LDA (pour Approximation de la Densité Locale) ;
- la fin des années 1980 a vu le développement des fonctionnelles dites GGA (pour Approximation du Gradient Généralisé) dans lesquelles les fonctionnelles dépendent non seulement de la densité mais aussi de son gradient (dérivée première de la densité par rapport à l'espace) ;
- le niveau d'amélioration suivant consiste à utiliser en plus de la densité et de son gradient, le laplacien de la densité (dérivée seconde de la densité par rapport à l'espace) [129,130]. Pour des raisons techniques, il a été préféré à ces méthodes l'utilisation de la densité d'énergie cinétique des électrons qu'on nomme fonctionnelles méta-GGA.

Considérer des dérivées troisièmes de la densité n'a pas d'intérêt puisqu'une telle fonction n'a pas de signification physique. Les fonctionnelles aujourd'hui développées cherchent principalement à prendre en compte de façon satisfaisante les interactions de van der Waals. Pour cela plusieurs voies sont suivies : il est possible d'ajouter un terme empirique de dispersion [131], de décomposer le terme d'interactions inter-électronique selon la distance entre électrons [132] ou encore d'introduire une part de résultat issue de calculs post-HF dans les fonctionnelles [133]. À nouveau, si une complexité élevée apporte un meilleur résultat, elle nécessitera un calcul plus long.

4.3.5 Fonctionnelles hybrides

En plus de ces trois niveaux d'approximation est apparue une autre famille de fonctionnelles : *les fonctionnelles hybrides* [134, 135]. Il s'agit ici de décomposer l'énergie d'échange en une partie calculée de manière similaire à la méthode Hartree-Fock (qu'on

appelle échange exact) et une partie issue des fonctionnelles précédemment citées. Parmi les premières formulations efficaces on trouve une écriture de la fonctionnelle d'échange-corrélation sous la forme : $E_{XC} = aE_X^{HF} + bE_{XC}^{DFT}$ où a et b sont fixés [134]. Cependant si les énergies relatives obtenues sont correctes, les énergies absolues sont très mauvaises. Becke a donc proposé une formulation plus élaborée qui dépend de trois coefficients semi-empiriques pour donner lieu à la fonctionnelle B3PW91 dans laquelle la part d'échange exacte est de 20% [135]. L'échange DFT vient de la fonctionnelle B88 proposée par Becke et ajustée sur l'énergie d'échange des gaz rares [136] alors que la corrélation est celle de la fonctionnelle PW91 [137, 138]. Les trois paramètres ont été choisis pour reproduire au mieux les énergies d'atomisation, les potentiels d'ionisation, les affinités protoniques et les énergies atomiques d'un ensemble de molécules. En remplaçant la fonctionnelle PW91 par LYP (développée par Lee, Yang et Parr et basée sur l'énergie de corrélation de l'hélium [139]), Stephens *et coll.* ont proposé la fonctionnelle hybride B3LYP qui est assurément la fonctionnelle la plus connue [140]. B3LYP ayant été abondamment utilisée en chimie organique, nous avons commencé par utiliser cette fonctionnelle dans nos travaux.

4.3.6 Fonctionnelles du Minnesota

Les fonctionnelles GGA ont cependant plusieurs défauts majeurs, en particulier elles sous-estiment les barrières d'activation. Ceci peut être résolu en partie avec les fonctionnelles méta-GGA. De nouvelles fonctionnelles ont été développées récemment, du type hybride méta-GGA, qui permettent de mieux résoudre ce type de problèmes. Parmi les plus populaires, on trouve les fonctionnelles de Zhao et Truhlar (M05 [141], M06 [142], M08 [143] et leurs dérivées). Elles ont été développées à l'université du Minnesota (d'où le M), respectivement en 2005, 2006 et 2008 (d'où leurs noms). De l'aveu même de leurs auteurs, les fonctionnelles M05 sont à considérer comme des versions préliminaires des M06, qui ont ensuite été légèrement améliorées avec les M08 [144]. Outre les travaux de Zhao et Truhlar pour promouvoir leurs fonctionnelles, de nombreux articles de la littérature ont prouvé la qualité des résultats obtenus par les fonctionnelles M06 [144–146]. Les M08 sont ainsi moins utilisées bien qu'elles soient plus récentes –c'est également leur absence de certains codes de chimie quantique majeurs qui est une cause de leur moindre utilisation. Au sein de la famille M06, on trouve plusieurs fonctionnelles (M06-L [142], M06 [147, 148], M06-2X [147, 148], M06-HF [149]), chacune étant plus spécifiquement adaptée à certains types de problèmes (physique du solide, chimie organo-métallique, chimie organique, spectroscopie respectivement). Nous avons vu que B3LYP dépend de 3 paramètres ; les fonctionnelles M06 dépendent elles d'environ 40 paramètres (38, 39, 38, 35 respectivement). La part d'échange type Hartree-Fock est de 27% dans M06. Au cours de ces travaux de thèse, nous avons utilisé uniquement M06-2X car cette fonctionnelle est la mieux adaptée aux problèmes de chimie organique. Le 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 re-calibrés.

4.3.7 Temps de calcul

De manière similaire à ce que nous avons présenté Partie 4.2.7 pour les bases d'orbitales, nous présentons Tableau 4.3 les temps relatifs pour différentes méthodes avec comme référence la méthode LDA. La démarche est la même que celle présentée Tableau 4.2, la base utilisée étant ici 6-31+G(d,p) et le système étant toujours l'intermédiaire spiro (**7**) du Chapitre 8. On constate que les fonctionnelles hybrides méta-GGA impliquent des temps plus de deux fois plus longs que les GGA. Il apparaît de plus clairement que les calculs MP2 sont particulièrement gourmands en temps de calcul.

Méthode de calcul	LDA	BLYP	B3LYP	M06-2X	MP2
Temps relatif	1,0	1,3	2,2	2,7	7,7

Tableau 4.3 – Évolution du temps de calculs avec différentes méthodes.

4.3.8 Énergies calculées

La méthodologie que nous utilisons nous donne accès en premier lieu à des énergies électroniques (notées E). La prise en compte de la vibration dans l'approximation harmonique (suite à un calcul de fréquences) permet de calculer la correction de l'énergie de point zéro (notée ZPE). La différence entre l'énergie électronique et l'énergie corrigée par l'énergie de point zéro ($E+ZPE$) est représentée Figure 4.3. Un calcul de fréquences permet également de prendre en compte les termes entropiques de rotation et de translation, et de calculer des enthalpies libres. Bien que l'hypothèse harmonique présente de nombreux défauts, elle permet d'obtenir des résultats satisfaisants en première approche.

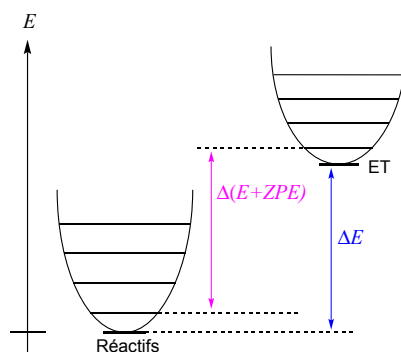


FIGURE 4.3 – Différences entre l'énergie électronique et l'énergie corrigée par l'énergie de point zéro.

4.4 Description du solvant

Dans les démarches que nous avons évoquées jusqu'à présent, nous n'avons pas fait mention du solvant, les calculs sont donc réalisés dans le vide. Le solvant peut être décrit de plusieurs façons : la plus simple est de le représenter de manière explicite en ajoutant

la (les) molécule(s) de solvant au système étudié. On obtient alors un “super-système” et on mène le calcul comme précédemment. Les interactions directes solvant-soluté (liaison hydrogène par exemple) sont alors bien décrites. Cette démarche ne permet cependant pas d’ajouter un grand nombre de molécules puisque les temps de calculs deviennent alors trop importants. On peut résoudre ce problème en utilisant des méthodes hybrides QM/MM : l’énergie d’une partie du système est calculée de manière quantique, et l’énergie des molécules de solvant est calculée de manière classique. Les calculs classiques étant très rapides et très peu gourmands en ressources, on peut ainsi ajouter plusieurs milliers de molécules de solvant au système initial.

Le solvant peut également être représenté de manière implicite. L’idée est de considérer le solvant comme un continuum de constante diélectrique fixée. On creuse alors une cavité dans ce continuum et on y introduit le système. La cavité est par exemple créée en unifiant des sphères de van der Waals placées autour de chaque atome. Les équations décrivant la cavité sont introduites dans les procédures de résolutions de calculs (HF, post-HF ou DFT). La cavité va modifier la densité électronique du soluté, qui lui-même en retour aura une influence sur la cavité. Sauf indication contraire, nous avons systématiquement utilisé pour nos calculs une telle méthode du nom de PCM (pour Méthode du Continuum Polarisé) dans sa variante IEF (pour “Integral Equation Formalism”). Une telle description du solvant permet de bien représenter les effets de volume telle que la polarisation des molécules. Les interactions microscopiques comme les liaisons hydrogènes sont en revanche mal représentées par un PCM et nous avons ajouté de manière explicite des molécules de solvant lorsque cela s’est avéré important.

4.5 Démarche de recherche

Nous décrivons ici la démarche typique utilisée :

1. on commence par créer (avec des outils graphiques) une structure du réactif et du produit de la réaction étudiée ;
2. les géométries de ces systèmes sont optimisées avec un logiciel de chimie quantique ;
3. on cherche ensuite une structure proche de l’état de transition de la réaction (cette étape est décrite dans le chapitre suivant) ;
4. on optimise cette structure pour obtenir l’état de transition de la réaction, et on réalise un calcul de fréquences pour s’assurer de la présence d’une seule fréquence imaginaire (ceci sera également discuté au chapitre suivant) ;
5. en partant de l’état de transition, on suit la fréquence imaginaire de part et d’autre du maximum énergétique, puis on optimise les géométries obtenues afin d’obtenir à nouveau les réactifs et produits ;
6. un calcul de fréquences est enfin réalisé sur les géométries les plus stables des réactifs et produits pour s’assurer de l’absence de toute fréquence imaginaire.

L'étape qui consiste à suivre la fréquence imaginaire de l'état de transition porte le nom de IRC pour Coordonnée de Réaction Intrinsèque. Elle permet de localiser les réactifs et les produits les plus proches de l'état de transition et de connaître ainsi la structure de l'état pré-réactif. C'est une étape importante car elle permet de vérifier qu'on étudie le bon mécanisme et qu'on n'oublie pas un état de transition.

Les calculs de chimie quantique ont été initialement menés avec le logiciel Gaussian03. La présence d'un défaut d'implémentation du PCM nous a poussés à utiliser le logiciel Gaussian09TM A.02 [150] à partir de Février 2010. Tous les calculs de ce manuscrit ont été réalisés avec ce dernier.

CHAPITRE 5

RECHERCHE D'UN MÉCANISME EN CHIMIE THÉORIQUE

5.1 Qu'est-ce qu'un mécanisme ?

Avant de nous intéresser aux méthodes de recherche de mécanismes, il convient de préciser la notion de mécanisme en chimie théorique. En effet, pour le chimiste organicien un mécanisme est un ensemble de molécules et de flèches courbes représentant le mouvement des électrons. Pour le chimiste théoricien, un mécanisme est un chemin sur une surface d'énergie potentielle.

5.1.1 Notion d'hypersurface d'énergie potentielle

À une position donnée d'un ensemble de noyaux correspond une énergie donnée. Lorsque ces noyaux bougent, l'énergie évolue. Quand on considère une réaction chimique entre deux molécules ayant en tout N noyaux, on peut donc tracer une surface d'énergie dont l'équation est $E=f(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N)$ où les $\vec{R}_i$ sont les coordonnées des noyaux ; l'énergie est invariante par translation d'ensemble et on considère qu'elle est invariante par chacune des 3 rotations d'ensemble (si le système tourne trop vite on pourra observer de la distortion centrifuge qui modifie l'énergie, mais ce phénomène est négligé). L'énergie est alors une (hyper)surface à $3N-6$ dimensions. En se déplaçant sur cette surface, on fait varier la position relative des noyaux, on peut donc suivre l'évolution du système selon la position sur l'hypersurface d'énergie potentielle.

5.1.2 Chemin d'énergie minimum

Du point de vue du chimiste théoricien, les réactifs et les produits ne sont que deux zones différentes de l'hypersurface i.e. deux configurations différentes de l'ensemble des noyaux (les réactifs sont ainsi considérés comme une "super-molécule"). Ces points ont la particularité d'être des minima locaux d'énergie, à savoir qu'une perturbation du système vers n'importe quelle direction le ramène à la géométrie initiale. Ceci se vérifie numériquement

en faisant un calcul de fréquences : il ne doit donner que des fréquences positives (cf Partie 5.2). On appelle mécanisme un chemin sur l'hypersurface reliant la position des réactifs (point R) et celle des produits (point P). Un chemin sur une surface est assimilable au trajet d'un randonneur dans un relief montagneux partant d'une vallée R pour arriver à une autre vallée P. Parmi tous les chemins possibles, il y en a un plus probable que les autres qu'on appelle chemin d'énergie minimum (ou MEP pour Minimum Energy Path) et par abus de langage chemin de réaction : c'est le chemin dont le maximum sur l'hypersurface est le plus faible par rapport à tous les autres chemins possibles. Tout comme pour le randonneur, différents cols peuvent être passés pour passer d'une vallée à une autre et ils demanderont plus ou moins d'efforts ; aussi bien le système chimique que le randonneur préféreront faire le moins d'efforts possible et passer par le col le moins haut. Le maximum est un point selle d'ordre 1 : cela signifie que c'est un minimum énergétique pour toutes les directions possibles sauf pour une (la coordonnée de réaction) où c'est un maximum. Un calcul de fréquences sur une telle géométrie donne alors une fréquence imaginaire et le reste de fréquences positives (cf Partie 5.2).

Trois points sont particulièrement importants dans une étude de mécanisme : les réactifs, les produits et l'état de transition (noté par la suite ET). L'état de transition correspond au complexe activé qui se trouve dans la région du point selle. La connaissance de l'état de transition permet de comprendre comment les réactifs ont évolué les uns par rapport aux autres et donc quel chemin de réaction a été suivi. De plus, on peut alors accéder à la cinétique de la réaction avec la connaissance de la barrière d'activation et des théories comme celles d'Arrhenius [151] ou de Eyring [152].

5.1.3 Recherche de mécanisme

Si la coordonnée de réaction peut se réduire à une coordonnée simple (distance, angle ou angle dièdre), on peut trouver aisément l'état de transition : on fait varier cette coordonnée entre sa valeur initiale et sa valeur finale en calculant l'énergie du système pour chaque valeur (on optimise éventuellement le système à chaque pas en gardant cette coordonnée fixée). La structure du maximum énergétique est alors proche de celle de l'état de transition recherché, on peut donc l'optimiser. Cependant dès que la coordonnée de réaction est plus complexe, une telle méthode n'est plus utilisable. Il faut alors passer par des méthodes qui ne préjugent pas du chemin suivi. Il en existe de plusieurs types [153] et la méthode AFIR que nous avons évoqué Partie 2.3.1.2 est l'une de ces méthodes. Les meilleurs résultats sont à l'heure actuelle obtenus avec un certain type de méthodes qu'on appelle *les chaînes d'états*.

5.2 Illustration graphique

Avant de détailler les chaînes d'états, une illustration graphique des notions précédentes est proposée. Sur la Figure 5.1(a) est tracée la surface d'équation $V_1(x,y) = x^2 + 3y^2$, et sur

la Figure 5.1(b) la surface d'équation $V_2(x,y) = x^2 - 3y^2$. La première représente une zone de l'hypersurface pour un intermédiaire réactionnel situé en $(0,0)$, alors que la deuxième représente une zone pour un état de transition situé en $(0,0)$ (on voit bien sur cette Figure l'origine du nom "point selle" pour une telle structure).

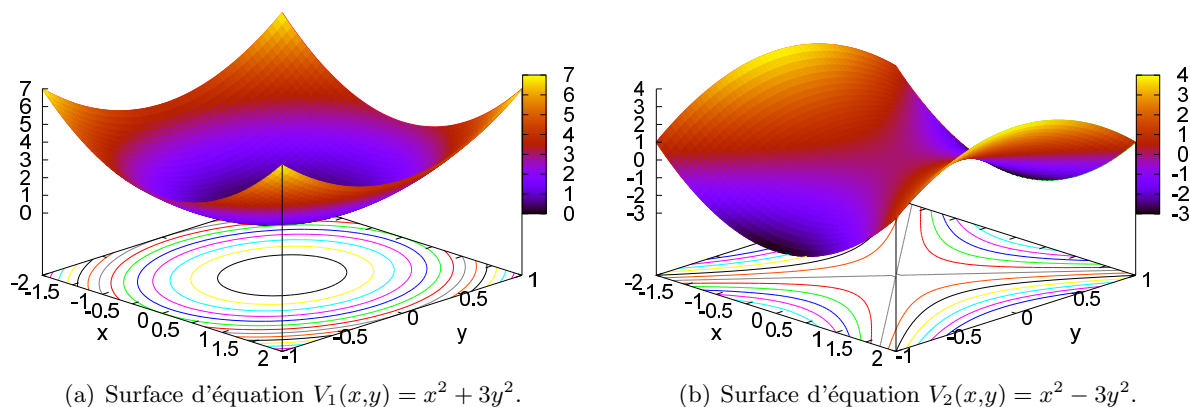
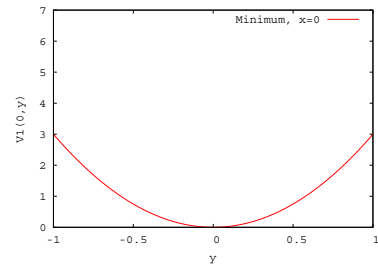
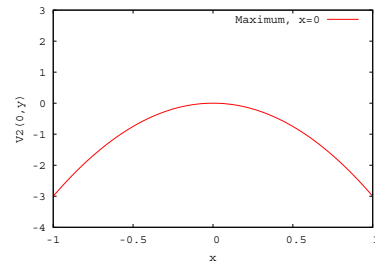
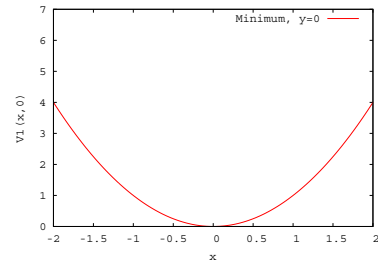
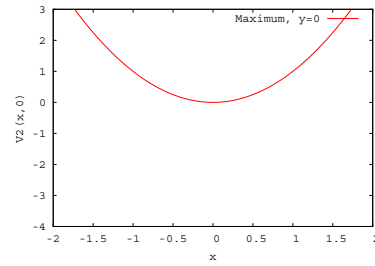
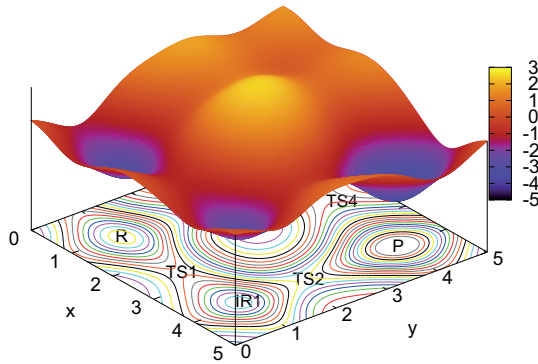


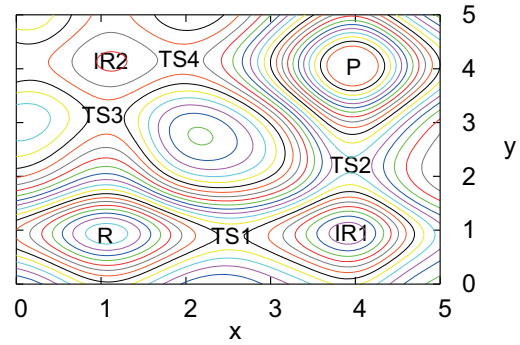
FIGURE 5.1 – Représentation de zones de l'hypersurface pour un intermédiaire réactionnel et pour un état de transition.

Les courbes représentant les coupes en $x = 0$ et en $y = 0$ pour chacune de ces deux surfaces sont données ci-après Figure 5.2. Dans le cas de la courbe Figure 5.2(a) par exemple, l'équation est $V_1(0,y) = 3y^2$. La dérivée seconde de l'énergie donne une valeur qu'on appelle constante de force et qu'on note k ($k = 6$ dans notre exemple). Pour un minimum local, toutes les constantes de forces sont positives (cf Figures 5.2(a) et 5.2(c), les courbes sont convexes). On peut alors obtenir les fréquences en pondérant par les masses et en prenant la racine : $f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$. Dans le cas d'un état de transition (Figures 5.2(b) et 5.2(d)), une des constantes de forces obtenues est négative. On l'écrit alors sous la forme $i^2 k$, ce qui permet d'avoir une fréquence qui s'écrit $f = \frac{i}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$. Une constante de force négative donne donc une fréquence imaginaire qu'on appelle négative par abus de langage.

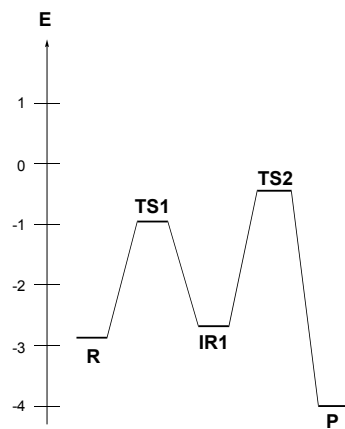
Un modèle d'hypersurface est présentée Figure 5.3(a). Pour passer des réactifs (point R en $(1;1)$) aux produits (point P en $(4;4)$), plusieurs chemins sont possibles. La ligne droite passe proche d'un point selle d'ordre 2 en $(2,2;2,8)$, et ne représente pas un mécanisme possible. Reste donc le passage par les intermédiaires réactionnels IR1 (mécanisme 1) ou IR2 (mécanisme 2). Le passage par IR1 fait passer par des cols (les états de transition) à $-0,96$ et $-0,46$ u.a. ; pour le passage par IR2, ces cols sont à $1,15$ et $0,85$ u.a. Le mécanisme suivi sera donc le premier. On représente ensuite le chemin réactionnel par une courbe en deux dimensions représentant l'énergie en fonction de l'abscisse curviligne, ou simplement la position énergétique des états stationnaires (cf Figure 5.3(c)).

(a) Coupe en $x = 0$ pour un minimum.(b) Coupe en $x = 0$ pour un maximum.(c) Coupe en $y = 0$ pour un minimum.(d) Coupe en $y = 0$ pour un maximum.FIGURE 5.2 – Coupes en $x = 0$ et $y = 0$ des courbes d'hypersurface pour des extrema.

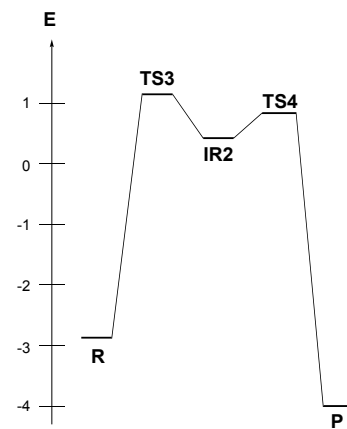
(a) Modèle d'hypersurface tridimensionnel.



(b) Lignes de niveaux du modèle.



(c) Représentation en 2D du mécanisme 1.



(d) Représentation en 2D du mécanisme 2.

FIGURE 5.3 – Modèle d'hypersurface et représentation en 2D du mécanisme suivi.

5.3 Les chaînes d'états

Dans le cas qui nous intéresse, on considère que nous avons déjà optimisé la géométrie des réactifs et des produits : nous connaissons donc la position sur la surface d'énergie potentielle des points R et P et nous cherchons le chemin d'énergie minimum (MEP) qui relie les deux positions. L'idée de la recherche de mécanisme est de faire évoluer un chemin initial (arbitraire) pas à pas afin qu'il converge vers le MEP. Le chemin initial le plus simple est une droite reliant R et P qu'on va ensuite améliorer par itérations successives. La raison pour laquelle on procède ainsi est qu'en pratique, la surface d'énergie potentielle n'est jamais connue : la tracer serait beaucoup trop long. Numériquement, pour faire évoluer un chemin il faut le discrétiser en des états intermédiaires et faire évoluer chaque état. Un avantage à procéder ainsi est qu'on peut faire évoluer tous les états simultanément en parallélisant le programme de calcul.

Un état étant un des points du chemin, c'est aussi une configuration particulière des atomes. Pour construire les états initiaux, on fait une interpolation linéaire des coordonnées internes du système : appelons x_R une de ces coordonnées (distance, angle ou angle dièdre) dans les réactifs et x_P celle dans les produits. La valeur de cette coordonnée dans l'état j sera initialement, s'il y a en tout N images sur le chemin :

$$x_j = x_R + \frac{j}{N}(x_P - x_R)$$

La façon de relier les états pour repasser au chemin est importante puisqu'elle influe sur le résultat obtenu. On peut rencontrer des extrapolations linéaires ou certaines sous formes de branches de polynômes de degré 3 (de façon à avoir une dérivée seconde de la fonction qui reste continue et non constante). Cette méthode qui consiste à discrétiser le chemin en états et à les faire évoluer s'appelle la méthode des chaînes d'états : cela revient à considérer le chemin comme un collier de perles déroulé et à faire évoluer les états (les perles) afin qu'elles rejoignent le MEP.

On représente Figure 5.4 les positions initiales et finales d'états dans un exemple particulier. La surface utilisée est ici un modèle analytique mimant une réaction chimique du type : $A-B + C \rightarrow A + B-C$ (faisant penser à $H_A-H_B + H_C \rightarrow H_A + H_B-H_C$). Un potentiel appelé LEPS (pour London-Eyring-Polanyi-Sato) a été proposé pour décrire cette réaction ; les paramètres de ce potentiel ont été ajustés à partir de valeurs représentatives de la liaison H-H (énergie de liaison de 4,746 eV et longueur de liaison de 0,742 Å) pour ensuite obtenir une asymétrie entre les réactifs et les produits lors de la réaction d'échange [154, 155] ; plus de détails sur ce potentiel peuvent être trouvés en Annexe B. On constate sur la Figure 5.4 que les états initiaux (alignés sur une droite) ont évolué vers le MEP.

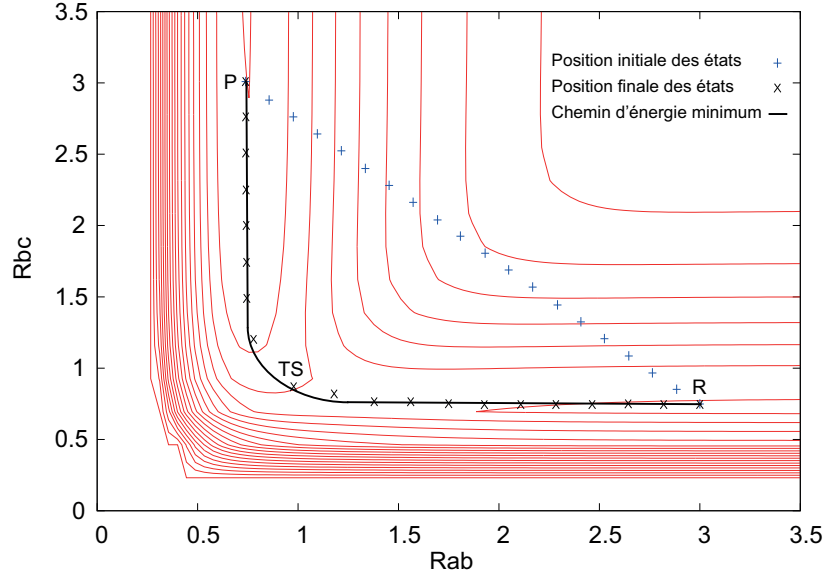


FIGURE 5.4 – Positions initiales et finales des états sur un potentiel LEPS.

5.4 La méthode PEB

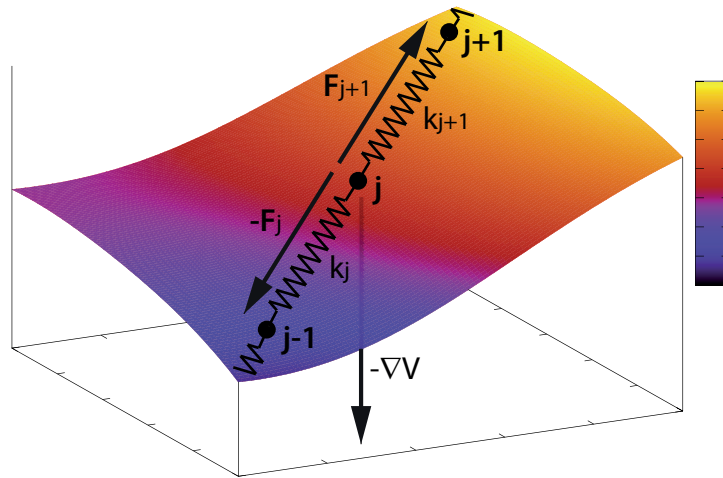
5.4.1 La méthode de la chaîne

Si on n'impose aucune contrainte aux états, ils vont glisser le long du chemin et se retrouveront tous aux niveaux de R ou de P. Pour reprendre l'analogie précédente du collier de perles, tout se passera comme si on prenait le collier de perles déroulé et qu'on le pincerait au milieu en levant la main. Les perles tombent alors à chaque extrémité si rien ne les retient. Une première méthode d'amélioration (dite méthode de la chaîne) consiste à introduire des barres rigides entre deux perles/états pour les empêcher de glisser. Le problème est que le chemin a alors une longueur fixe et qu'on ne peut plus le décrire de façon correcte puisque cette contrainte l'empêche de converger correctement vers le MEP. Des barres rigides n'étant pas satisfaisantes, l'idée de mettre des barres souples pouvant s'adapter au chemin (i.e. des ressorts) a donc été exploitée [156].

5.4.2 La méthode PEB

La première méthode utilisant des ressorts se nomme PEB pour Plain Elastic Band (méthode complète de la bande élastique). Les états (autre que R et P) se trouvent sur un versant de la surface d'énergie potentielle et sont donc soumis à la force due au potentiel environnant et à la force due aux états adjacents (i.e. aux deux constantes de rappels des ressorts situés de part et d'autre de l'état j). La méthode PEB consiste à minimiser la force ressentie par chaque état de la chaîne en gardant $\vec{X}_0$ et $\vec{X}_P$ fixés (on note $\vec{X}_j$ la position de l'état j) [156]. La force s'appliquant sur chaque état j s'écrit (voir Figure 5.5) :

$$\vec{F}_j = -\vec{\nabla}V(\vec{X}_j) + \underbrace{k_{j+1}(\vec{X}_{j+1} - \vec{X}_j)}_{\vec{F}_{j+1}} - \underbrace{k_j(\vec{X}_j - \vec{X}_{j-1})}_{\vec{F}_j}$$

FIGURE 5.5 – Forces s’appliquant sur un état j .

5.4.3 Les échecs de la méthode PEB

En utilisant la méthode PEB, on obtient dans certains cas un chemin trop rigide qui rate alors le point selle en coupant le coin (voir Figure 5.6(a)) : cela se produit quand la constante de raideur k des ressorts est trop importante, la chaîne d’états n’est alors pas assez souple et évolue mal. Dans d’autres cas (quand k diminue), la bande élastique s’approche plus du MEP mais les états glissent le long du chemin et contournent ainsi la barrière (voir Figure 5.6(b)), comme s’il n’y avait pas de ressorts. De plus, cette méthode pose des problèmes de convergence vers le MEP et n’est que peu efficace. Des modifications ont donc été apportées à cette méthode [157]. Toutefois, si celles-ci donnent une bonne indication de l’emplacement du point selle, elles ne convergent toujours pas vers le MEP et ne donnent pas de bonnes valeurs pour l’énergie du point selle [156]. C’est pourquoi d’autres méthodes de recherche ont été développées, en particulier la méthode dite NEB pour “nudged elastic band” (“to nudge” signifiant “donner un coup de pouce”).

5.5 La méthode NEB

La méthode NEB a été mise au point pour résoudre les défauts de la méthode PEB. En effet le “coupage du coin” dont nous venons de parler provient de la composante de la force due au ressort qui est perpendiculaire au chemin et qui a tendance à éloigner les états du MEP. La chute des états est elle due à la composante parallèle au chemin du potentiel environnant. La méthode NEB consiste tout simplement à minimiser la bande élastique en s’affranchissant entièrement de ces composantes ; on ne garde ainsi les contraintes que là où elles sont importantes. On décompose la force qui s’applique sur chaque état j en la somme d’une composante tangentielle parallèle au chemin et d’une composante normale perpendiculaire au chemin. Pour la composante tangentielle, on ne garde que la force due aux ressorts parallèle au chemin, et pour la composante normale on ne garde que la force perpendiculaire au chemin due au potentiel environnant. C’est cette projection en deux

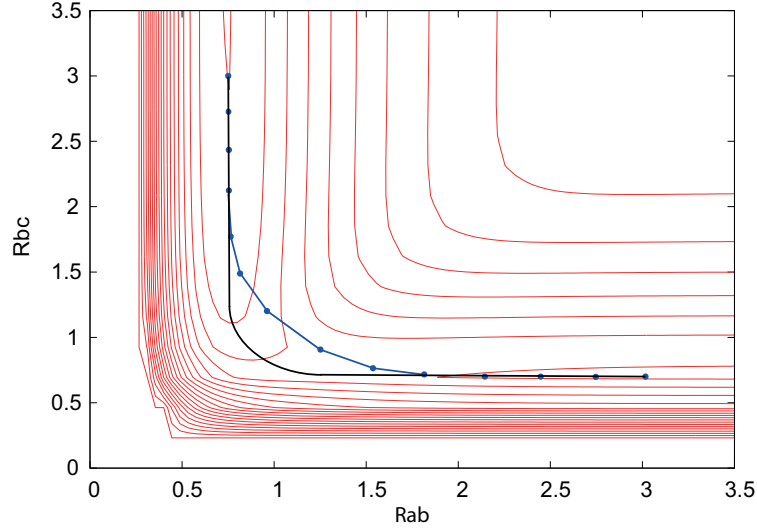
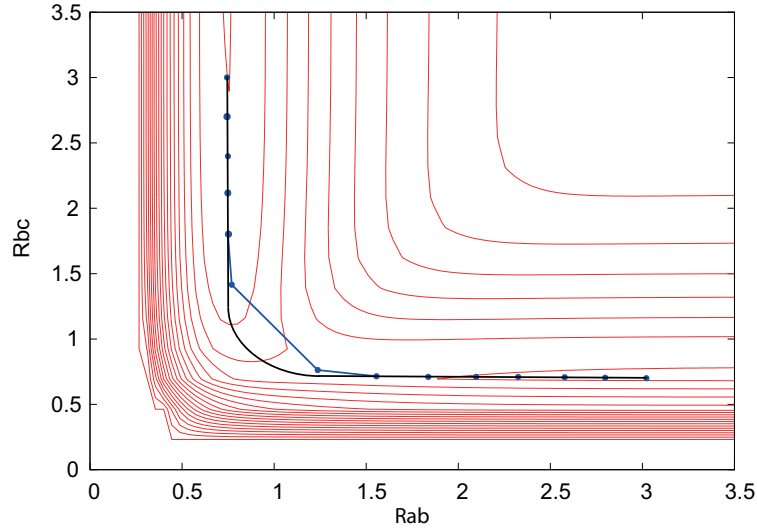
(a) Constante de raideur trop forte ($k = 1.0$).(b) Constante de raideur trop faible ($k = 0.1$).

FIGURE 5.6 – Échecs de la méthode PEB; le MEP est en noir. Images inspirées de la Ref. [156].

forces d'origines différentes qui est identifiée comme étant le “coup de pouce”. Elle permet de découpler la dynamique du mouvement de la distribution des états le long du chemin : la dynamique du mouvement est due uniquement au potentiel environnant et donc à la composante normale alors que la distribution des états le long du chemin est régie par les ressorts (i.e. par la composante tangentielle). La constante de raideur k des ressorts n'interfère donc plus avec la relaxation des images (c'est-à-dire qu'elle n'a un rôle que sur la distribution des images), et sa valeur devient à priori arbitraire. Quant à la force due au potentiel, il est à noter qu'une configuration correcte des états vérifiera $-\vec{\nabla}V(\vec{X}_j)|_{\perp} = 0$: on trouve ici la définition du MEP [156].

5.6 La méthode de la corde

Une méthode alternative, dite de la corde, a été développée, et c'est celle que nous avons utilisée dans nos recherches de chemins réactionnels [158, 159]. On constate que les ressorts ne sont pas indispensables à l'évolution du chemin, qu'ils n'ont pas de signification physique et surtout qu'ils peuvent poser des problèmes : puisqu'on supprime des composantes des forces sur le chemin intermédiaire, il peut arriver que par rapport au MEP on supprime la mauvaise composante si les états se retrouvent mal placés. La méthode de la corde propose alors de s'affranchir des ressorts. L'idée est de faire évoluer un chemin le long de l'hypersurface en le considérant comme une corde reliant les points R et P. Là aussi, le chemin sera discrétisé en N états que l'on fera évoluer suivant le potentiel environnant. Puis, de manière périodique (toutes les 10 itérations par exemple), on redistribue de manière homogène le long du chemin les états qui ont pu avoir tendance à glisser le long de la corde. Cette méthode donne de très bons résultats avec moins de risques d'erreurs et converge plus vite vers le MEP puisque la description de la corde est intrinsèque. De plus, dans la méthode NEB il est difficile de changer le nombre d'états en cours d'optimisation, alors que dans la méthode de la corde cela peut se faire très facilement.

Cette méthode a été implémentée par Paul Fleurat-Lessard dans le programme Open-Path qui est interfacé avec Gaussian09TM pour les calculs quantiques [160, 161]. C'est donc cette méthode et ce programme que nous avons utilisé pour chercher les états de transition des réactions étudiées.

CHAPITRE 6

ÉTUDES LOCALES DES FONCTIONS DE L'ESPACE

Le dictionnaire Larousse définit la liaison chimique comme étant “l’interaction entre atomes différents ou identiques qui conduit à la formation d’agrégats permanents”, tandis que l’IUPAC la définit quant à elle de la façon suivante [162] : “lorsque les forces existantes entre deux atomes ou groupes d’atomes mènent à la formation d’une entité moléculaire indépendante stable, on considère qu’il existe une liaison chimique entre ces atomes ou groupes d’atomes.” Cependant ni la notion d’interaction, ni les critères de stabilité ne sont précisés. La description de la structure des molécules à l’aide des orbitales moléculaires ne permet pas non plus de définir de façon rigoureuse la liaison chimique. Bader a été le premier à utiliser une approche topologique pour décrire les molécules dans le cadre de la théorie AIM et a proposé une définition mathématique de la liaison chimique. Cette approche a ensuite été étendue à la fonction ELF afin de palier les défauts de la méthode AIM.

6.1 La théorie Atoms In Molecules (AIM)

6.1.1 Notions d’attracteurs et de bassins

Dans le cadre de cette théorie [163–165], l’outil d’étude est la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$; on représente pour l’exemple une coupe de la densité électronique de l’éthylène Figure 6.1(a). Lorsqu’on part d’un point quelconque de l’espace et qu’on y calcule le gradient de la densité, on obtient un vecteur qui pointe dans la direction de la plus forte pente. On peut alors se déplacer dans cette direction et répéter l’opération. On arrive ainsi de proche en proche vers un des maxima de la densité en ayant tracé une *trajectoire* de $\nabla\rho$ (une coupe du gradient de la densité ainsi qu’un ensemble de trajectoires associées sont représentés Figures 6.1(b) et 6.1(c)). Or les maxima de la densité électronique se trouvent au niveau des noyaux ; tout point de l’espace est donc relié à un des noyaux par le biais d’une trajectoire. Les noyaux sont alors appelés les *attracteurs* du champ de vecteurs et l’en-

semble des points dont la trajectoire finit sur un noyau forme le *bassin atomique* associé ; on représente Figure 6.1(d) les six bassins de l'éthylène, séparés par les traits pointillés.

Dans le cadre de la théorie AIM, on définit un atome comme l'ensemble d'un attracteur et de son bassin. En intégrant la densité électronique dans un bassin atomique, on peut ainsi trouver la charge de l'atome. On nomme *séparatrice* la surface entre deux bassins.

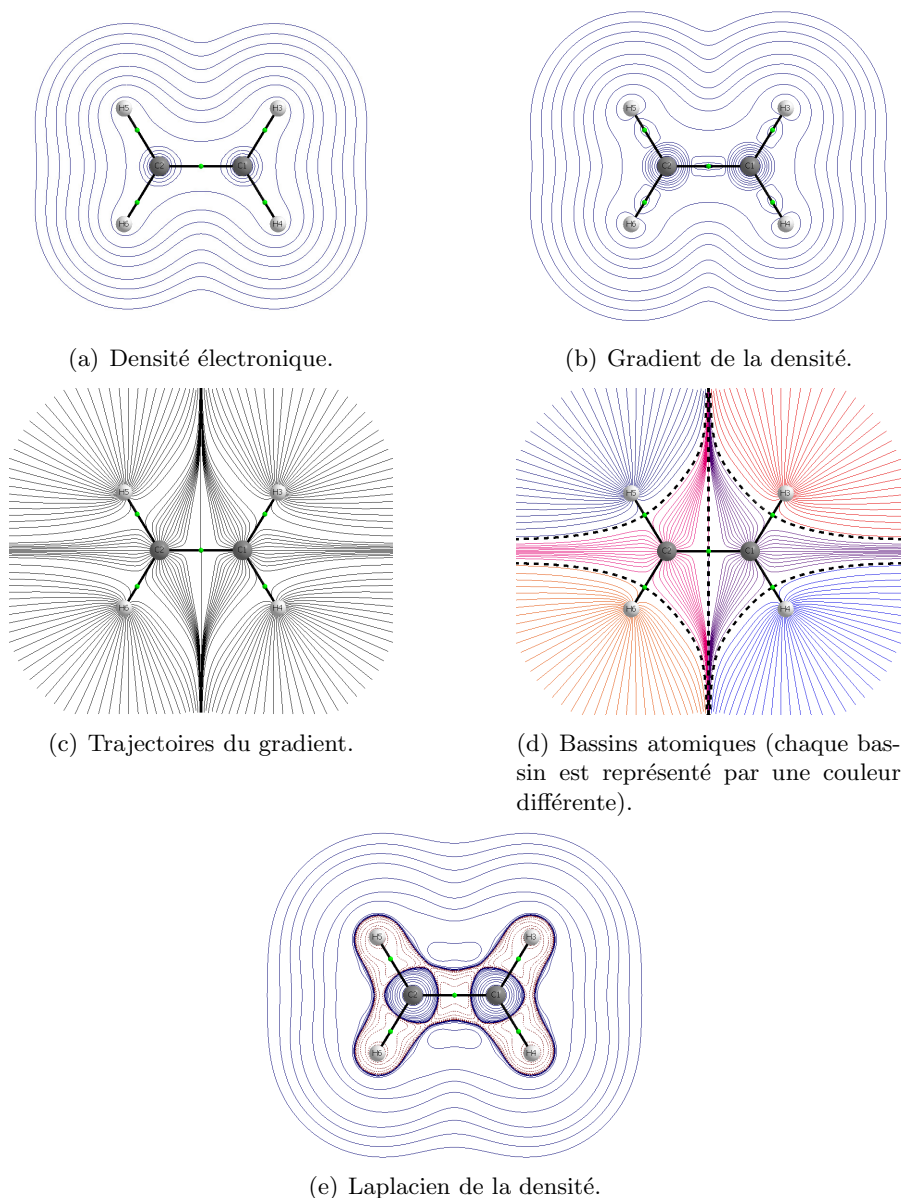


FIGURE 6.1 – Représentations en deux dimensions de fonctions de la densité de l'éthylène.

L'intersection entre une séparatrice et un axe inter-atomique se nomme *point critique de liaison* (les points verts des Figures 6.1(c) et 6.1(d)). À cet endroit de l'espace on a un minimum de densité électronique le long de l'axe. En partant d'un point critique, on peut suivre une trajectoire de l'espace pour laquelle chaque point est le maximum de la densité

électronique dans un plan perpendiculaire à la trajectoire. Cette trajectoire est définie comme étant la liaison chimique.

6.1.2 Laplacien de la densité

L'analyse de la densité et de son gradient ne permet cependant pas de donner des informations sur les appariements d'électrons. Un tel manque est résolu en considérant le laplacien de la densité électronique (voir Figure 6.1(e)) [166, 167]. Lorsque celui-ci est négatif, il y a accumulation de charge ; lorsqu'il est positif, il y a localement une perte de charge. On peut ainsi retrouver la structure en couches des atomes, alternant enrichissement et appauvrissement de la densité électronique. Appliquée à une molécule, cette étude permet de retrouver les positions des doublets électroniques prédites par la méthode VSEPR comme étant les zones où le laplacien est négatif. On peut également définir les différents types de liaisons : si au point critique de liaison le laplacien est positif, cela correspond à une interaction entre atomes à couches fermées i.e. à une liaison ionique, de van der Waals ou hydrogène ; si le laplacien y est négatif, l'interaction est à électrons partagés et est donc de type covalente ou métallique.

6.1.3 Échecs de la méthode AIM

Dans le cas de certains atomes lourds, l'analyse AIM ne décrit pas l'ensemble des couches atomiques [168, 169]. De plus pour certaines molécules simples (H_2^+ par exemple), aucune concentration de charge n'est localisée entre les atomes, prédisant donc un système non lié ; de même les liaisons multicentriques telles que celles rencontrées dans les boranes ne sont pas décrites dans cette théorie. Enfin, le laplacien varie de $-\infty$ à des valeurs positives ce qui est peu pratique pour des représentations graphiques. D'autres façons de décrire la localisation des électrons ont donc été recherchées.

6.2 La Fonction de Localisation des Électrons (ELF)

6.2.1 Probabilité conditionnelle

L'étude de la localisation des électrons ne peut négliger leurs spins et le principe de Pauli ; la considération de la densité électronique seule est donc insuffisante. Becke et Edgecombe ont proposé une fonction mathématique, indépendante des orbitales et basée sur la probabilité de paires, qui permet de résoudre ce problème [170]. L'idée est de considérer la probabilité de trouver un électron de spin σ en un point $\mathbf{r}_2$ de l'espace lorsqu'un autre électron de même spin se trouve en $\mathbf{r}_1$; on note cette probabilité conditionnelle $P_{cond}^{\sigma\sigma}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$. On note D_σ le laplacien de cette fonction de $\mathbf{r}_2$: il donne une indication sur la courbure de la fonction, i.e. sur la probabilité de trouver un électron σ au voisinage d'un autre électron σ situé en $\mathbf{r}_1$. Cette grandeur vaut :

$$D_\sigma = \sum_i |\nabla \varphi_i|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma}$$

où $T_\sigma = \sum_i |\nabla \varphi_i|^2$ représente la densité d'énergie cinétique locale et $T_\sigma^W = \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma}$ l'énergie cinétique d'un système de même densité électronique mais sans répulsion de Pauli [171]. D_σ peut donc être re-interprété comme un excès d'énergie cinétique dû à la répulsion de Pauli par rapport à un gaz d'électrons de même densité mais sans interaction [172]. Cette fonction permet ainsi de décrire l'appariement des électrons : plus un électron de référence est fortement localisé, plus la probabilité de trouver un deuxième électron de même spin proche de celui-ci est faible et donc plus D_σ est faible. L'utilisation de D_σ n'est cependant pas aisée : c'est une fonction non bornée, qui varie comme l'inverse de la localisation et qui manque de référence.

6.2.2 La fonction ELF

Pour palier ces défauts de D_σ , la fonction ELF a été proposée ; elle s'écrit :

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

où D_σ^0 vaut $\frac{3}{10}(3\pi^2)^{5/3}\rho_\sigma^{5/3}$ et est la valeur de D_σ pour un gaz d'homogène d'électrons de même densité de spin σ que le système. L'écriture de la fonction ELF sous forme de lorentzien lui assure d'être bornée entre 0 et 1. Quand cette fonction est proche de 1, la répulsion de Pauli est minimale et la probabilité de trouver des paires d'électrons est maximale ; les électrons sont ainsi parfaitement localisés. Lorsqu'elle vaut 0,5 on retrouve la même probabilité qu'un gaz homogène d'électrons. Cette fonction permet entre autres de décrire très efficacement les couches atomiques, là où la théorie AIM montrait ses limites.

6.2.3 Bassins de la fonction ELF

Dans le cadre de la théorie AIM, les attracteurs que nous avons considérés étaient les maxima de la densité électronique, qui sont localisés au niveau des noyaux. L'analyse topologique de la fonction ELF a été particulièrement développée par Silvi et Savin [173] ; celle-ci fait intervenir les maxima de la fonction ELF i.e. les zones d'appariement électronique maximale. Les maxima de la fonction ELF sont de deux types : les attracteurs de coeur pour lesquels le bassin contient un noyau lourd et les attracteurs de valence. L'espace est alors décomposé en bassins qui appartiennent à différentes familles selon le type d'attracteur qui leur est associé :

- Les bassins de coeur sont localisés dans une faible portion de l'espace autour des noyaux lourds et représentent la position des électrons de coeur (il est donc normal de ne pas avoir de tels bassins sur les hydrogènes).
- Les bassins de valence, dont les attracteurs sont connectés à un unique attracteur de coeur, représentent les paires libres de l'atome associé.
- Les bassins de valence qui ont leurs attracteurs connectés à deux attracteurs de coeur représentent la liaison chimique entre les deux atomes. Nous les appellerons bassins

de liaison.

- Il convient de faire intervenir une quatrième famille : puisque l'hydrogène ne possède pas de bassins de coeur, les liaisons entre un hydrogène et un atome lourd ne sont pas décrites par les bassins précédents mais par des bassins dit protonés.

En intégrant la densité électronique dans un bassin donné, on peut par exemple connaître le nombre d'électrons dans une liaison.

On représente Figure 6.2(a) les valeurs de la fonction ELF dans le plan du benzène. On distingue clairement en bleu les bassins de coeur autour des noyaux, ceux de liaison au milieu des liaisons C-C et les bassins protonés au niveau des liaisons C-H. Comme la plupart des molécules d'intérêt ne sont pas planes, il est plus commode de travailler avec des représentations tridimensionnelles de la fonction ELF dont on trace des isosurfaces. Celle du benzène pour une valeur $ELF=0,85$ est présentée Figure 6.2(b). Afin de discerner

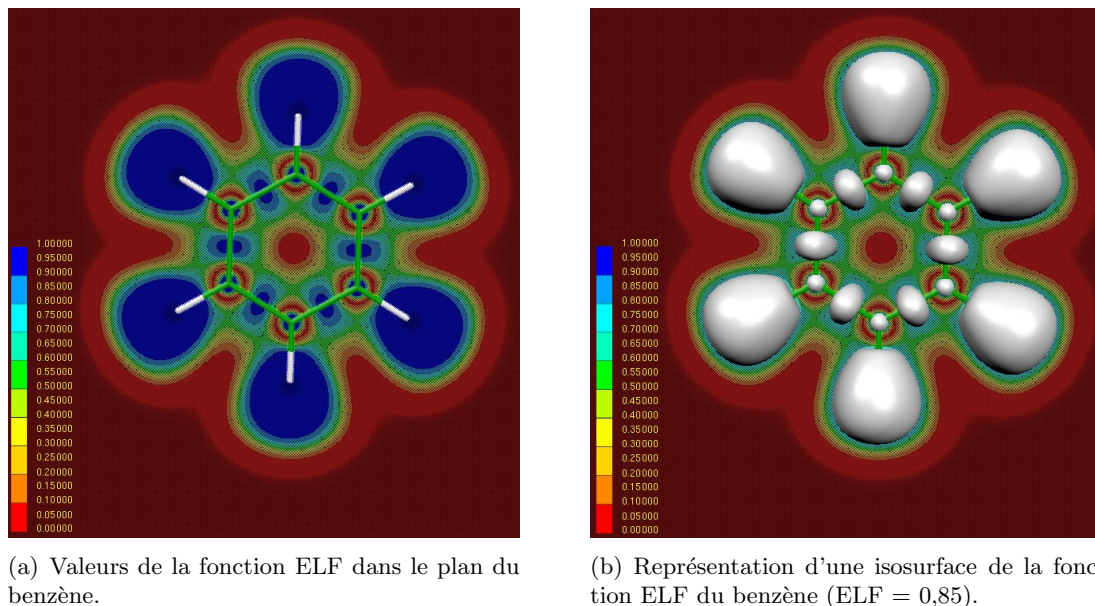


FIGURE 6.2 – Fonction ELF du benzène.

à quelle famille appartient chaque bassin, on leur attribue un code couleur : bleu foncé pour les bassins de coeur, rouge pour les bassins de valence, vert pour les bassins de liaison et bleu ciel pour les bassins de liaisons protonés (voir Figure 6.3(a)). On présente également Figures 6.3(b) et 6.3(c) les images ELF du nitrobenzène et du phénol : dans le premier cas on constate que la fonction ELF a une valeur supérieure (i.e. qu'il y a plus d'électrons) sur les atomes en *ipso* et en *méta* alors que dans le deuxième cas il y a plus d'électrons en *ortho* et en *para*. Ceci permet ainsi d'expliquer la régiosélectivité lors de substitutions électrophiles aromatiques sur des benzènes substitués.

La représentation ELF (sans les bassins protonés) du méthyl isonitrile est présentée Figure 6.4. Le doublet non liant, représenté en rouge, apparaît clairement.

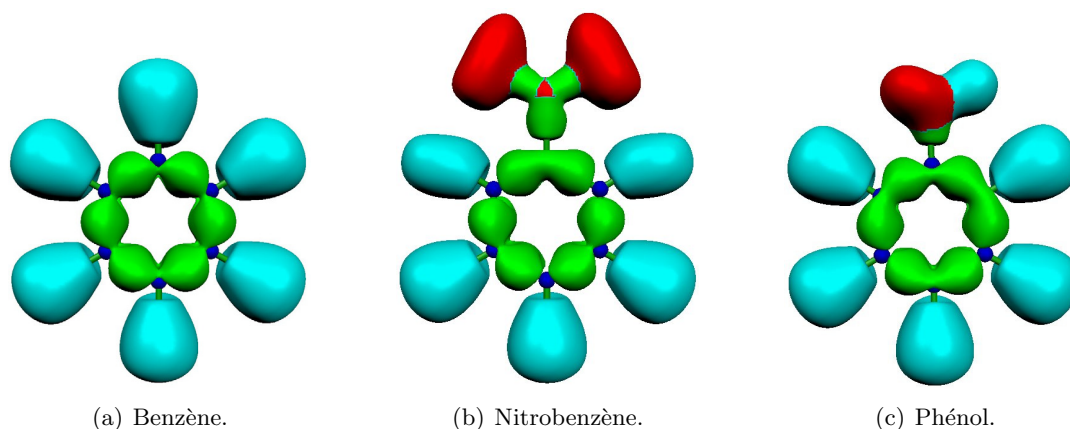


FIGURE 6.3 – Représentation ELF du benzène et de ses dérivés.

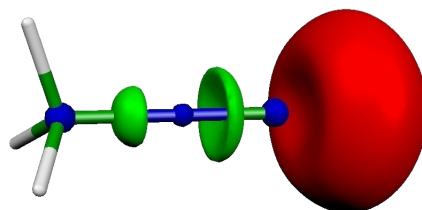


FIGURE 6.4 – Représentation ELF du méthyl isonitrile.

6.3 La méthode NCIPLOT

L'étude de la densité électronique permet, par le biais des méthodes AIM et ELF, de décrire et définir les liaisons covalentes dans les édifices polyatomiques. Johnson *et coll.* ont récemment décrit une nouvelle méthode pour étudier les interactions non-covalentes (Non-Covalent Interactions ou NCI en anglais) du nom de NCIPLOT [174, 175]. L'origine de cette méthode vient de la considération de l'évolution du gradient réduit de densité en fonction de la densité. Le gradient réduit de densité se note s et vaut :

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

C'est une grandeur sans dimension qui intervient dans la DFT dans l'écriture de nombreuses fonctionnelles. Pour un système avec principalement des liaisons covalentes (une molécule d'eau isolée par exemple) l'évolution de s en fonction de ρ est monotone (voir Figure 6.5(a)). Loin de la molécule, la densité sera faible donc le gradient réduit de densité aura des valeurs élevées ; dans les zones d'interactions électroniques, s sera faible mais ρ sera élevée. Dans le cas où on considère un système faisant intervenir des interactions non-covalentes, des singularités apparaissent : on constate l'existence d'un ou plusieurs pic(s) dans les zones de faible densité et de faible valeur du gradient réduit (voir Figure 6.6(a)). Ce pic représente les interactions non covalentes.

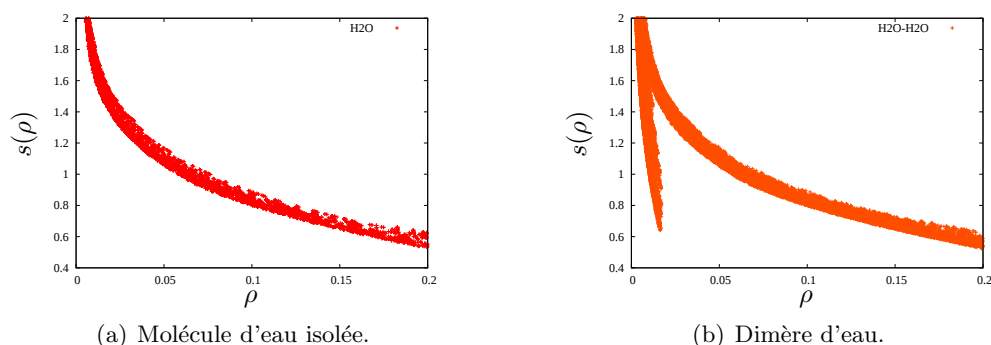


FIGURE 6.5 – Représentation des valeurs du gradient réduit de densité en fonction de la densité pour l'eau et son dimère (calculées en M06-2X/6-31+G(d,p)).

La valeur de la densité dans une telle zone donne des indications sur la force de l'interaction. Le caractère stabilisant ou répulsif de l'interaction est déterminé par les valeurs du laplacien de la densité. On peut ensuite tracer des isosurfaces du gradient réduit (typiquement pour $s = 0,5$ u.a.), qu'on colore en bleu pour les stabilisantes (liaisons hydrogènes par exemple), en vert pour les faibles (répulsions stériques par exemple), et en rouge pour les déstabilisantes (fortes tensions de cycle par exemple).

On illustre Figure 6.6 les représentations des interactions non covalentes pour trois dimères particuliers. La liaison hydrogène d'un dimère d'eau peut être visualisée en bleu ciel Figure 6.6(a). Pour le dimère de l'acide formique (Figure 6.6(b)), on constate que la liaison hydrogène est d'un bleu plus profond, i.e. est plus forte; on peut également observer une interaction de van der Waals entre les deux hydrogènes. Concluons par l'étude du dimère du benzène (Figure 6.6(c)) dans lequel l'interaction de π -stacking est nettement visible entre les deux cycles, de même que la tension de cycle au milieu de ceux-ci (la tension de cycle étant faible, elle est représentée en vert).

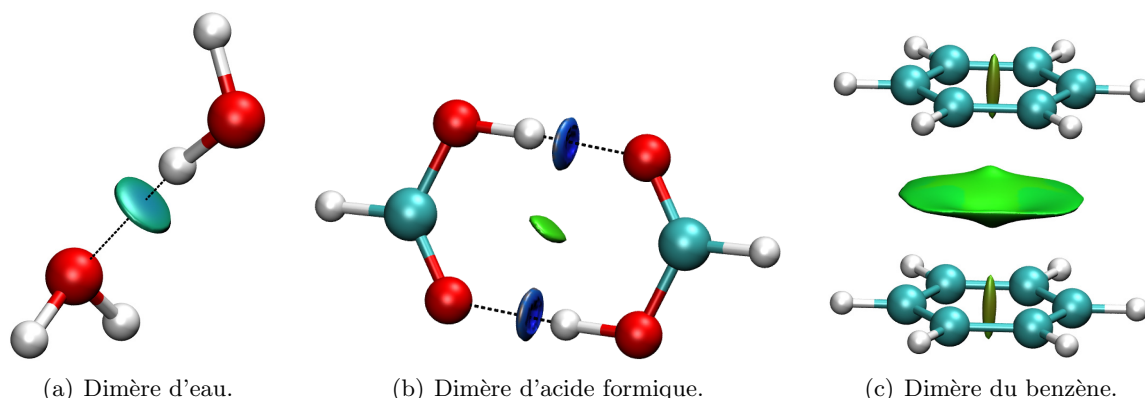


FIGURE 6.6 – Représentation des isosurfaces colorées du gradient réduit. Les interactions non covalentes stabilisantes sont en bleus, les faibles sont en verts, les déstabilisantes sont en rouges.

Quatrième partie

Résultats

CHAPITRE 7

ÉTUDE DE LA RÉACTION DE NEF^a

7.1 Introduction

Nous avons évoqué la réaction de Nef lors de la description des α -additions des isonitriles. Elle consiste en la formation d'un chlorure d'imidoyle par réaction entre un isonitrile et un chlorure d'acyle (cf Figure 7.1) [176]^b. Elle peut se faire sans solvant ou avec une faible quantité de celui-ci (typiquement un *ratio* isonitrile:solvant de 1:1 en volume, le solvant étant souvent le toluène ou l'acétonitrile). Il faut en général chauffer le milieu réactionnel pendant quelques heures à 50/80°C pour que la réaction puisse avoir lieu.

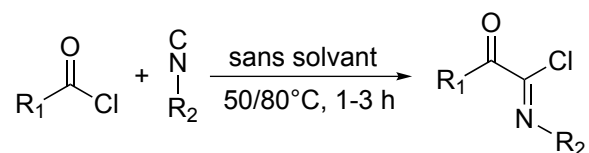


FIGURE 7.1 – La réaction de Nef entre un isonitrile et un chlorure d'acyle.

Cette réaction a été décrite en 1892 et a été peu étudiée jusqu'à ce qu'Ugi s'y intéresse en 1961 [177]. Même depuis, son utilisation est restée assez confidentielle. Le produit de la réaction n'a pas beaucoup d'intérêts directs. Il peut par contre être traité par des sels métalliques (typiquement d'argent) pour produire un acylnitrilium par départ du chlorure : ceci permet de synthétiser des hétérocycles par réaction intramoléculaire (voir Figure 7.2(a)) [178–181]. L'adduit de Nef peut également être mis en présence de nucléophiles (phosphites ou tétrazoles par exemple) pour substituer le chlore et former de nouvelles structures (voir Figure 7.2(b)) [182, 183]. Le produit peut également être hydrolysé pour former des α -kétoamides (voir Figure 7.2(c)) [177, 184, 185].

a. Cette étude a donné lieu à publication : Nicolas Chéron, Laurent El Kaïm, Laurence Grimaud, et Paul Fleurat-Lessard : “A DFT study of the Nef-Isocyanide reaction : mechanism, influence of parameters and scope”, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, Vol. 115, pages 10106-10112.

b. Cette réaction porte souvent le nom de “Nef-Isonitrile” pour la distinguer de la réaction de conversion des nitroalcanes en dérivés carbonylés qui porte aussi le nom de réaction de Nef.

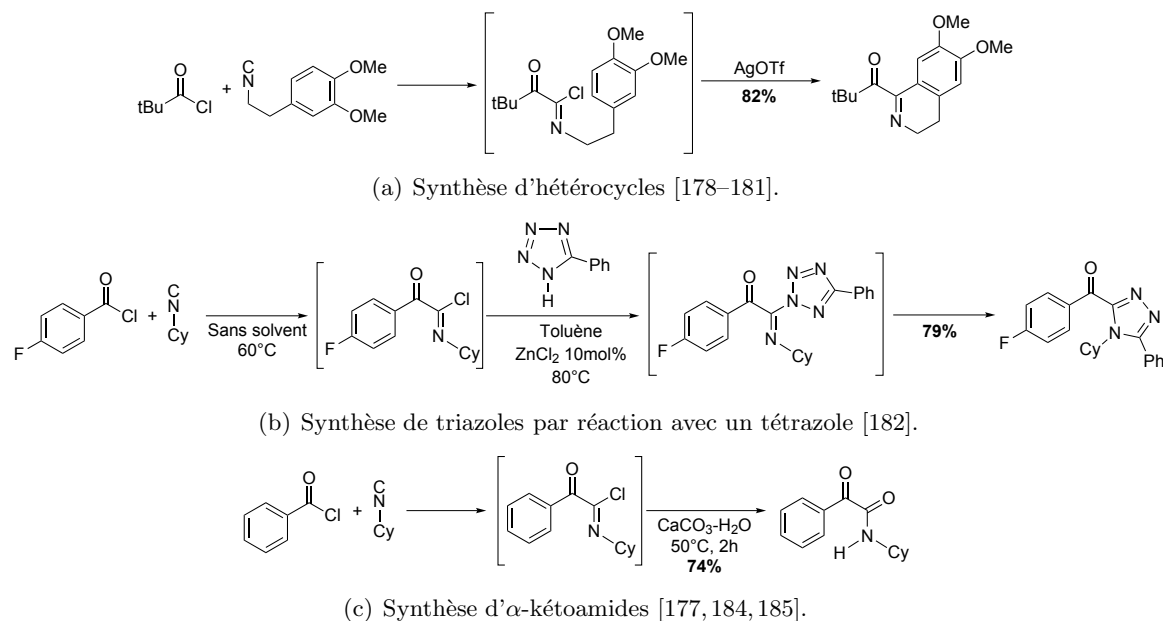


FIGURE 7.2 – Applications de la réaction de Nef.

En se basant sur des études cinétiques, Ugi fait l'hypothèse en 1961 que cette réaction est concertée [177]. Ceci semble en désaccord avec le mécanisme d'addition-élimination communément admis pour les attaques nucléophiles sur les dérivés carbonylés [186, 187]. L'existence d'un intermédiaire réactionnel tétraédrique a été prouvée en 1951 par marquage isotopique avec ^{18}O [188] et cet intermédiaire a depuis été isolé et observé [189, 190]. En 1984, McClelland a remis en cause la généralité de ce mécanisme et a montré que la structure tétraédrique peut être un état de transition [191], en particulier lors de l'utilisation d'halogénures d'acyle ; le mécanisme est alors du type $\text{S}_{\text{N}}2$ [192, 193]. Les isonitriles étant des nucléophiles particuliers, nous avons voulu dans cette partie étudier le mécanisme d'attaque de ceux-ci sur des dérivés carbonylés. Dans une optique d'accroître l'intérêt synthétique de cette réaction, nous avons ensuite étudié l'influence des différents substituents, et nous avons rationalisé l'ensemble des résultats obtenus.

7.2 Mécanisme de la réaction

Nous avons commencé cette étude en considérant la réaction entre le chlorure d'éthanoyle et le méthyl isonitrile (voir Figure 7.3). Les calculs de cette partie ont été faits avec la méthode M06-2X/6-311+G(d,p) dans le toluène décrit par un PCM, sauf mention contraire. La référence pour l'énergie sera celle du complexe pré-réactif le plus stable. Une comparaison de différentes méthodes de calculs est présentée Partie 7.3.

Aucun intermédiaire tétraédrique n'a pu être isolé et un seul état de transition entre les réactifs et les produits a été localisé, conformément aux prédictions de Ugi (voir Figure 7.4 et Figure 7.5). L'énergie d'activation est de $21,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ tandis que l'énergie de réaction est de $7,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Le début de la réaction est très proche d'un mécanisme



FIGURE 7.3 – Système modèle pour l'étude de la réaction de Nef.

S_N2. La différence principale entre la réaction de Nef et une réaction de substitution réside dans la réactivité ambivalente des isonitriles : lorsque l'état de transition est atteint et que le chlorure a été substitué, il existe une forte interaction de Coulomb entre l'acyl nitrilium nouvellement formé (fortement électrophile) et le chlorure (fortement nucléophile) : les deux vont se lier pour former le produit. Le bilan de la réaction est donc bien une insertion.

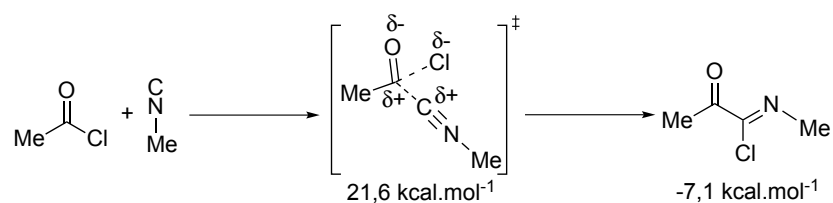


FIGURE 7.4 – Mécanisme de la réaction de Nef.

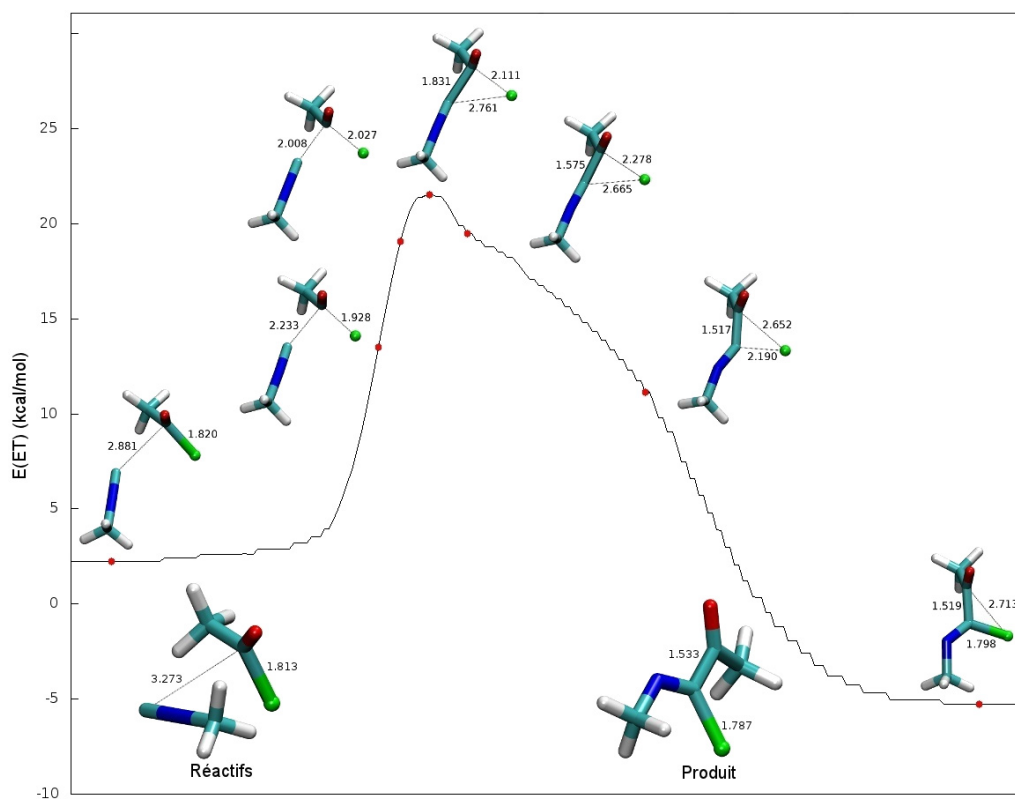


FIGURE 7.5 – Structure du système le long du chemin de réaction. Les énergies et les géométries ont été obtenues par un calcul d'IRC.

Dans les milieux polaires protiques, le solvant peut interagir avec le système *via* des liaisons hydrogènes. Ces interactions spécifiques sont mal décrites par un PCM. Dans de tels solvants, la prise en compte de la solvation explicite peut parfois radicalement changer un mécanisme, des états de transition pouvant évoluer en intermédiaires réactionnels [194]. Pour s'assurer que le fait que nous trouvons un mécanisme concerté n'est pas dû à un défaut de description du système, nous avons étudié ce mécanisme dans l'eau, avec la prise en compte de 0, 1 et 2 molécules explicites ; celles-ci ont été placées de façon à solvater l'oxygène car dans le cas d'un mécanisme par étape, l'intermédiaire ferait alors apparaître une charge formelle sur l'oxygène. Notons bien que la réaction ne peut être faite dans l'eau, le chlorure d'acyle s'hydrolysant, et que nous ne considérons ici qu'un modèle. La présence d'une ou deux molécules d'eau stabilise la structure tétraédrique, mais celle-ci reste un état de transition (voir Figure 7.6). La paire d'ions nitrilium/chlorure est quant à elle suffisamment stabilisée pour devenir un intermédiaire réactionnel. Le mécanisme sera alors en deux étapes, mais avec un second état de transition très précoce et tout se passera comme ci celui-ci n'existait pas. La structure tétraédrique est donc bien un état de transition, même avec prise en compte de solvation explicite.

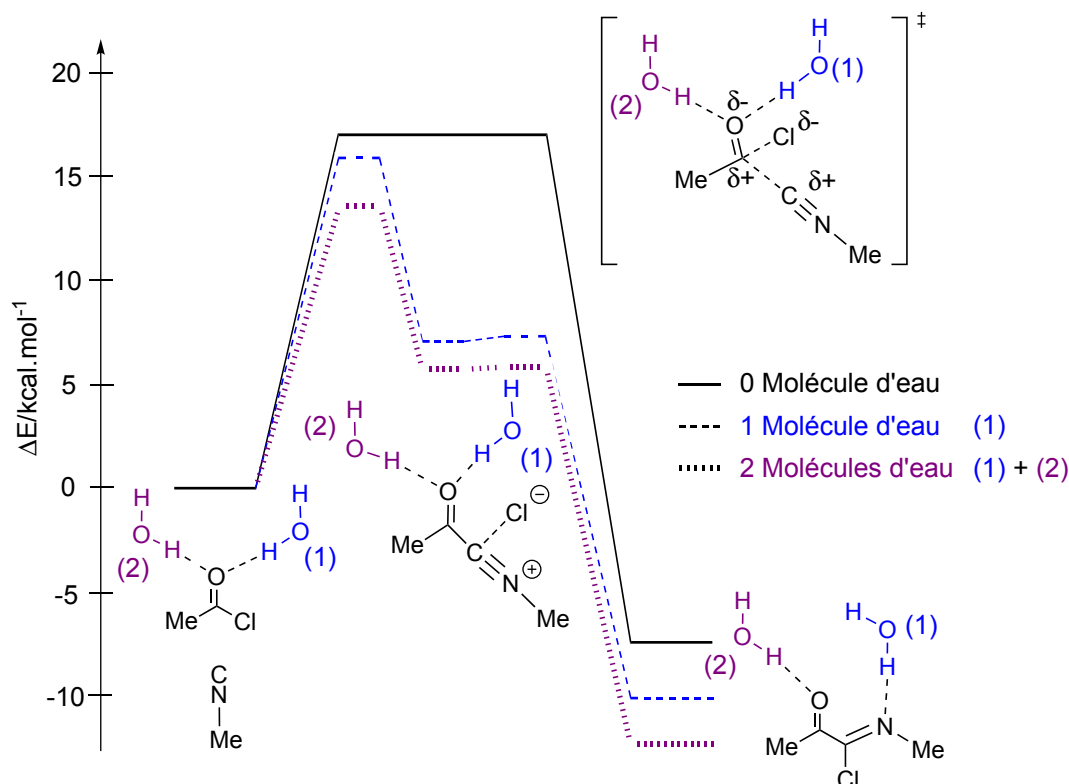


FIGURE 7.6 – Profils énergétiques pour la réaction entre le chlorure d'éthanoyle et le méthyl isonitrile avec 0, 1 et 2 molécules explicites d'eau. (1) représente la première molécule ajoutée, (2) la deuxième. Les calculs ont été réalisés avec la méthode M06-2X/6-311+G(d,p) dans l'eau.

7.3 Méthodologie

Afin de trouver la fonctionnelle la plus adaptée, nous avons comparé plusieurs d'entre elles à une référence MP2 qui est connue pour être satisfaisante avec de tels systèmes [195]. Les calculs ont utilisé le modèle présenté Figure 7.3. Les fonctionnelles GGA n'ont pas été considérées car connues pour n'être ici pas adaptées. Les résultats sont présentés Tableau 7.1. B3LYP et M06 sous-estiment l'énergie de l'état de transition de 2 ou 3 kcal.mol⁻¹, alors que M06-2X donne des énergies très proches de celles calculées en MP2 [144]. Deux distances particulières dans l'état de transition ont de plus été considérées : la distance carbone de l'isonitrile/carbone de l'acyle et la distance carbone de l'acyle/chlorure. B3LYP sur-estime ces distances. M06 donne des valeurs légèrement meilleures que M06-2X pour les distances, mais ces deux fonctionnelles donnent des résultats acceptables. Considérant le critère énergétique comme prépondérant, M06-2X a donc été choisie pour cette étude.

Méthode	État de transtion	Produit	d(C-C)	d(C-Cl)
MP2	21,8	-7,6	1,752	2,056
B3LYP	18,7	-7,8	1,841	2,169
M06	19,4	-8,7	1,768	2,079
M06-2X	21,6	-7,1	1,788	2,133

Tableau 7.1 – Énergies relatives des états de transition et des produits (en kcal.mol⁻¹) et distances particulières (en Å) dans l'état de transition calculées par plusieurs méthodes avec la base 6-311+G(d,p) dans le toluène.

Les bases d'orbitales ont ensuite été comparées avec la base 6-311++G(3df,2pd), connue pour être une référence satisfaisante [196] (voir Tableau 7.2). Toutes les bases donnent de bons résultats et n'ont que peu d'influence sur le système, tant au niveau des énergies que des distances. La base 6-311+G(d,p) donne cependant des énergies du produit légèrement meilleures que la base 6-31+G(d,p). Nous avons donc choisi la base 6-311+G(d,p) en considérant qu'elle représentait le meilleur compromis.

Base	État de transtion	Produit	d(C-C)	d(C-Cl)
6-311++G(3df,2pd)	22,0	-6,9	1,785	2,107
6-31+G(d,p)	21,2	-8,3	1,782	2,111
6-311+G(d,p)	21,6	-7,1	1,788	2,133
6-311++G(d,p)	21,6	-7,1	1,789	2,134
aug-cc-pVTZ	21,5	-7,0	1,788	2,103

Tableau 7.2 – Énergies relatives des états de transition et des produits (en kcal.mol⁻¹) et distances particulières (en Å) dans l'état de transition calculées avec plusieurs bases en M06-2X dans le toluène.

7.4 Mesure expérimentale de l'énergie d'activation

Des études cinétiques ont été réalisées par RMN en considérant la réaction entre le cyclohexyl isonitrile et le chlorure de 4-fluorobenzoyl dans le benzène deutéré. Les réactifs ont été utilisés sans purification particulière, et les spectres du proton ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une référence TMS. Si la réaction suit une cinétique en une étape (similaire à une S_N2), la loi de vitesse peut s'écrire :

$$v = -\frac{d[\text{CyNC}]}{dt} = -\frac{d[4\text{FPhCOCl}]}{dt} = k[\text{CyNC}][4\text{FPhCOCl}]$$

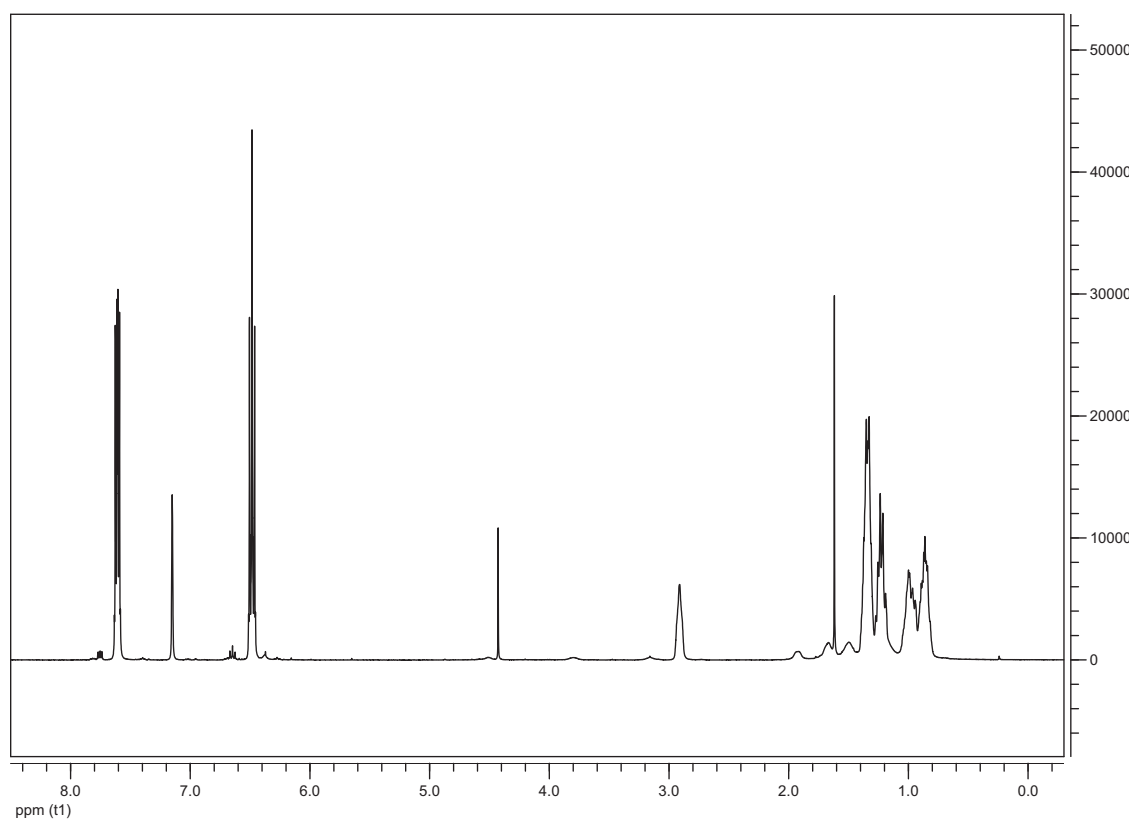
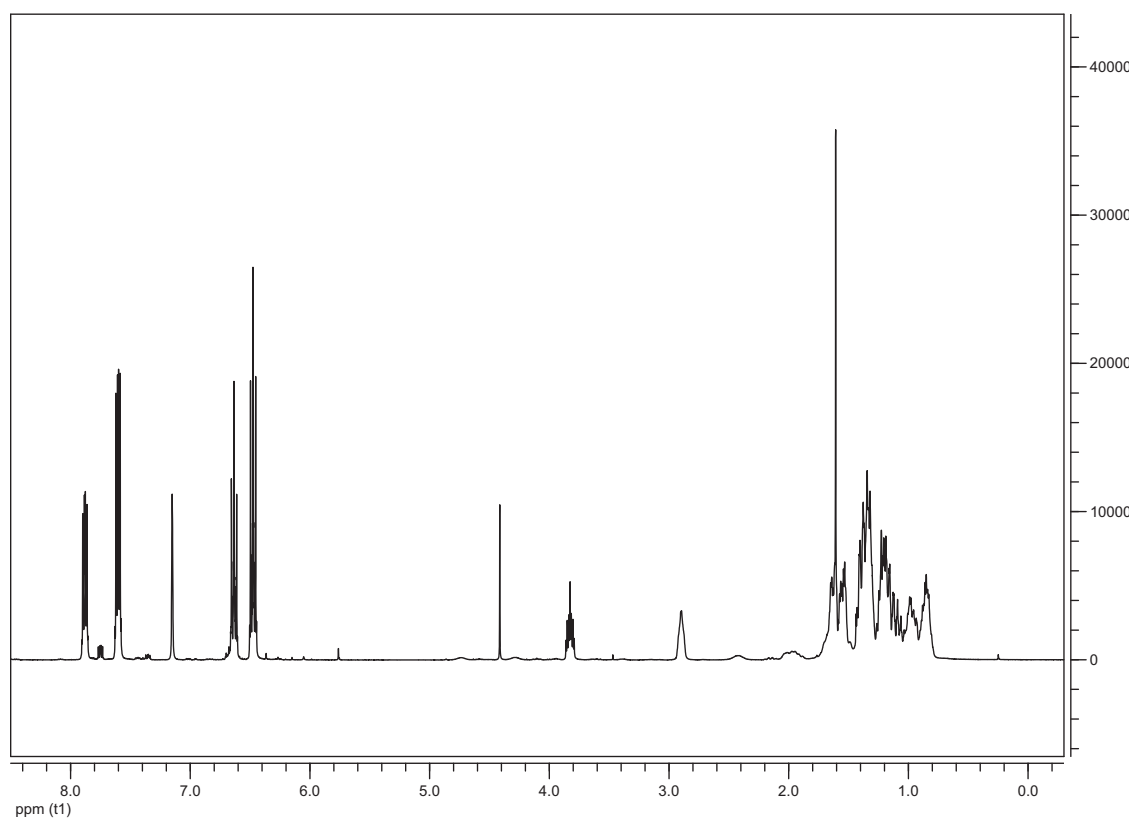
En utilisant la même quantité de réactifs, cette loi peut se réécrire (en notant Réactif soit le cyclohexyl isonitrile, soit le chlorure de 4-fluorobenzoyl) :

$$-\frac{d[\text{Réactif}]}{dt} = k[\text{Réactif}]^2 \quad \Rightarrow \quad \frac{1}{[\text{Réactif}]} = \frac{1}{[\text{Réactif}]_0} + kt$$

La réaction a été menée dans un tube RMN, en utilisant une capsule de 0,75 mL de benzène deutéré et 1 mmol de réactifs, à cinq températures différentes. L'évolution de la concentration des réactifs et des produits a été mesurée par intégration du signal RMN, la référence étant prise à chaque fois sur le pic du solvant. Nous nous sommes focalisés sur l'évolution de trois pics particuliers : celui du proton du cyclohexyle en β de l'azote ($\delta_{\text{Réactif}}=2,91$ ppm et $\delta_{\text{Produit}}=3,83$ ppm) et les deux pics des quatre protons aromatiques ($\delta_{\text{Réactif}}=6,49$ ppm et $\delta_{\text{Produit}}=6,65$ ppm pour le premier groupe, $\delta_{\text{Réactif}}=7,61$ ppm et $\delta_{\text{Produit}}=7,88$ ppm pour le second). Deux spectres sont présentés Figure 7.7^c. On présente de plus Figure 7.8 l'évolution du signal RMN des pics en *ortho* du carbonyl en fonction du temps pour l'expérience menée à 73°C : on y observe la disparition progressive du signal du réactif (l'intégration passant de 2,00 à 1,41), et l'apparition du signal du produit. Les diagrammes d'évolution de 1/Intégration en fonction du temps sont présentés Figure 7.9. Les valeurs des constantes de vitesse correspondent à la pente des régressions linéaires.

La loi d'Arrhenius [151] donne des énergies d'activation de respectivement $17,9 \pm 2,8$ (CyNC), $17,2 \pm 2,8$ (pFPhCOCl-1) et $17,0 \pm 2,7$ kcal.mol⁻¹ (pFPhCOCl-2) (voir Figure 7.10). L'énergie d'activation calculée par rapport au chlorure de 4-fluorobenzoyl est légèrement inférieure à celle calculée par rapport au cyclohexyl isonitrile, probablement à cause d'une hydrolyse partielle du chlorure d'acyle pendant le temps de réaction. La barrière théorique calculée est de 19,7 kcal.mol⁻¹ pour ce système (réaction entre le chlorure de 4-fluorobenzoyl et le cyclohexyl isonitrile dans le benzène), ce qui est en bon accord avec la valeur moyenne expérimentale de $17,4 \pm 2,8$ kcal.mol⁻¹.

c. Sur le spectre présenté Figure 7.7(a), indiqué à $t = 0$ s, on aperçoit de légères traces du produit. La raison est qu'entre l'introduction des réactifs dans le milieu et la mesure du premier spectre, environ une minute s'écoule et du produit commence à se former. L'intégration de ces massifs donne de très faibles valeurs de concentrations du produit et sont donc négligeables.

(a) $t = 0\text{ s}$.(b) $t = 2980\text{ s}$.FIGURE 7.7 – Spectres au début et après 2980s de la réaction faite à 73°C .

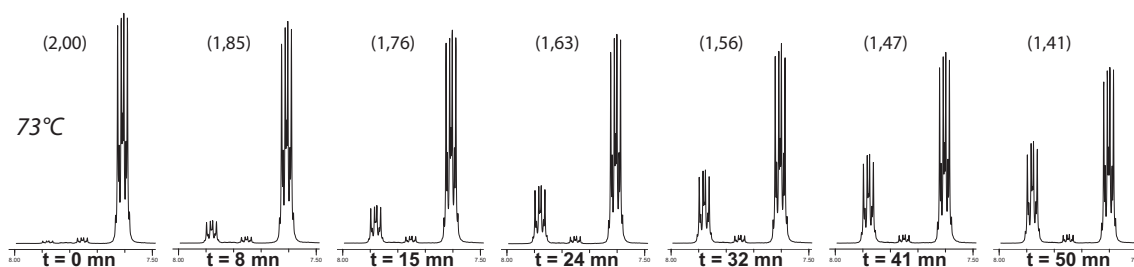


FIGURE 7.8 – Évolution du signal RMN en fonction du temps pour l'expérience menée à 73°C. Les pics correspondent à ceux des protons du cycle aromatique en *ortho* du carbonyle.

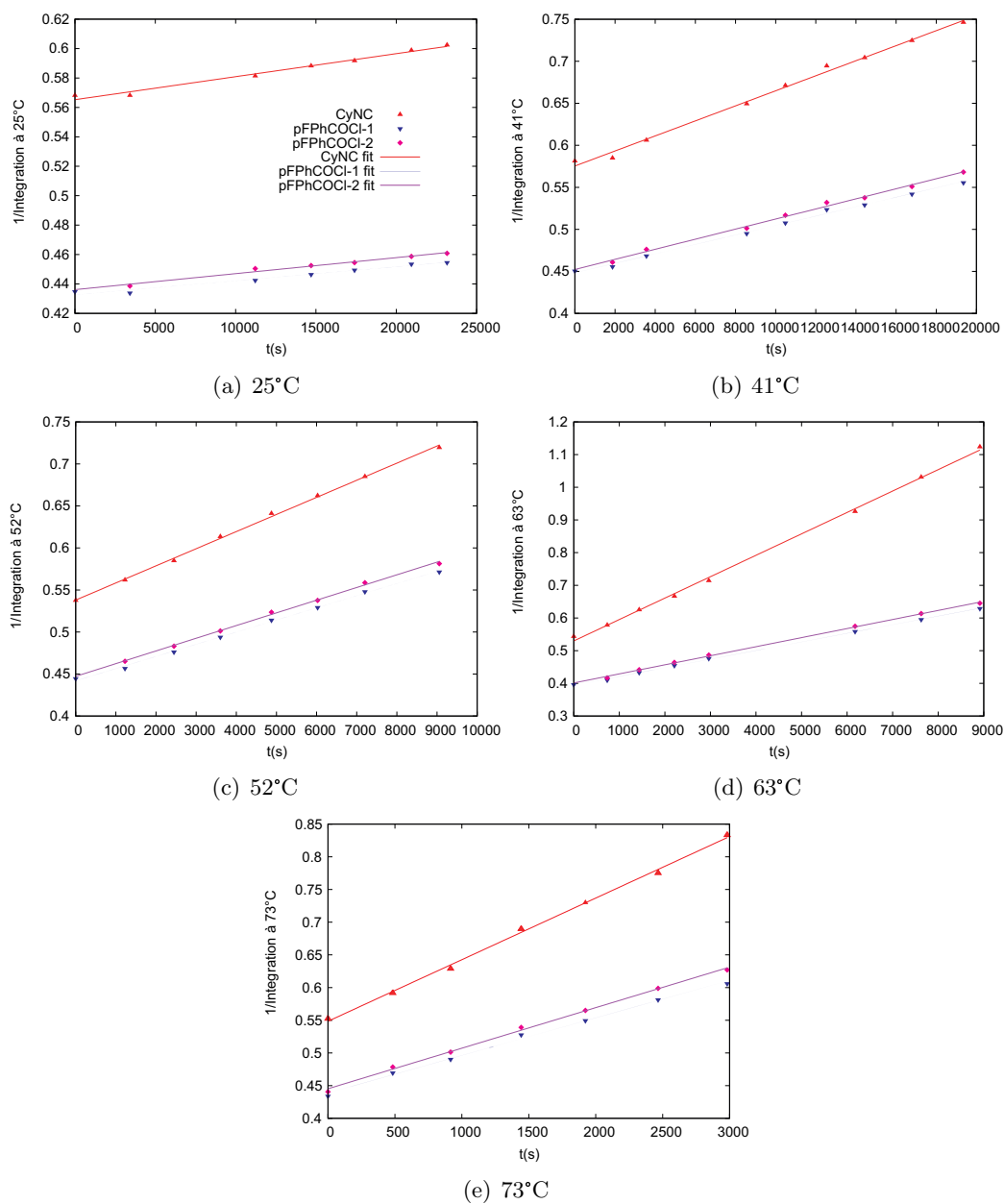
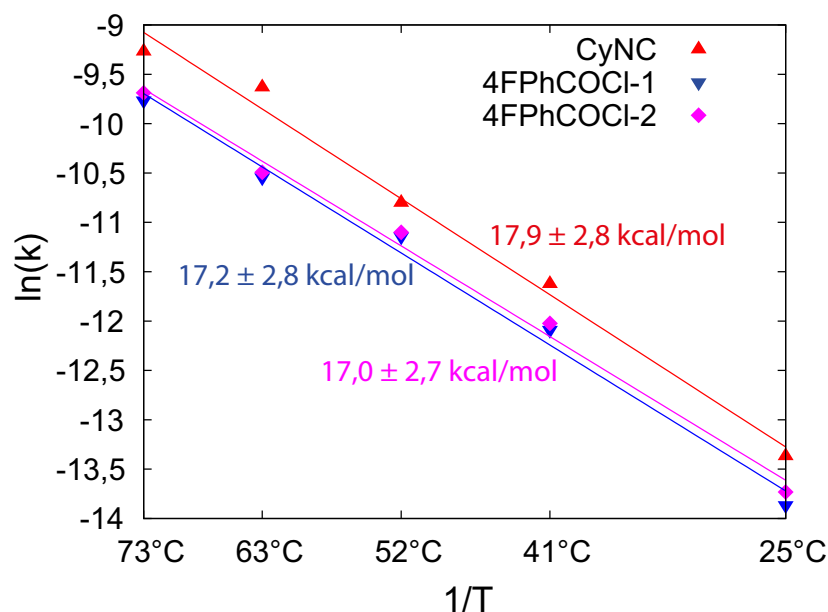


FIGURE 7.9 – Évolution de 1/Intégration de trois pics particuliers en fonction du temps à différentes températures.

FIGURE 7.10 – Tracés de $\ln(k)$ en fonction de $1/T$ pour la réaction de Nef.

7.5 Influence du solvant

Afin d'améliorer notre compréhension de cette réaction, nous avons comparé les effets de différents solvants (voir Tableau 7.3). La barrière d'activation est plus haute pour le toluène ou la phase gaz que pour des solvants dissociants (comme le 1,2-dichloroéthane, le méthanol, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'eau)^d. Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre l'énergie d'activation et la polarité du solvant.



Solvant	État de transition	Produit	ϵ_r	$\mu/10^{-30}\text{C.m}$
Gaz	26,1	-6,9	1,0	Ø
Toluène	21,6	-7,1	2,4	1,0
1,2-Dichloroéthane	18,1	-7,4	10,1	6,1
Méthanol	17,3	-7,5	32,6	5,7
Acétonitrile	17,2	-7,5	35,7	11,8
DMSO	17,2	-7,5	46,8	13,5
Eau	17,1	-7,5	78,4	5,9

Tableau 7.3 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol^{-1}) pour la réaction entre le chlorure d'éthanoyle et le méthyl isonitrile dans différents solvants.

d. À nouveau, la réaction ne peut être faite dans le méthanol ou l'eau, et ces solvants sont pris en compte afin de nous aider dans notre étude de la réaction.

Pour caractériser plus en détails la relation entre l'énergie d'activation et la permittivité relative, les géométries des réactifs, état de transition et produit ont été optimisées en faisant varier la valeur de ϵ_r du PCM entre 1 et 100. Les valeurs des énergies relatives à la phase gaz pour les différentes valeurs de $1/\epsilon_r$ sont présentées Figure 7.11. Le solvant a une faible influence sur l'énergie des réactifs ou du produit (à l'exception de l'énergie de la cavité du PCM en fonction de ϵ_r), mais une forte influence sur l'énergie de l'état de transition ce qui est cohérent avec une importante séparation de charges dans celui-ci.

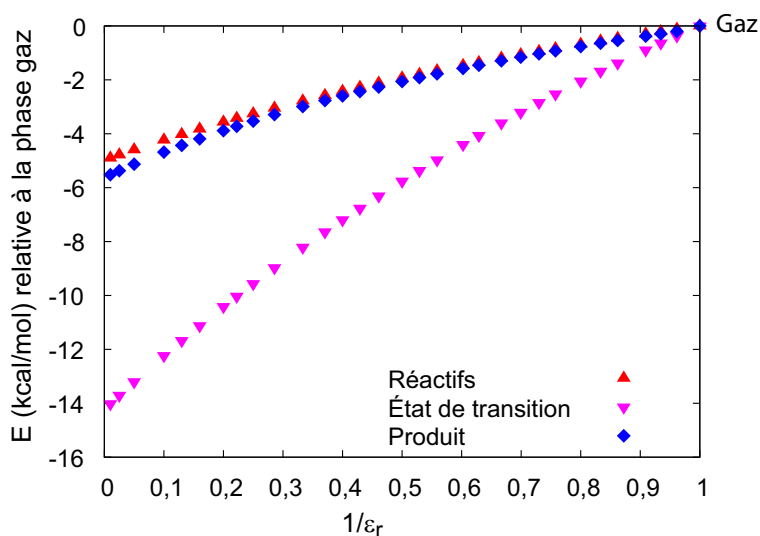


FIGURE 7.11 – Énergies des réactifs, état de transition et produit de la réaction de Nef par rapport à la phase gaz en fonction de $1/\epsilon_r$ du solvant.

Les solvants polaires semblent donc donner le meilleur résultat pour cette réaction. De plus, pour ne pas hydrolyser les réactifs le solvant doit être aprotique. En tant que tel, le DMSO peut apparaître comme un solvant de choix. Il est cependant censé pouvoir réagir avec des chlorures d'acyle dans des réactions telles que la première étape de la réaction de Swern (voir Figure 7.12). Cette réaction d'activation du DMSO par un agent fortement électrophile est très probablement à l'origine de la réticence des organiciens vis à vis de ce solvant. De plus, aucune étude systématique de solvant n'a été menée sur la réaction de Nef. De manière générale, c'est le toluène qui est le plus couramment utilisé et la suite de cette étude théorique a donc été menée dans ce solvant. Nous avons cependant pu vérifier que la réaction entre le cyclohexyl isonitrile et le chlorure de 4-fluorobenzoyl peut être menée dans le DMSO à température ambiante : en quelques minutes, le produit d'insertion attendu a été obtenu avec un rendement de 70%. Lorsque la réaction est menée dans le toluène, aucune évolution des réactifs n'est observée après 10 minutes.

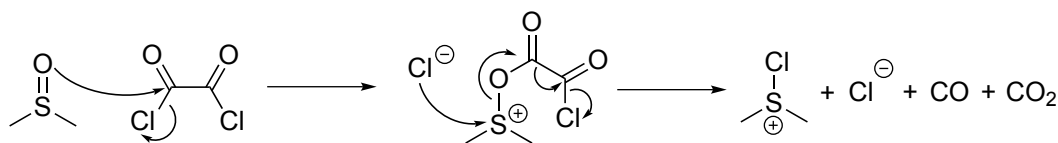
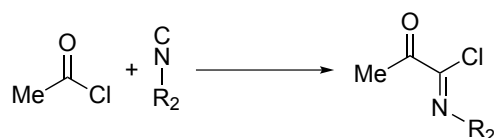


FIGURE 7.12 – Première étape de la réaction de Swern et formation du chlorure de diméthylchlorosulfonium.

7.6 Influence de l'isonitrile

L'influence des substituants des réactifs sur la réaction a été étudiée, en commençant par l'isonitrile (voir Tableau 7.4). Celui-ci n'a qu'une faible influence sur la barrière d'activation, tant pour les isonitriles aliphatiques qu'aromatiques. L'exothermicité de la réaction varie entre 3,8 et 8,6 kcal.mol⁻¹, mais la réaction étant sous contrôle cinétique, de telles variations n'ont aucune influence sur les expériences. Ces résultats nous ont donc conduits à utiliser le méthyl isonitrile dans la suite de cette étude.



R ₂ =	Me-						
ET	21,6	21,6	21,7	20,7	20,3	23,9	22,7
Produit	-7,1	-8,3	-7,7	-3,8	-7,2	-6,6	-8,6

Tableau 7.4 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol⁻¹) pour la réaction de plusieurs isonitriles avec le chlorure d'éthanoyle.

Les réactions de Nef impliquant des isonitriles aromatiques sont moins décrites que celles avec leurs homologues aliphatiques, des résidus polymériques étant souvent obtenus. L'adduit de Nef va en effet pouvoir lui aussi subir une insertion d'isonitrile (voir Figure 7.13). Cette dernière a également lieu en une étape, et avec une barrière de 27,6 kcal.mol⁻¹ pour les aromatiques, elle se fait plus facilement que pour les aliphatiques (énergie d'activation de 29,4 kcal.mol⁻¹). Ces valeurs permettent d'expliquer les polymérisations observées par Nef lors de chauffages excessifs [176] et étudiées récemment par Wu *et coll.* [197].

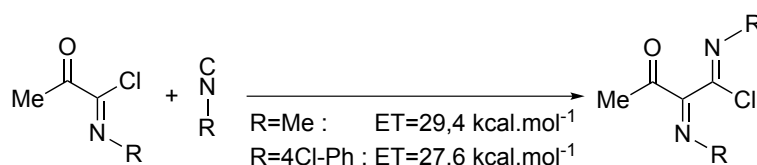


FIGURE 7.13 – Seconde insertion d'un isonitrile sur un chlorure d'acyle.

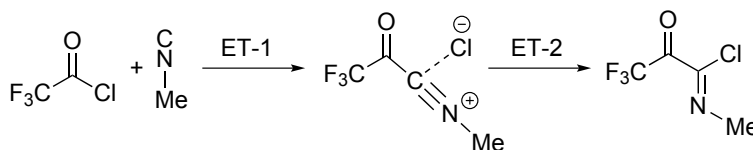
7.7 Influence de l'acyle

L'influence du groupe R_1 a ensuite été étudiée (voir Tableau 7.5). Les chlorures d'acyle aliphatiques et les chlorures de benzoyle ont une faible influence sur la barrière (voir Tableau 7.5), avec cependant des valeurs d'énergie d'état de transition légèrement plus élevées pour ces derniers. L'énergie d'activation pour le chlorure de méthyl oxalyle n'est que de $14,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ce qui est cohérent avec les résultats expérimentaux : les réactions de Nef avec ce dernier peuvent se faire à température ambiante en moins de cinq minutes [182]. L'effet des groupes attracteurs d'électrons a été confirmé par l'étude du chlorure de trifluoroacétyle : de manière similaire à ce qui a été observé pour la microsolvatation, l'énergie de la structure tétraédrique (ET-1) est abaissée et la paire d'ions nitrilium-chlorure est suffisamment stabilisée pour que celle-ci devienne un intermédiaire réactionnel. Le mécanisme se fait alors en deux étapes (voir Tableau 7.6). Cette évolution est cohérente avec le caractère ionique de la structure tétraédrique qui est stabilisée par des effets attracteurs, tels que ceux du trifluoroacétyle ou de l'ester de méthyle.



$R_1 =$								
ET	21,6	20,8	19,8	22,7	22,8	22,8	24,2	14,7
Produit	-7,1	-6,0	-8,7	-9,2	-8,7	-9,5	-8,8	-10,0

Tableau 7.5 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol^{-1}) pour la réaction de plusieurs chlorures d'acyle avec le méthyl isonitrile.



ET-1	IR	ET-2	Produit
12,1	11,8	12,6	-10,5

Tableau 7.6 – Énergies relatives du profil énergétique (en kcal.mol^{-1}) pour la réaction du méthyl isonitrile avec le chlorure de trifluoroacétyle.

7.8 Influence du dérivé d'acide

Enfin, l'effet du groupe partant a été étudié (voir Tableau 7.7). Les valeurs pour la réaction du méthyl isonitrile avec l'éthanal et avec les halogénures d'éthanoyle sont données

Tableau 7.7. Les barrières énergétiques pour l'éthanal et le fluorure d'acyle sont trop élevées pour que ces réactions soient observées. Pour les bromures et iodures d'acyle, l'énergie d'activation est plus basse que pour les chlorures, et l'insertion devrait être plus facile. Ceci explique les observations de Westling *et coll.* pour les bromures [198]. Cela permet également d'envisager des réactions possibles avec les iodures d'acyle bien que ceux-ci soient trop sensibles pour constituer des réactifs d'usage courant.

X =	H	F	Cl	Br	I
ET	46,7	37,7	21,6	18,3	16,2
Produit	-19,5	-2,9	-7,1	-7,7	-12,9

Tableau 7.7 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol⁻¹) pour la réaction du méthyl isonitrile avec plusieurs halogénures d'éthanoyle.

Conformément à l'expérience, les isonitriles ne s'insèrent pas dans la liaison C-O des acides carboxyliques et des esters, les énergies d'activation étant trop élevées (voir Tableau 7.8)^e. L'utilisation de groupes attracteurs permet de diminuer la barrière : de 44,7 kcal.mol⁻¹ avec l'ester de phényle, elle passe à 38,7 kcal.mol⁻¹ avec l'ester de nitrophényle. Lorsque trois groupes nitro sont ajoutés, la barrière est abaissée de 20 kcal.mol⁻¹ et la réaction suit un mécanisme en deux étapes (voir Tableau 7.9). La barrière pour la réaction entre le méthyl isonitrile et l'ester de trinitrophényle est ainsi de 24,1 kcal.mol⁻¹, ce qui semble accessible et une telle réaction pourrait être observée.

X =				
ET	53,2	52,8	44,7	38,7
Produit	-9,3	-0,4	2,0	1,6

Tableau 7.8 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol⁻¹) pour la réaction du méthyl isonitrile avec plusieurs dérivés d'acide.

La réaction devient fortement exothermique lorsqu'elle implique des thioesters (voir Tableau 7.10) et les énergies des états de transition sont nettement plus faibles que pour leurs homologues oxygénés. Ceci est cohérent avec la meilleure nucléofugacité des thiols.

^e. Les isonitriles sont par contre connus pour pouvoir s'insérer dans la liaison O-H des acides carboxyliques, comme récemment re-étudié par Li *et coll.* [31, 199–201].

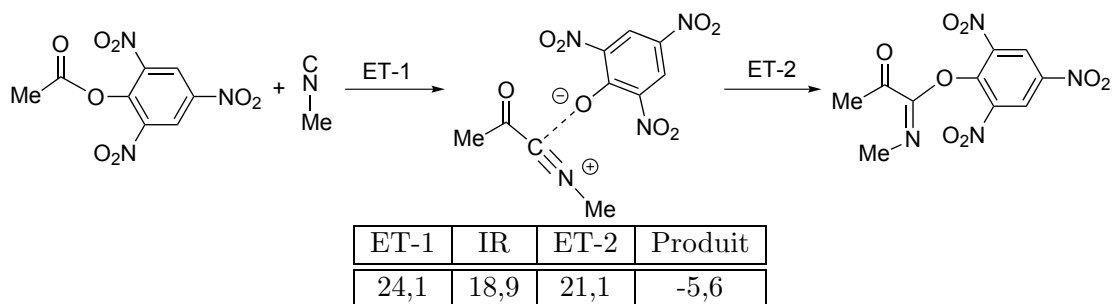


Tableau 7.9 – Énergies relatives du profil énergétique (en kcal.mol⁻¹) pour la réaction du méthyl isonitrile avec l'acétate de 2,4,6-trinitrophényle.

Mais de manière surprenante, la barrière d'activation n'est que peu modifiée parmi les différents thioesters, même lorsqu'on ajoute un nitro au groupement phényle. Ceci sera expliqué Partie 7.9. Les énergies d'activation restent élevées et les réactions de Nef avec des thioesters n'auront donc que peu de chance d'être efficaces.

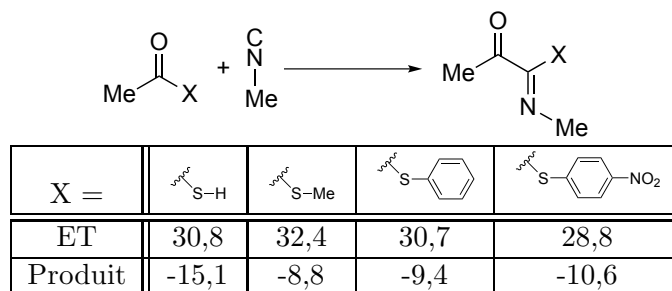


Tableau 7.10 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol⁻¹) pour la réaction du méthyl isonitrile avec plusieurs dérivés de thio-acide.

En 1998, El Kaïm *et coll.* ont décrit l'utilisation d'anhydride trifluoroacétique dans des réactions d'insertion de type Nef [202]. Des calculs sur ce système valident ces observations puisque l'énergie d'activation est de 19,6 kcal.mol⁻¹ et le produit a une énergie de -9,1 kcal.mol⁻¹. Nous avons ensuite étudié des candidats potentiels à une réaction d'insertion (voir Tableau 7.11). Les barrières pour les phosphonates d'acyle et les chlorures de sulfonyle sont trop élevées, de même que celles pour les cyanures d'acyle. Ce dernier résultat permet d'expliquer les adduits de Passerini observés par Oaksmith *et coll.* lors de la réaction d'un isonitrile, d'un cyanure d'acyle et d'un acide carboxylique [203]. Les chlorures de thioacyles (et leurs dérivés sélénés) semblent être cependant des partenaires intéressants, puisqu'ils réagissent selon un mécanisme en deux étapes avec une faible première barrière (17,2 et 19,7 kcal.mol⁻¹ respectivement). Dans ces deux cas particuliers, l'intermédiaire réactionnel est représenté Figure 7.14 : les thiolates et sélénates sont des espèces plus nucléophiles que les alcoolates, et réagissent donc avec le carbone électrophile pour aboutir à une

structure cyclique. Surpris par cet intermédiaire, nous avons étudié son existence lorsque $X=O$: l'intermédiaire cyclique est à $17,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ au dessus des réactifs, mais nécessite de passer par un premier état de transition à $36,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour la fermeture puis un deuxième à $40,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour l'ouverture. Avec un chlorure d'acyle, seul le mécanisme type S_N2 (avec un seul état de transition à $21,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$) sera donc suivi.

	ET-1	IR	ET-2	Produit
	17,2	-14,8	4,6	-15,8
	19,7	-10,2	8,3	-14,8
	34,1			-15,9
	37,1			-16,5
	48,2			-11,4

Tableau 7.11 – Énergies relatives de l'état de transition et du produit (en kcal.mol^{-1}) pour la réaction du méthyl isonitrile avec différents composés.

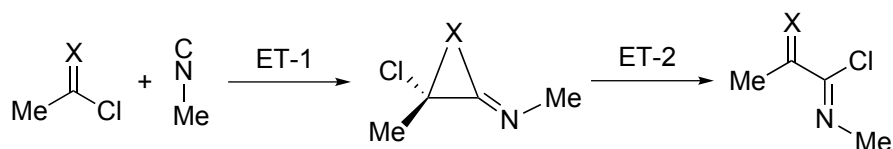


FIGURE 7.14 – Mécanisme de la réaction entre le méthyl isonitrile et les dérivés soufré et sélénié du chlorure d'éthanoyle. $X=S, \text{ Se}$.

7.9 Rationalisation

Pour faciliter l'utilisation de nouveaux composés pour cette réaction, nous avons rationalisé l'ensemble de ces résultats numériques. Pour cela, nous avons cherché à relier des propriétés simples des réactifs aux énergies d'activation. Comme les isonitriles ont un faible impact, nous nous sommes focalisés sur les variations du chlorure d'acyle. Les effets du groupe partant peuvent être expliqués en regardant le pK_a en phase aqueuse de celui-ci (voir Figure 7.15). En effet, le pK_a est une mesure de la stabilité de la base du couple, qui elle-même est liée à la nucléofugacité du groupe. On observe donc que meilleur est le groupe partant, plus réactif est le dérivé d'acyle. Concernant les thioesters, seulement de faibles variations sont observées : ce n'est pas surprenant puisque les thiolates ont tous

une nucléofugacité comparable (les pK_a des thiols sont dans une plus faible gamme que ceux des alcools). Il est intéressant de noter que les énergies des états de transition des alcools et des thiols suivent l'évolution des pK_a , malgré la différence entre les deux familles (voir Tableau 7.12). La valeur du pK_a de l'eau est ici de 15,7 car c'est celle qui illustre le mieux la basicité de l'ion hydroxyle et donc la nucléofugacité du groupe. En effet dans les valeurs du pK_a sont inclus implicitement les effets du solvant et le pK_a n'est donc pas une propriété intrinsèque des molécules considérées. C'est particulièrement le cas pour la valeur du pK_a de l'eau : prendre une valeur de 14 laisse à penser que l'hydroxyle est plus stable que l'ion méthanolate. Or si on considère soit les valeurs des pK_a dans le DMSO (31,4 pour H_2O , 29,0 pour $MeOH$, 18,0 pour $PhOH$ et 10,8 pour $4NO_2PhOH$) soit les valeurs des affinités protoniques (1635 kJ/mol pour H_2O , 1587 kJ/mol pour $MeOH$, 1470 kJ/mol pour $PhOH$), il apparaît clairement que l'ion méthanolate est plus stable que l'hydroxyle. Une valeur de 15,7 pour l'eau rend donc plus compte de la réactivité de l'eau qu'une valeur de 14. Pour les dérivés soufrés, le sulfure d'hydrogène est par contre plus acide que le méthanethiol.

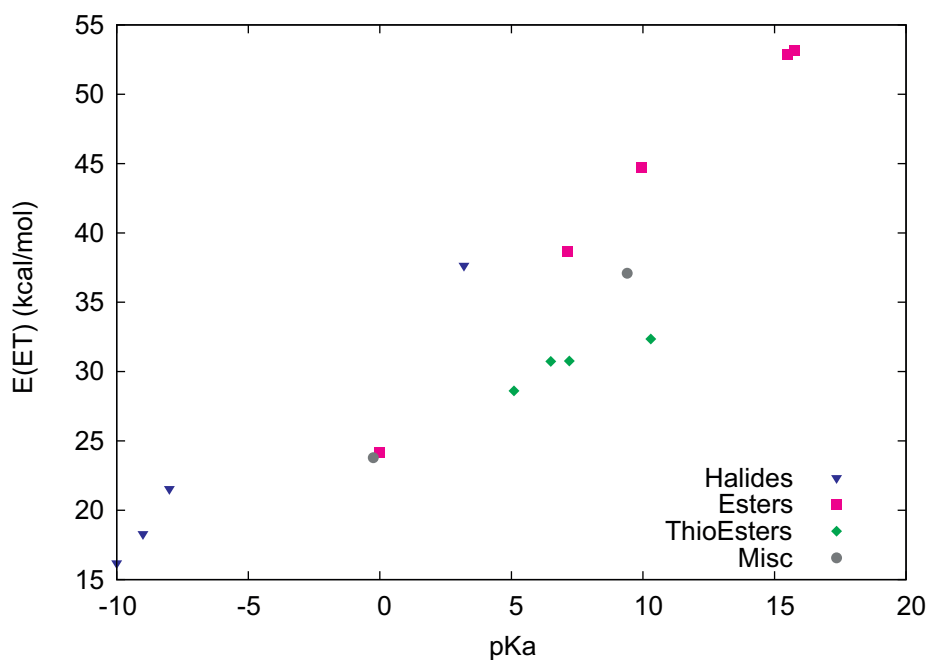


FIGURE 7.15 – Énergies d'activation en fonction du pK_a du groupe partant dans l'eau à 25°C.

	HX-H	MeX-H	PhX-H	4NO ₂ PhX-H
X=O	15,7	15,5	10,0	7,1
X=S	7,2	10,3	6,5	5,1

Tableau 7.12 – Valeurs de pK_a pour quelques alcools et leurs équivalents soufrés dans l'eau à 25°C.

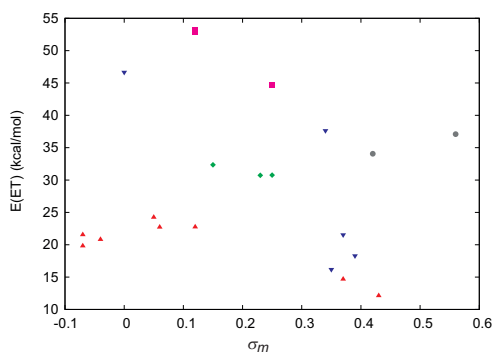
Si on cherche à rationaliser les variations du groupement acyle, le pK_a du groupe partant ne peut plus être utilisé. Nous avons donc cherché une corrélation plus générale entre les énergies d'état de transition et une propriété intrinsèque du réactif (ou du produit) calculée en phase gaz. Plusieurs grandeurs usuelles ont été évaluées mais ne permettent pas d'expliquer nos résultats (voir Figure 7.16 pour les représentations de ces échecs ; dans cette figure, l'éthanal est représenté avec les chlorures d'éthanoyle pour plus de simplicité)^f :

- les constantes de Hammett (soit σ_m , σ_p ou F) ne donnent pas une bonne corrélation (Figures 7.16(a) et 7.16(b)) ;
- des paramètres géométriques (comme la distance carbone-groupe partant) ne décrivent pas non plus les variations (Figure 7.16(c)) ;
- l'énergie du produit n'est pas linéairement liée à l'énergie de l'état de transition (comme dans le modèle de Bell-Evans-Polanyi) (Figure 7.16(d)) ;
- les charges de Mulliken ou NBO du carbone du groupement $C=O$ ne sont pas de bons descripteurs pour les réactions considérées (Figures 7.16(e) et 7.16(f)) ;
- la population AIM du bassin du carbone ne donne pas non plus de corrélation acceptable (Figure 7.16(g)).

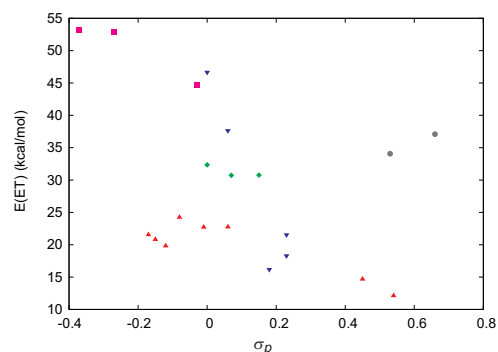
De bonnes corrélations sont cependant obtenues avec la charge NBO de l'oxygène du groupement $C=O$ (voir Figure 7.17), et dans une moindre mesure avec la population AIM du bassin de l'oxygène. De manière plus intéressante, la population du bassin de valence de l'oxygène de l'acyle calculée par la méthode ELF (et qui correspond aux paires libres) permet de bien rationaliser les résultats (voir Figure 7.18). Pour obtenir les résultats ELF nous avons optimisé la géométrie des dérivés d'acide avec la méthode M06-2X/6-311++G(d,p) puis intégré les bassins de la fonction ELF avec une résolution de 10 points/Å. La population ELF évolue peu selon la grille d'intégration : pour le chlorure d'éthanoyle, elle est de 5,04 à 5 points/Å, 5,02 à 10 points/Å et 5,01 à 20 points/Å.

Comme nous l'avons dit, le carbone n'est pas un bon descripteur pour cette réaction : en tant que centre réactif, il est trop proche des substituants. Ses propriétés intrinsèques vont donc fortement évoluer selon qu'il est lié à un soufre ou à un iode par exemple. L'atome d'oxygène s'est par contre révélé être un centre d'étude efficace, puisqu'il est indirectement influencé par les substituants tant du côté du groupe partant que du côté de l'acyle. L'intégration du bassin de valence de l'oxygène du chlorure d'éthanoyle donne une valeur de 5,02 électrons. C'est une valeur moyenne entre une forme purement covalente avec une liaison double $C=O$ (avec quatre électrons) et une forme zwitterionique C^+-O^- (avec six électrons) ; des études avec la méthode "Valence Bond" sur les dérivés d'acyle valident cette double description de la liaison carbone-oxygène [204]. On constate que moins il y a d'électrons dans le bassin de valence de l'oxygène, plus petite est la barrière. Ainsi,

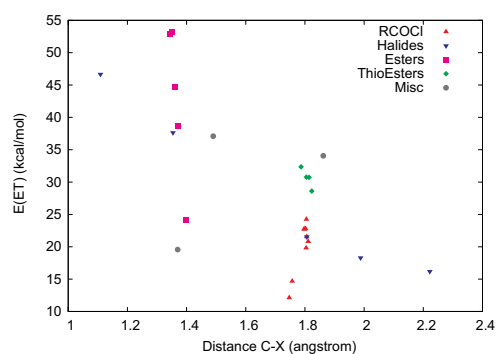
f. Ces grandeurs rationalisent souvent les valeurs pour une famille de variations, mais ne sont pas assez générales pour être utilisées.



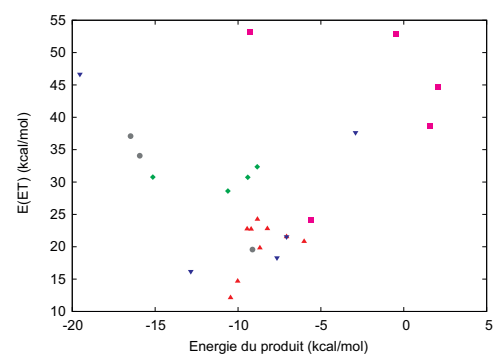
(a) Énergies d'activation en fonction de la constante σ_m .



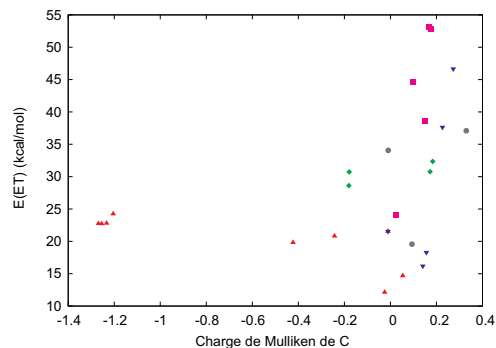
(b) Énergies d'activation en fonction de la constante σ_p .



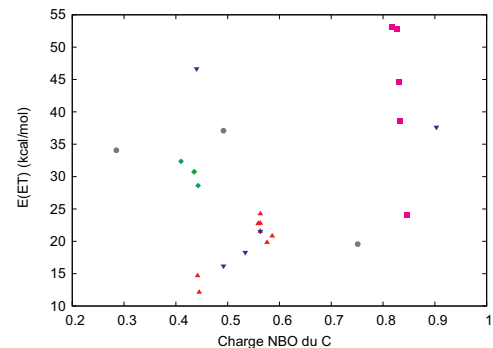
(c) Énergies d'activation en fonction de la distance C-X.



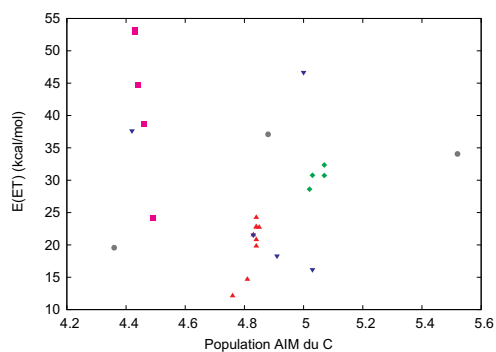
(d) Énergies d'activation en fonction de l'énergie du produit.



(e) Énergies d'activation en fonction de la charge de Mulliken sur le carbone de l'acyle.



(f) Énergies d'activation en fonction de la charge NBO sur le carbone de l'acyle.



(g) Énergies d'activation en fonction de la population AIM du carbone de l'acyle.

FIGURE 7.16 – Tracés de l'énergie d'activation en fonction de plusieurs grandeurs intrinsèques du réactif ou du produit.

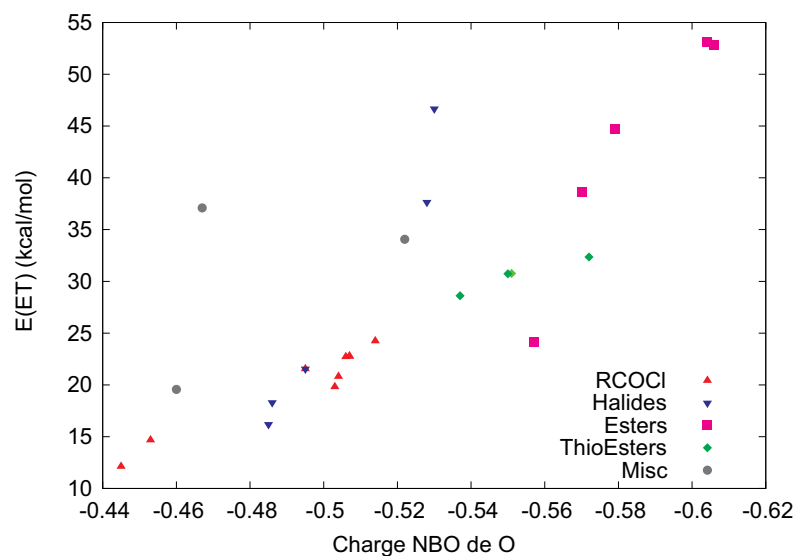
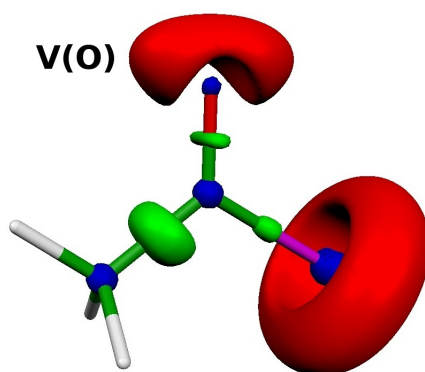
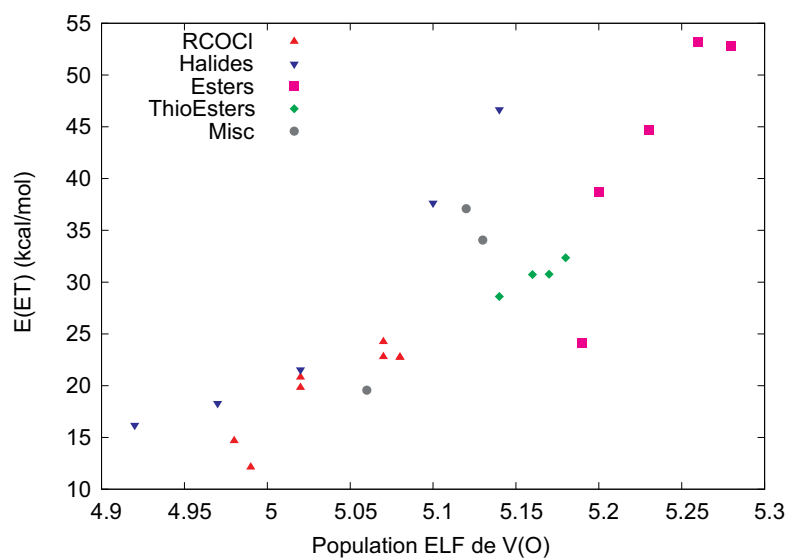


FIGURE 7.17 – Énergies d'activation en fonction de la charge NBO de l'oxygène de l'acyle.



(a) Représentation ELF du chlorure d'éthanoyle.



(b) Énergies d'activation en fonction de la population ELF de l'oxygène de l'acyle.

FIGURE 7.18 – Utilisation de la méthode ELF comme descripteur de réaction chimique.

un groupe électro-attracteur proche de cette liaison abaisse l'énergie d'activation (comme observé avec le chlorure de méthyl oxalyle ou le chlorure de trifluoroacétyle). Dans ce cas, la charge positive du carbone augmente et il devient plus électrophile. Pour contrebalancer cette augmentation, une partie de la densité électronique de l'oxygène se déplace vers le carbone. L'oxygène devient ainsi moins négativement chargé, et sa population ELF diminue.

À propos de l'influence du solvant, une grande valeur de ε_r augmente la séparation de charges dans l'état de transition, et donc facilite le départ du groupe partant. Le solvant peut également avoir une influence sur la charge du carbone ou de l'oxygène du groupement C=O, mais dans une moindre mesure.

7.10 Conclusion

Deux mécanismes sont envisageables lors d'attaques nucléophiles sur les chlorures d'acyle (addition-élimination ou substitution). Nous avons pu montrer que sauf cas particuliers, un seul mécanisme (concerté) est suivi lors de l'utilisation d'isonitriles. L'énergie de l'état de transition est fortement influencée par la constante diélectrique du solvant, et le DMSO semble être le solvant le plus approprié pour cette réaction. Le pK_a du groupe partant, ou de manière plus générale la population des paires libres de l'oxygène (calculée en intégrant le bassin ELF correspondant), sont des descripteurs efficaces pour cette réaction. Un outil de prédiction de nouvelles réactions d'insertion est donc proposé ici.

CHAPITRE 8

MÉCANISME DES RÉACTIONS DE UGI^a

8.1 Introduction

Pour étudier des réactions complexes comme les réactions multicomposants, une procédure systématique et non biaisée est nécessaire. Nous avons commencé notre étude en prenant comme seule certitude le fait que le mécanisme implique la formation de l'intermédiaire imidate (voir Figure 8.1).

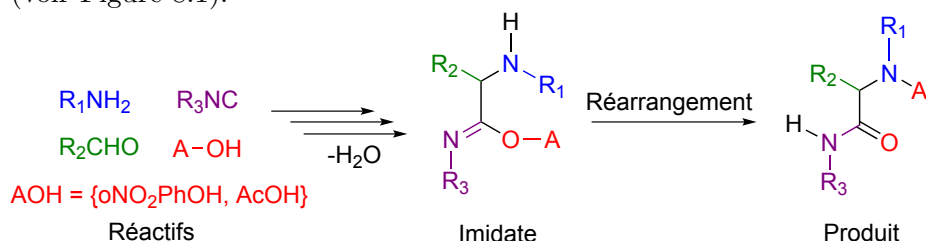
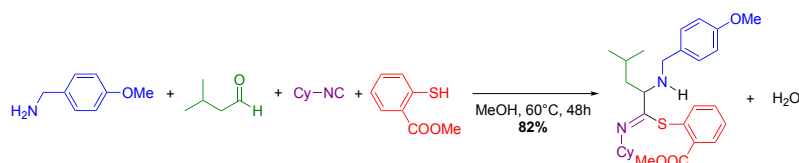


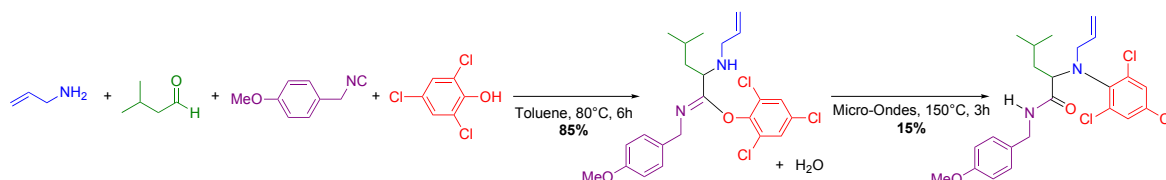
FIGURE 8.1 – Certitudes expérimentales pour l'étude des réactions de Ugi.

En effet, comme nous l'avons évoqué Partie 3.3, dans certains cas particuliers celui-ci peut être isolé (voir Figure 8.2) : soit en utilisant des phénols particuliers (thiophénols ou chlorophénols) pour la réaction de Ugi-Smiles [108], soit en imposant une contrainte géométrique en utilisant un réactif bifonctionnel pour la réaction de Ugi-Mumm [205]. Lors de l'utilisation de chlorophénols, en chauffant trois heures à 150°C aux micro-ondes l'imidate, le produit de couplage Ugi-Smiles peut être obtenu avec des rendements de l'ordre de 15% (voir Figure 8.2(b)). En ajoutant une goutte d'acide chlorhydrique concentré à une solution de l'imidate Ugi-Mumm obtenu à l'aide de l'acide *ortho*-formylbenzoïque, le produit de couplage Ugi-Mumm est obtenu (voir Figure 8.2(c)). L'imidate est donc bien dans les deux cas un intermédiaire réactionnel du mécanisme.

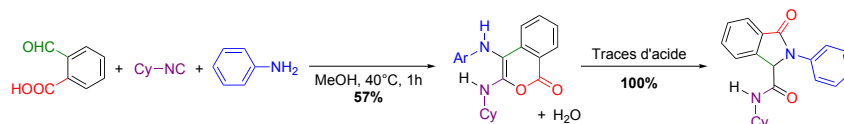
a. Cette étude a été soumise pour publication : Nicolas Chéron, Romain Ramozzi, Laurent El Kaïm, Laurence Grimaud, et Paul Fleurat-Lessard : "Challenging 50 years of established views on Ugi reaction : a theoretical approach", *soumis*.



(a) Obtention de l'intermédiaire imidate grâce à l'utilisation de thiophénols [108].



(b) Obtention de l'intermédiaire imidate grâce à l'utilisation de chlorophénols, suivi du réarrangement de Smiles (résultats non publiés obtenus par Romain Ramozzi).



(c) Obtention de l'intermédiaire imidate grâce à l'utilisation de réactifs bifonctionnels, suivi du réarrangement de Mumm [205].

FIGURE 8.2 – Preuves expérimentales que le mécanisme implique la formation de l'intermédiaire imidate.

8.2 Mécanismes possibles

Malgré les efforts de nombreux groupes, aucune démonstration “chimique” du mécanisme n’a été proposée en 50 ans. Nous avons donc décidé d’oublier temporairement tout sens chimique et d’étudier systématiquement les différentes voies d’accès à l’imide. En notant (A) l’amine, (B) l’aldéhyde, (C) l’isonitrile et (D) l’acide, l’imide peut s’écrire comme une structure (A–B–C–D). Nous avons donc étudié toutes les possibilités de construire une structure (A–B–C–D) à partir des quatres briques isolées (A), (B), (C) et (D). Les six premières consistent en la formation linéaire de la structure :

1. A + B + C + D → A–B + C + D → A–B–C + D → A–B–C–D
2. A + B + C + D → A–B + C + D → A–B + C–D → A–B–C–D
3. A + B + C + D → A + B–C + D → A–B–C + D → A–B–C–D
4. A + B + C + D → A + B–C + D → A + B–C–D → A–B–C–D
5. A + B + C + D → A + B + C–D → A–B + C–D → A–B–C–D
6. A + B + C + D → A + B + C–D → A + B–C–D → A–B–C–D

D’autres possibilités consistent en l’insertion d’une des briques entre deux déjà liées. Même si cela peut sembler étrange d’un point de vue chimique, ces possibilités doivent être considérées afin d’être exhaustif. De plus nous avons vu Chapitre 7 que les isonitriles peuvent s’insérer dans certaines structures [176, 206]. Six autres possibilités s’ajoutent donc aux six précédentes :

7. $A + B + C + D \rightarrow A-B + D + C \rightarrow A-B-D + C \rightarrow A-B-C-D$
8. $A + B + C + D \rightarrow A + B-D + C \rightarrow A-B-D + C \rightarrow A-B-C-D$
9. $A + B + C + D \rightarrow A + C-D + B \rightarrow A-C-D + B \rightarrow A-B-C-D$
10. $A + B + C + D \rightarrow A-C + D + B \rightarrow A-C-D + B \rightarrow A-B-C-D$
11. $A + B + C + D \rightarrow A-D + B + C \rightarrow A-B-D + C \rightarrow A-B-C-D$
12. $A + B + C + D \rightarrow A-D + C + B \rightarrow A-C-D + B \rightarrow A-B-C-D$

Au final, 12 chemins réactionnels peuvent donc être suivis pour la formation de l'imide. Une fois la structure (A-B-C-D) formée, l'imide subira le réarrangement final.

Nous avons ensuite évalué la plausibilité de ces chemins en considérant les intermédiaires impliqués :

- Aucune réaction n'a lieu entre un aldéhyde (B) et un isonitrile (C), à moins qu'un acide ne soit introduit dans le milieu. Dans ce cas, un adduit de Passerini est obtenu (voir Figure 8.3). Lorsqu'une réaction de Ugi est réalisée, une réaction de Passerini pourrait avoir lieu. Cependant ceci n'a jamais été observé, la formation d'une imine étant plus rapide que l'addition de l'isonitrile sur l'aldéhyde. Parmi les 12 voies précédentes, celles impliquant une structure (B-C) (à savoir 3 et 4) peuvent donc être éliminées et n'auront pas à être considérées numériquement.

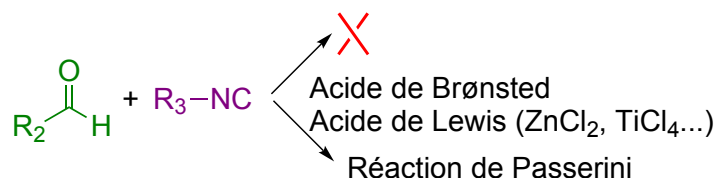


FIGURE 8.3 – Réaction entre un isonitrile et un aldéhyde.

- Lorsqu'un isonitrile (C) et un nitrophénol (D) sont insérés ensemble dans le toluène, aucune réaction n'est observée après 12 heures au reflux (voir Figure 8.4(a)). Nous avons par contre pu observer que si de l'oxyde de cuivre (I) est ajouté, un produit d'insertion est obtenu. Une réaction similaire est peut être observée entre un isonitrile (C) et un acide carboxylique (D) mais essentiellement sous des conditions dures (chauffage aux micro-ondes à 150°C) (voir Figure 8.4(b)). La réaction de Ugi se faisant sans cuivre et à des températures modérées, une structure (C-D) n'aura que peu de chances d'intervenir dans le mécanisme. Les chemins 2, 5, 6 et 9 ne seront donc pas considérés numériquement.
- Un aldéhyde (B) et un acide (D) ne réagissent pas ensemble, aucune structure type (B-D) ne sera donc observée (comme dans le chemin 8).
- Enfin, l'insertion d'un aldéhyde (B) dans une structure (A-D) ou (A-C-D) (comme dans les chemins 10, 11 et 12) n'est pas une hypothèse réaliste.

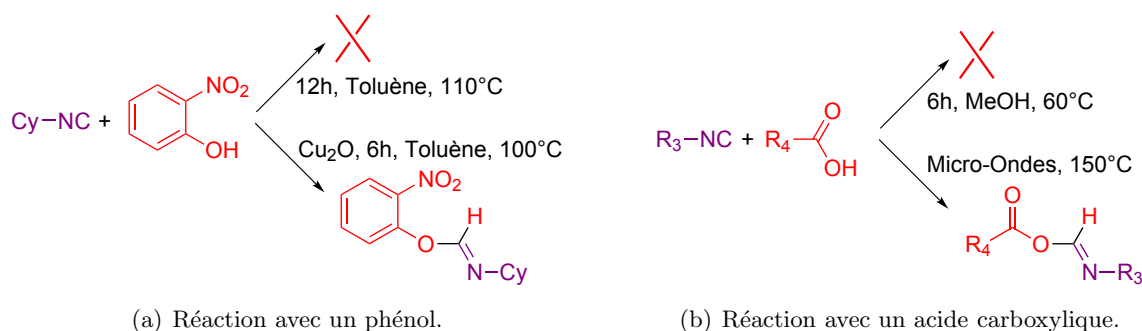


FIGURE 8.4 – Réaction entre un isonitrile et un acide.

Finalement, seuls deux des 12 chemins possibles n'ont pas été éliminés :

1. $A + B + C + D \rightarrow A-B + C + D \rightarrow A-B-C + D \rightarrow A-B-C-D$
7. $A + B + C + D \rightarrow A-B + D + C \rightarrow A-B-D + C \rightarrow A-B-C-D$

Le premier correspond au mécanisme proposé par Ugi (cf Figure 8.5, voie A) : (A) et (B) réagissent ensemble pour former une imine (A-B) ; l'imine réagit ensuite avec (C) pour donner le nitrilium (A-B-C) qui réagit finalement avec (D) pour aboutir à l'imidate, qui évolue selon le réarrangement final. Le deuxième correspond au mécanisme alternatif présenté Figure 8.5, voie B [66,67] : un hémiaminal (A-B-D) est formé, dans lequel l'isonitrile (C) s'insère. Dans les deux cas, une imine est formée en premier ; la formation d'une telle structure a été précédemment décrite dans la littérature [207]. De plus les réactions de Ugi peuvent être aisément faites en partant d'imines préformées [208–210]. Nous avons donc considéré celles-ci comme point de départ de notre étude théorique et nous ne nous sommes pas intéressés à la réaction entre l'amine et l'aldéhyde.

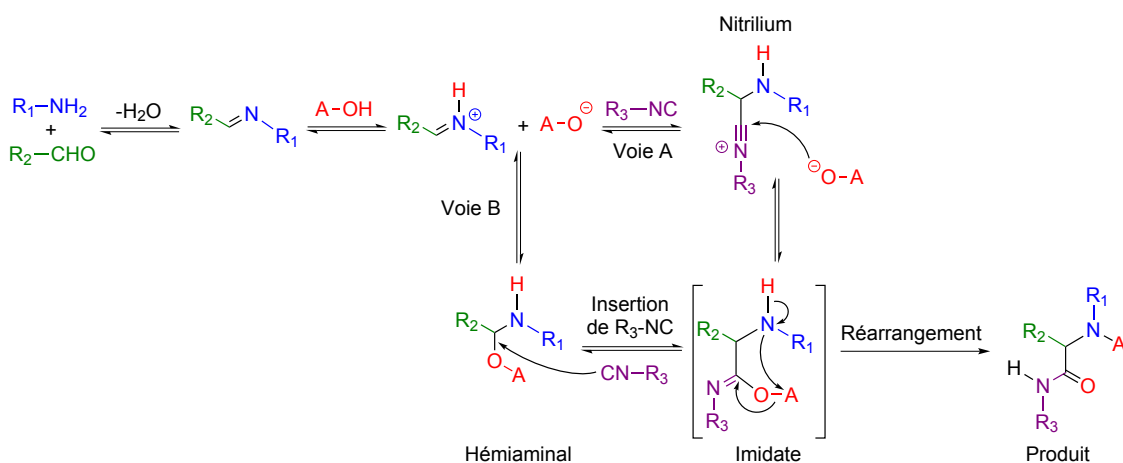


FIGURE 8.5 – Les deux seuls mécanismes possibles pour la réaction de Ugi.

8.3 Profil énergétique de la réaction de Ugi-Smiles

Les calculs ont été menés sur ces deux mécanismes en considérant des groupements méthyles pour R₁, R₂ et R₃. La méthode de la corde utilisée pour localiser les états de transition est une méthode non biaisée, conformément à notre cahier des charges. Dans la mesure où nous étudions une réaction complexe, plusieurs orientations relatives des réactifs ont à chaque fois été considérées pour chaque étape. Dans ce chapitre, les énergies considérées sont les énergies électroniques corrigées par l'énergie de point zéro (ZPE). Elles sont données relativement aux quatre réactifs isolés et sont calculées au niveau M06-2X/6-31+G(d,p) dans un solvant implicite.

Nous avons commencé par étudier le mécanisme du couplage Ugi-Smiles en considérant la réaction entre l'imine, l'isonitrile et l'*ortho*-nitrophénol. L'optimisation de l'état de transition pour l'insertion de l'isonitrile dans l'hémiaminal (voie B) mène à un état de transition proche de celui pour l'addition de l'isonitrile sur l'iminium (voie A). Ceci a été confirmé par des calculs IRC sur le premier : il lie l'imidate au nitrilium et non pas à l'hémiaminal. L'insertion de l'isonitrile dans l'hémiaminal implique donc la fragmentation de celui-ci en iminium et en phénolate, puis l'addition de l'isonitrile. Ainsi, un seul chemin réactionnel peut être considéré comme valide pour la réaction de Ugi-Smiles et toutes les orientations des réactifs ont mené à la même conclusion.

Le profil énergétique de la réaction de Ugi-Smiles dans le méthanol et le toluène est présenté Figure 8.6. Dans les deux solvants, la réaction commence par la formation d'une imine (**2**), stabilisée par liaison hydrogène avec le phénol (**3**). Un complexe pré-réactif (**4**) est formé à l'approche de l'isonitrile. Celui-ci attaque alors l'imine activée pour créer une nouvelle liaison C-C tandis que le proton du phénol est transféré sur l'azote. Cette étape nécessite 15,8 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et mène à une paire d'ions nitrilium/phénolate (**5**) qui évolue facilement vers l'imidate (**6**) avec une barrière de 2,2 kcal.mol⁻¹. Dans le toluène, cette énergie d'activation pour l'attaque de l'isonitrile est de 18,4 kcal.mol⁻¹; l'addition mène directement à l'imidate (**6**), la paire d'ions nitrilium-phénolate n'étant pas stable dans un solvant apolaire. Il est intéressant de noter que dans les deux milieux réactionnels, le transfert de proton entre le phénol et l'imine a lieu avant l'addition de l'isonitrile. Ainsi, la structure (**ET-1**) est mieux décrite comme étant l'addition de l'isonitrile sur un iminium en liaison hydrogène avec un phénolate. L'imidate (**6**) subit ensuite le réarrangement de Smiles pour former une structure spiro (**7**) avec des barrières de 11,7 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et 13,7 kcal.mol⁻¹ dans le toluène. L'intermédiaire spiro s'ouvre ensuite avec des énergies d'activation de 7,3 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et 7,5 kcal.mol⁻¹ dans le toluène (le réarrangement de Smiles sera étudié plus en détails Chapitre 9). En raison de la faible barrière inverse pour la transformation (**7**→**6**), ceci est équivalent à une étape concertée avec des barrières de 16,6 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et 20,5 kcal.mol⁻¹ dans le toluène (voir Annexe C). Au cours de la rupture de la liaison

C-O, le proton de l'ammonium est transféré et l'imidate (**8**) est formé. Une prototropie finale (que nous n'avons pas étudiée) mène au produit (**9**). On présente Figure 8.7 les structures optimisées dans le méthanol des intermédiaires de la réaction de Ugi-Smiles ; les géométries dans le toluène sont proches de celles présentées ici.

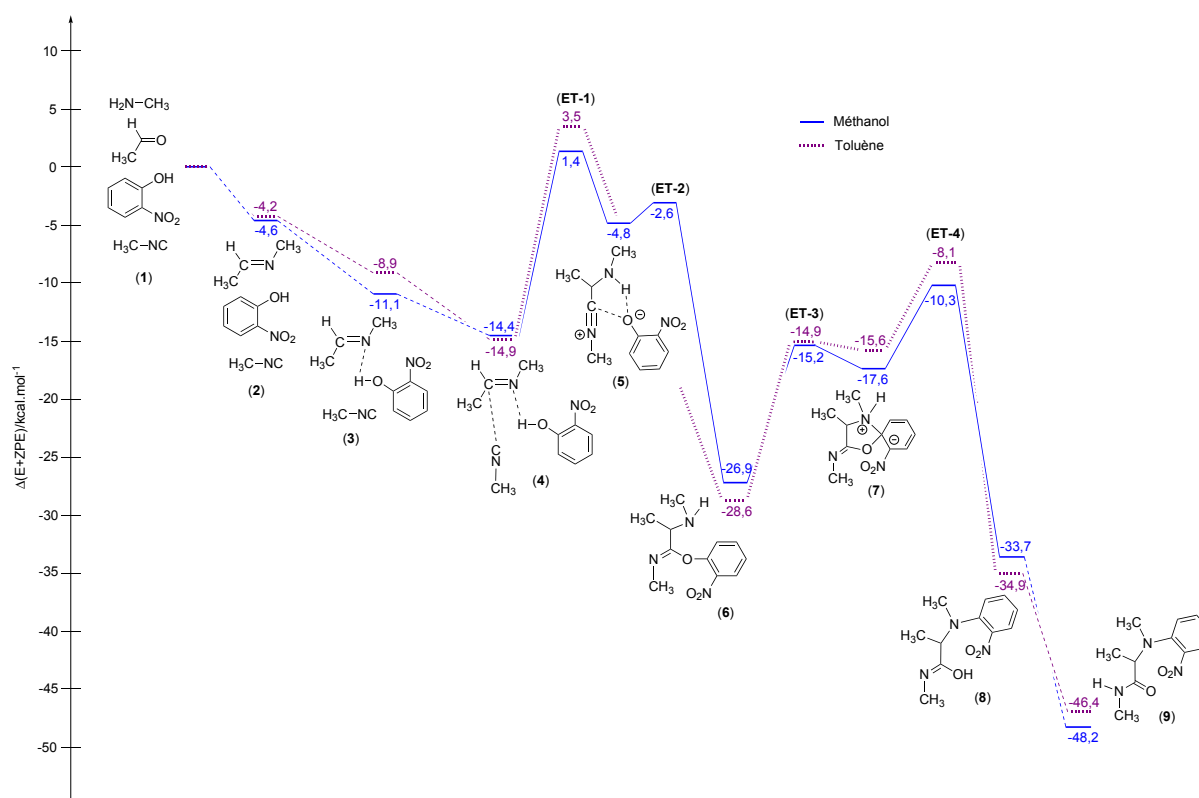


FIGURE 8.6 – Profil énergétique de la réaction de Ugi-Smiles dans le méthanol et le toluène. Pour plus de clarté, la molécule d'eau libérée lors de la formation de l'imine n'est pas représentée.

Le mécanisme proposé par l'équipe de l'ENSTA pour la réaction de Ugi-Smiles l'avait été en accord avec le mécanisme admis pour la réaction de Ugi-Mumm [94]. Nous validons ici l'existence d'une partie des intermédiaires réactionnels proposés (seul l'iminium n'est pas un intermédiaire). Nous montrons cependant que deux étapes sont cinétiquement déterminantes pour la réaction de Ugi-Smiles, avec des valeurs d'énergies d'activation proches : l'addition de l'isonitrile et le réarrangement de Smiles. Ces deux étapes sont fortement exothermiques, et constituent également les forces motrices de la réaction, contrairement à ce qui était proposé initialement. Il est important de noter la non-renversabilité de la formation de l'imidate, contrairement à ce qui était précédemment admis. Ce résultat est de première importance puisque c'est au cours de l'attaque de l'isonitrile que le nouveau centre stéréogène est formé.

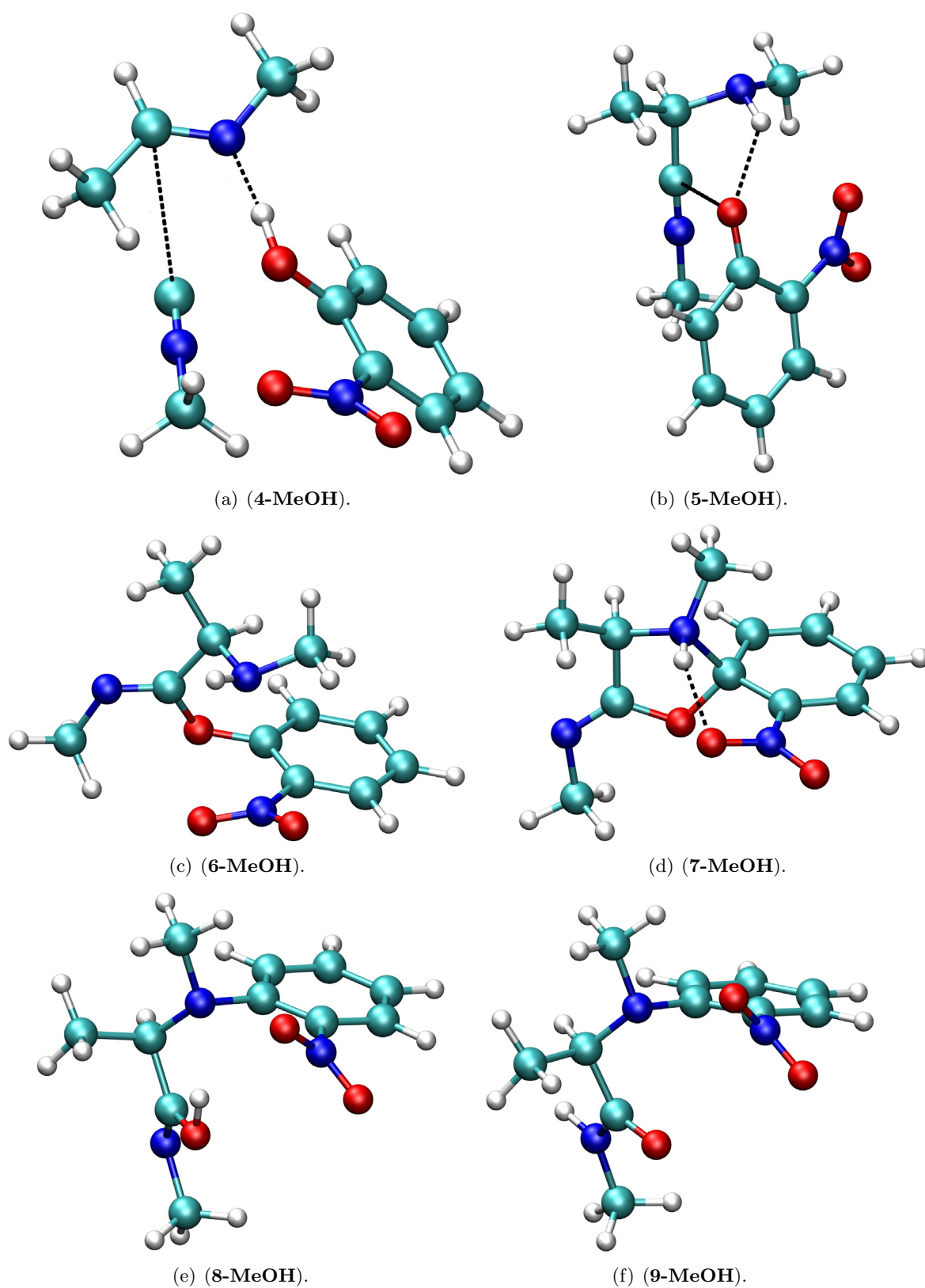


FIGURE 8.7 – Structures optimisées dans le méthanol des intermédiaires de la réaction de Ugi-Smiles, et produit de la réaction. Les géométries dans le toluène sont très proches de celles présentées ici.

Dans le mécanisme proposé par Ugi, l'imine est activée par un transfert de proton. Nous avons ainsi également considéré des mécanismes impliquant iminiums et phénolates. Nous avons tout d'abord calculé l'énergie relative du transfert de proton entre une imine et un phénol pour donner un iminium et un phénolate. Comme les produits sont ioniques, ils ont été solvatés par des molécules explicites de méthanol. Le transfert de proton n'est pas favorable : lorsque la référence est l'aldéhyde, l'amine solvatée par une molécule et le phénol solvaté par trois molécules, le système imine/phénol (solvaté par respectivement une et trois molécules) est à $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport aux réactifs alors que le système iminium/phénolate est à $-0,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Nous avons ensuite considéré différents chemins pour l'addition de l'isonitrile sur l'iminium. Si aucun phénolate n'est pris en compte, l'état de transition pour l'attaque de l'isonitrile est à $16,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le méthanol et à $51,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le toluène (à comparer avec les valeurs énergétiques de **(ET-1)**). Ces structures sont donc trop hautes en énergie pour être réalistes. Si une molécule de méthanol explicite est ajoutée pour former une liaison hydrogène avec l'iminium, l'état de transition est à $18,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$, la référence étant l'amine solvatée par une molécule de méthanol, l'aldéhyde, l'isonitrile et le phénol : ce chemin est également peu probable.

L'imine n'est donc pas activée par un transfert de proton, mais par liaison hydrogène. Le transfert de proton se fait de manière concertée (non synchrone) avec la formation de la liaison C-C. Une telle activation neutre est logique dans le toluène, mais est également le chemin principal dans des solvants polaires protiques comme le méthanol. Des études RMN récentes valident ce processus d'activation des imines [211]. La différence principale entre les deux milieux réactionnels est la paire d'ions nitrilium/phénolate (**5**) qui n'est un intermédiaire que dans le méthanol. Le mécanisme pour la formation de l'imidate n'est donc pas ionique dans le toluène.

8.4 Profil énergétique de la réaction de Ugi-Mumm

Ces résultats nous ont menés à nous intéresser à la réaction de Ugi classique, pour laquelle l'acide acétique a été choisi comme modèle de l'acide. Les résultats trouvés étant proches de ceux de la réaction de Ugi-Smiles, les structures similaires seront notés en ajoutant un prime (') à leurs noms.

De manière similaire au cas précédent, seul un chemin réactionnel sera suivi : la voie B s'est révélée également impliquer une première fragmentation de l'hémiaminal suivi d'une addition de l'isonitrile. Des calculs IRC confirment ce résultat. Dans le toluène, les calculs IRC sur certaines orientations des réactifs sont en accord avec la voie B mais elles sont associées à des barrières supérieures à 30 kcal.mol^{-1} et auront donc une très faible probabilité d'être suivies. Le profil énergétique de la réaction de Ugi-Mumm dans le méthanol et le toluène est présenté Figure 8.8. Jusqu'à la formation de (**6'**), le chemin réactionnel est similaire à celui de la réaction de Ugi-Smiles, et cela dans les deux

solvants. L'énergie d'activation pour l'addition de l'isonitrile est de $19,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le méthanol et de $23,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le toluène ; dans ce dernier solvant, aucune paire d'ions nitrilium/carboxylate (**5'**) n'est observée. La même discussion que précédemment sur la différence de stabilité entre imine et iminium peut être menée, et l'addition sur un iminium nu n'est que peu probable. Ainsi, et contrairement aux prédictions de Ugi, le mécanisme n'implique pas d'intermédiaire iminium dans les deux solvants, et n'est pas ionique dans le toluène. Les structures optimisées des intermédiaires de la réaction de Ugi pour la formation de l'imidate dans le méthanol sont présentées Figure 8.9 ; les géométries dans le toluène sont proches de celles dans le méthanol.

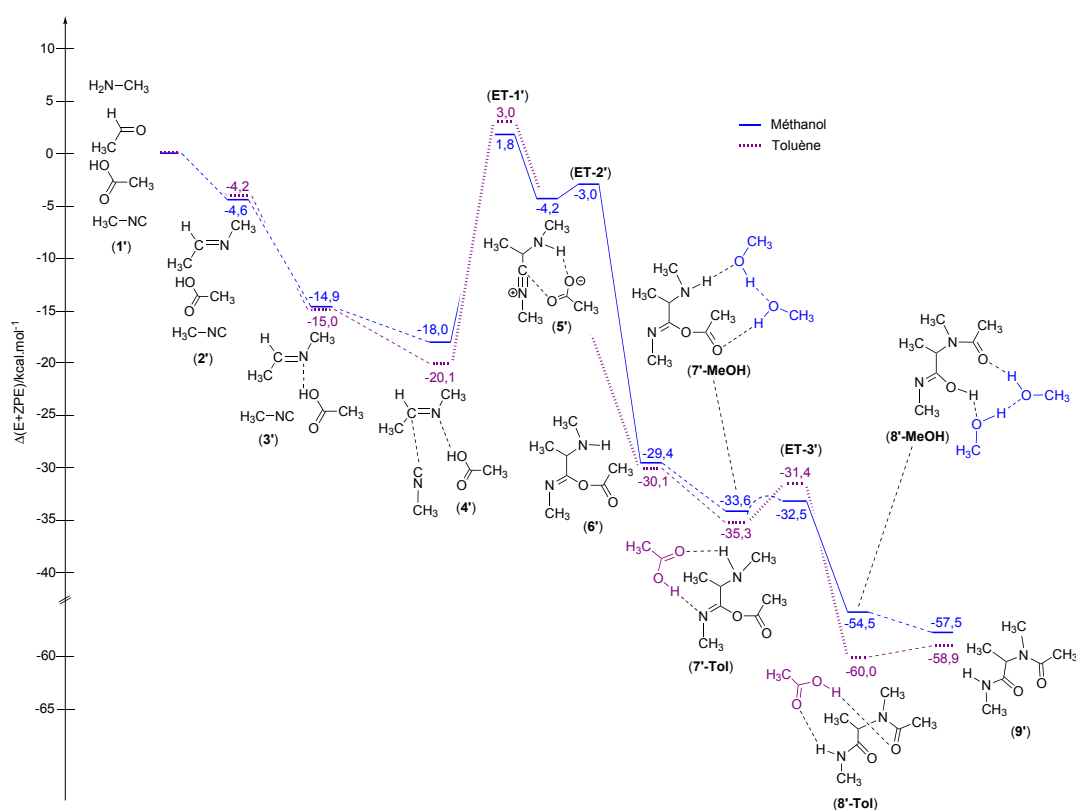


FIGURE 8.8 – Profil énergétique de la réaction de Ugi-Mumm dans le méthanol et le toluène. Pour plus de clarté, la molécule d'eau libérée lors de la formation de l'imine n'est pas représentée. Lorsqu'une molécule d'acide carboxylique supplémentaire est impliquée, sa référence énergétique est celle de la molécule isolée. Quand deux molécules de méthanol sont impliquées, leur référence énergétique est celle d'un dimère de méthanol lié par liaison hydrogène.

Pour passer de l'imidate (**6'**) au produit (**9'**), le système subit le réarrangement de Mumm. Maeda *et coll.* ont démontré que dans la réaction de Passerini (qui a lieu principalement dans des solvants apolaires), une molécule supplémentaire d'acide carboxylique est nécessaire –en tant que quatrième réactif– pour solvater le système et permettre les transferts de protons lors du réarrangement [51]. Une procédure similaire a été utilisée dans le toluène, et nous avons montré que le réarrangement de Mumm a lieu avec une faible

barrière de $3,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (voir Figure 8.8)^b. Les structures optimisées dans le toluène pour le réarrangement de Mumm sont présentées Figure 8.10.

Dans des solvants polaires protiques comme le méthanol, le transfert de proton peut également avoir lieu par l'intermédiaire du solvant ; nous avons donc calculé les deux profils énergétiques. Les deux chemins nécessitent une faible énergie d'activation. Avec l'acide acétique, l'imidate solvaté se situe à $-31,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport aux réactifs et évolue avec une barrière de $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. La solvation par un dimère de méthanol est plus favorable : l'imidate a une énergie relative de $-33,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et le plus haut état de transition pour le réarrangement de Mumm a une énergie de $-32,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. L'évolution complète (**7'-MeOH** → **8'-MeOH**) est décrite Figure 8.11. Le transfert d'acyle a lieu selon un mécanisme type addition-élimination : le doublet de l'azote attaque le carbone de l'ester pour donner un intermédiaire cyclique (**10'**) qui évolue en (**11'**) après un transfert de proton. Les deux barrières sont particulièrement faibles ($0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ chacune) et peuvent sembler n'être que des artefacts de calculs. Nous verrons qu'il n'en est rien, la prise en compte de l'entropie augmentant ces barrières (voir Chapitre 8.5). La solvation de (**11'**) évolue pour donner (**12'**) qui s'ouvre en (**8'-MeOH**) avec une barrière de $9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, le transfert de proton et l'inversion de l'amine ayant lieu pendant l'ouverture. Une prototropie finale permet de donner le produit (**9'**). Figure 8.12 sont présentées les structures optimisées dans le méthanol pour le réarrangement de Mumm. Des ponts de méthanol plus longs ont été considérés mais sont trop flexibles et donc moins favorables tandis que l'utilisation d'une seule molécule pour le transfert impose une contrainte trop importante. Nous avons également étudié d'autres connections possibles entre les atomes d'azote et d'oxygène pour transférer le proton, mais celle représentée Figure 8.11 est la plus favorable. Dans la réaction de Passerini, le réarrangement de Mumm a lieu entre deux atomes d'oxygène : au premier ordre, ce processus sera donc athermique (Maeda *et coll.* trouvent une réaction exothermique de $1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ avec une barrière de $38,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Dans la réaction de Ugi, le réarrangement a lieu entre un atome d'oxygène et un atome d'azote et permet la formation d'un amide : cette étape sera donc fortement exothermique (environ 30 kcal.mol^{-1}) avec une barrière d'activation abaissée.

Ces résultats permettent de montrer que le réarrangement de Mumm peut se faire facilement dans des conditions acides et passe par de très faibles barrières. Dans la réaction de Ugi, l'addition de l'isonitrile se révèle donc être la seule étape cinétiquement déterminante, et une différence d'énergie d'activation de $3,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ entre le méthanol et le toluène permet d'expliquer la meilleure efficacité de la réaction dans les solvants protiques. Tout comme pour la réaction de Ugi-Smiles, la différence principale entre les deux solvants réside dans la paire d'ions nitrilium/carboxylate qui n'est stable que dans le méthanol. La formation de l'imidate et le réarrangement de Mumm sont fortement exothermiques et

b. L'étude du réarrangement de Mumm a été menée en collaboration avec Romain Ramozzi.

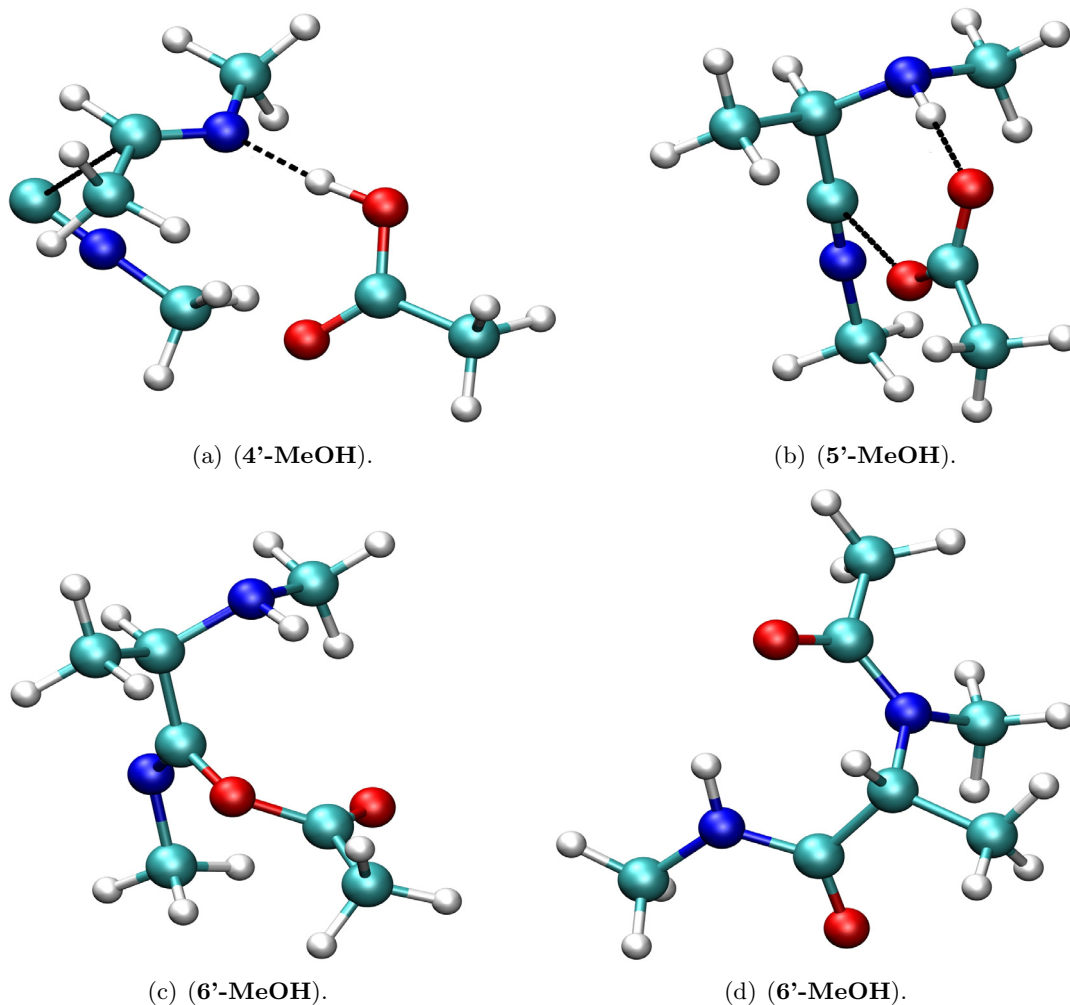


FIGURE 8.9 – Structures optimisées dans le méthanol des intermédiaires pour la formation de l'imidate de la réaction de Ugi-Mumm, et produit de la réaction.

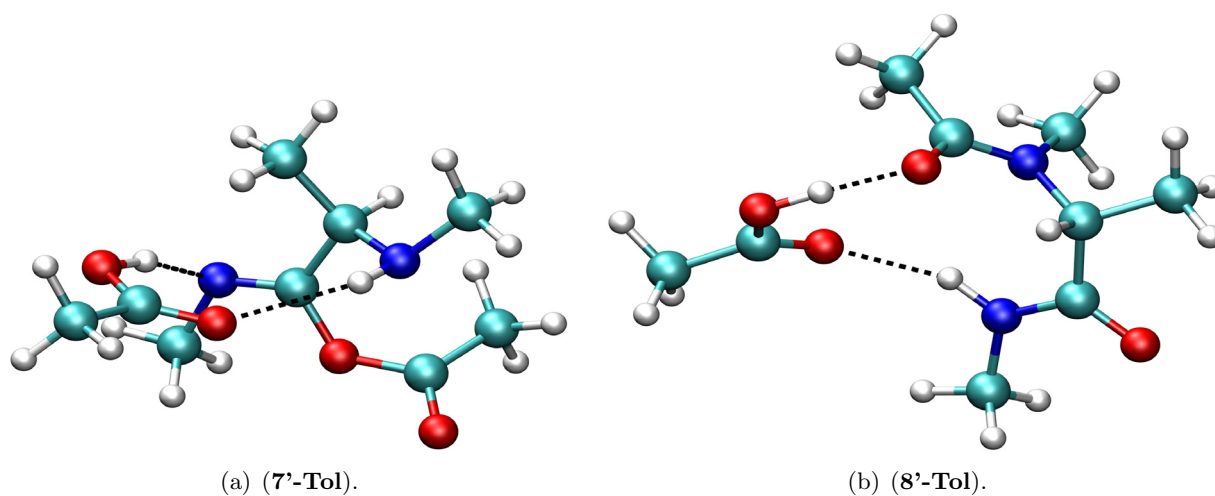


FIGURE 8.10 – Structures optimisées dans le méthanol des intermédiaires pour le réarrangement de Mumm dans le toluène.

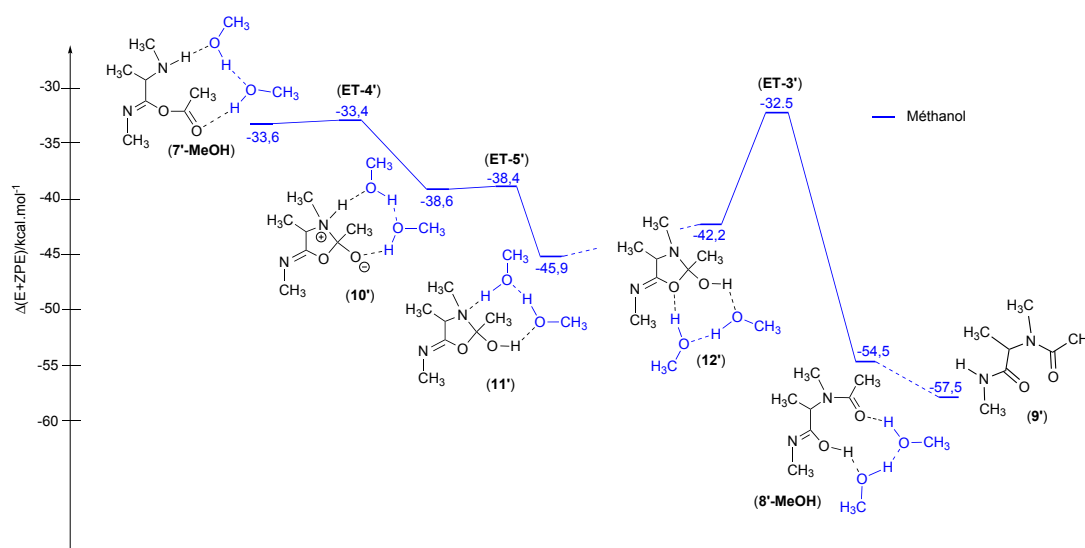


FIGURE 8.11 – Profil énergétique du réarrangement de Mumm dans le méthanol avec solvation explicite par deux molécules de solvant. La référence énergétique est la somme des quatre réactifs et d'un dimère de méthanol lié par liaison hydrogène pris séparément.

constituent les forces motrices de la réaction, alors que seul le réarrangement était initialement supposé l'être. La réaction de Ugi ne peut donc plus être considérée comme une suite d'équilibres déplacés par une étape finale non-renversible.

8.5 Effets de l'entropie

Au cours des réactions de Ugi, le système passe de quatre molécules à deux. Une telle modification peut avoir des effets importants sur l'entropie et donc sur l'enthalpie libre. Les profils d'enthalpie libre pour les réactions de Ugi-Smiles et de Ugi-Mumm sont donnés ci-dessous (voir Figure 8.13 et Figure 8.14). Le début du profil énergétique est dans les deux cas au-dessus des réactifs mais ceci n'est pas problématique vu que les réactions sont fortement exergoniques et que les réactions ont lieu en phase liquide [212,213] : d'une part l'énergie libérée par un quadruplet de molécules réactives pourra être utilisée pour activer la réaction d'un autre quadruplet, d'autre part le solvant peut activer la réaction par le biais de chocs par exemple. Le profil d'enthalpie libre pour le réarrangement de Mumm est donné Figure 8.15.

On peut également noter que dans le cas de la réaction de Ugi-Smiles, de (4) à (9), les variations d'enthalpie libre sont presque les mêmes que celles de l'énergie électronique (corrigée de l'énergie de point zéro), avec un décalage d'environ 27 kcal.mol^{-1} entre les deux : après (4), seules des réactions intermoléculaires ont lieu, et donc les variations sont très proches. Nous présentons Tableau 8.1 et Tableau 8.2 les énergies des états stationnaires (respectivement dans le méthanol et dans le toluène) du chemin réactionnel en prenant comme référence énergétique (4). On n'observe que de faibles différences. Les profils donnés

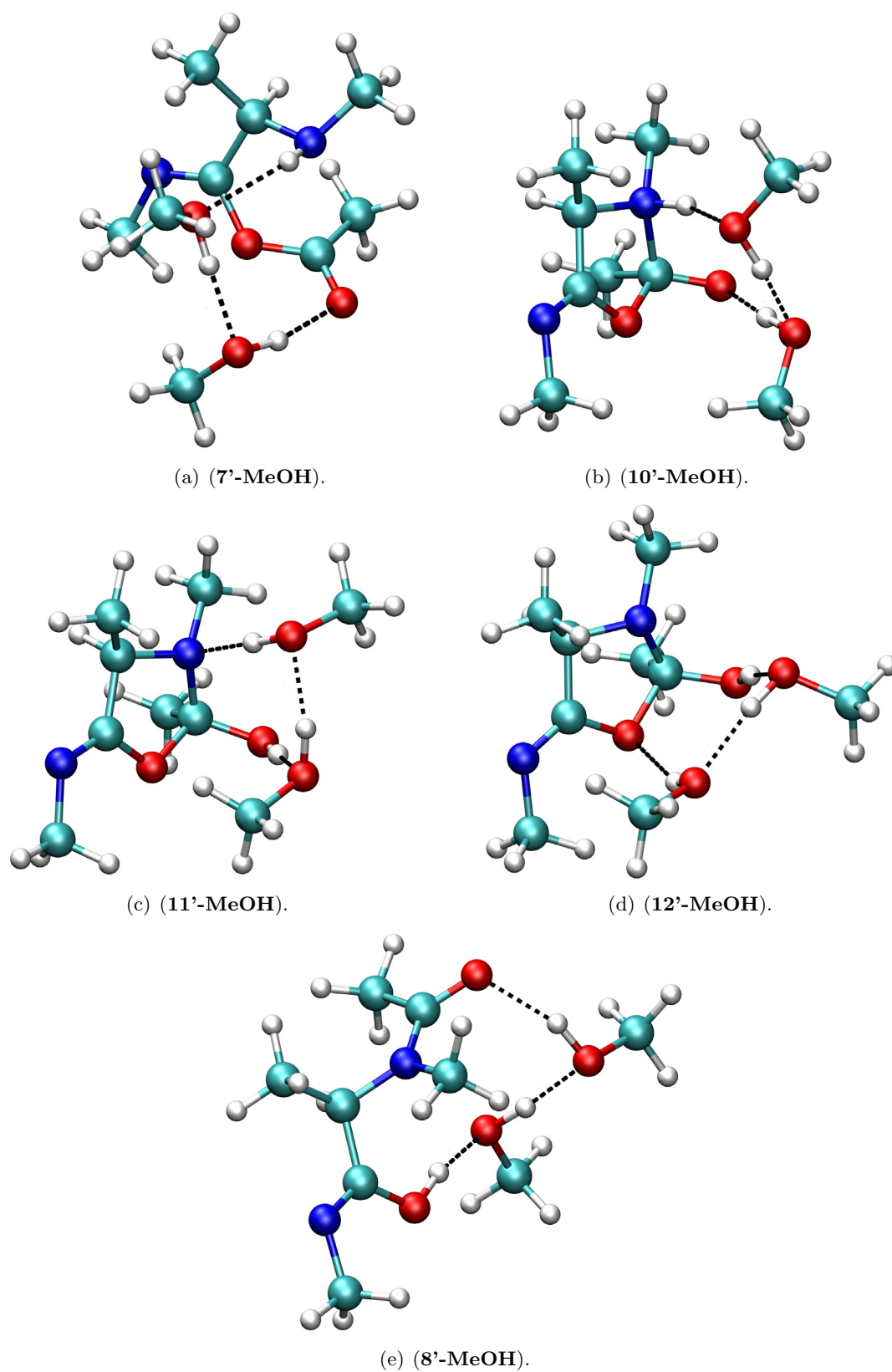


FIGURE 8.12 – Structures optimisées dans le méthanol des intermédiaires jusqu'à la formation de l'imide de la réaction de Ugi-Mumm.

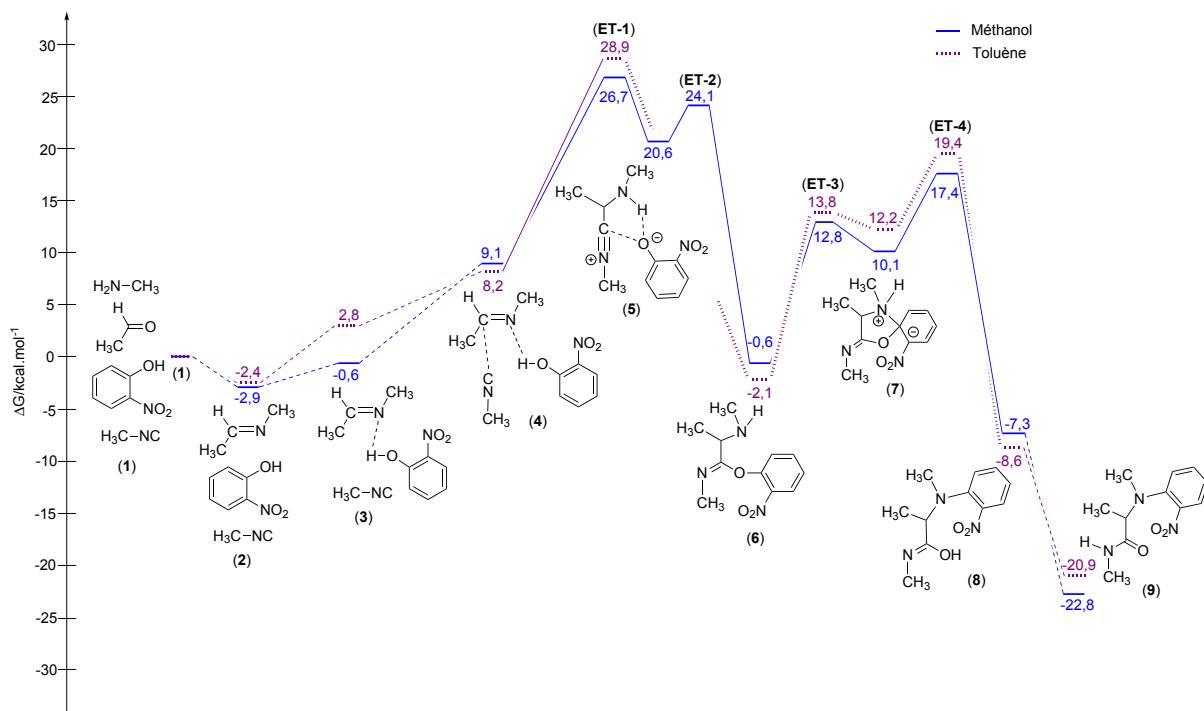


FIGURE 8.13 – Profil d'enthalpie libre (à 298 K et 1 atm) de la réaction de Ugi-Smiles dans le méthanol et le toluène.

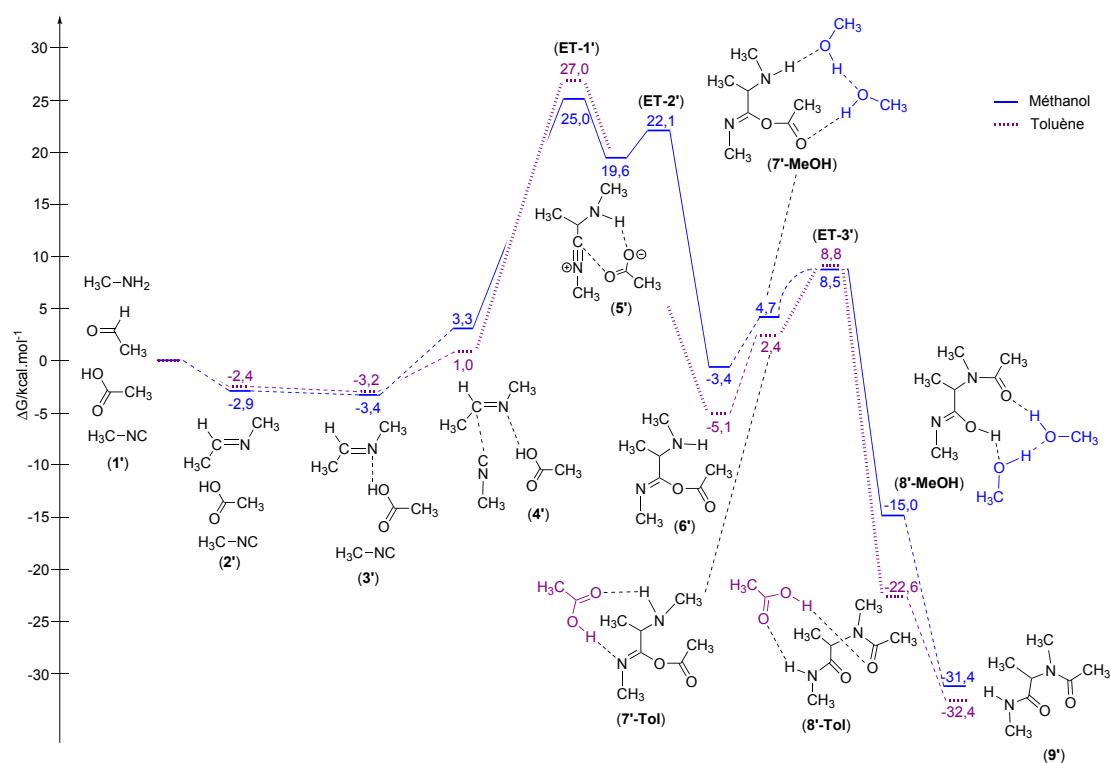


FIGURE 8.14 – Profil d'enthalpie libre (à 298 K et 1 atm) de la réaction de Ugi-Mumm dans le méthanol et le toluène.

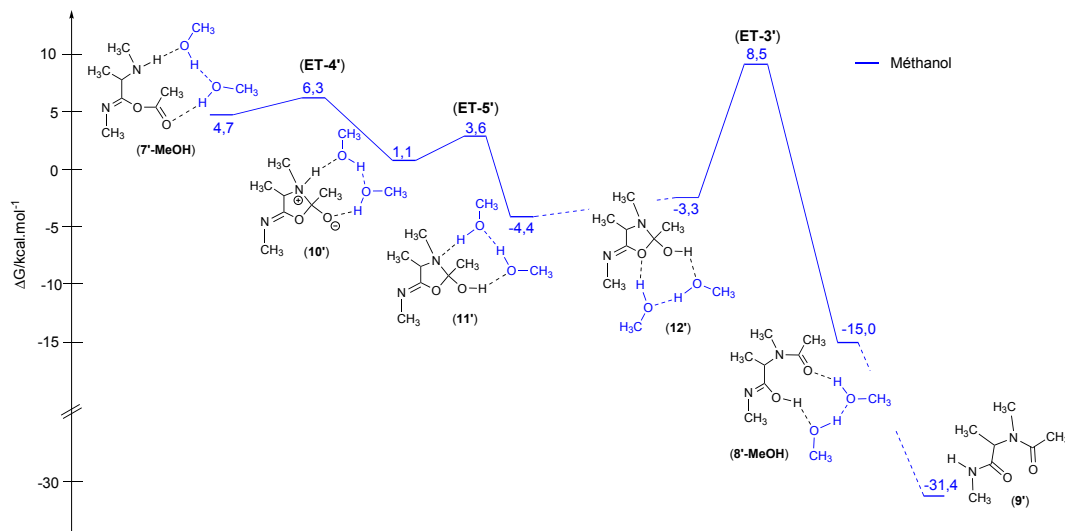


FIGURE 8.15 – Profil d'enthalpie libre (à 298 K et 1 atm) du réarrangement de Mumm dans le méthanol avec solvation explicite par deux molécules de solvant. La référence énergétique est la somme des quatre réactifs et d'un dimère de méthanol lié par liaison hydrogène pris séparément.

en énergies électroniques corrigées donnent donc une bonne idée du mécanisme et la prise en compte de l'entropie ne change pas les résultats précédents.

	(4)	(ET-1)	(5)	(ET-2)	(6)	(ET-3)	(7)	(ET-4)	(8)	(9)
E+ZPE	0,0	15,7	9,6	11,8	-12,5	-0,9	-3,2	4,1	-19,3	-33,8
G	0,0	17,6	11,5	15,0	-9,7	3,7	1,0	8,3	-16,4	-31,9

Tableau 8.1 – Comparaison des énergies électroniques (corrigées de l'énergie de point zéro) et de l'enthalpie libre pour la réaction de Ugi-Smiles dans le méthanol en prenant (4) comme référence.

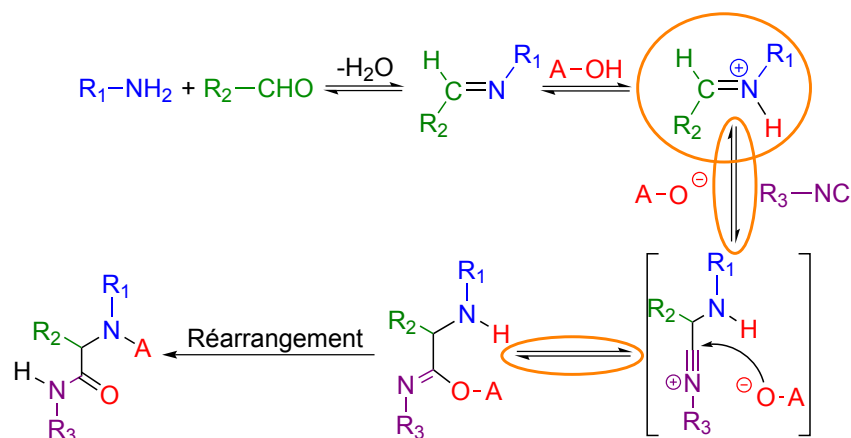
	(4)	(ET-1)	(6)	(ET-3)	(7)	(ET-4)	(8)	(9)
E+ZPE	0,0	18,4	-13,7	0,0	-0,7	6,8	-20,0	-31,5
G	0,0	20,7	-10,3	5,6	4,0	11,1	-16,8	-29,1

Tableau 8.2 – Comparaison des énergies électroniques (corrigées de l'énergie de point zéro) et de l'enthalpie libre pour la réaction de Ugi-Smiles dans le toluène en prenant (4) comme référence.

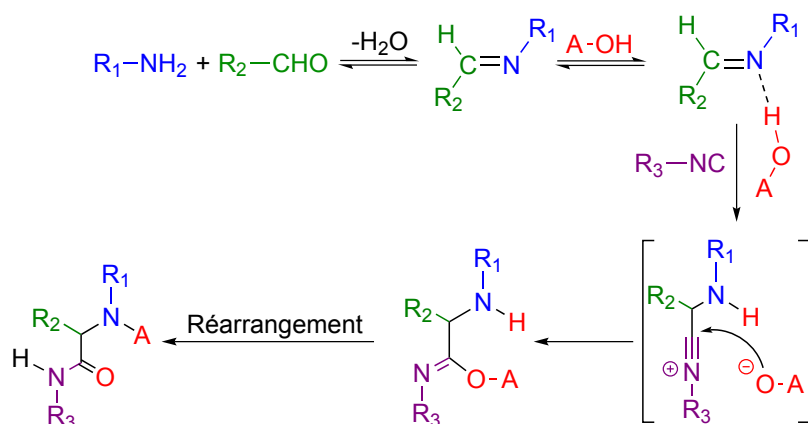
8.6 Conclusion

Grâce à une approche originale mêlant théorie et expérience, nous avons donc pu élucider le mécanisme des réactions de Ugi. Le mécanisme proposé par Ugi vers 1960 et communément admis depuis a pu être conforté (voir Figure 8.16(a)), la plupart des intermédiaires réactionnels proposés étant effectivement formés. En ce qui concerne l'imi-

nium, il semble que ce soit l'imine qui est activée par liaison hydrogène avec l'acide et que le transfert de proton se fasse de manière concertée avec l'attaque de l'isonitrile. Toutefois, cette étude a permis d'invalider l'hypothèse d'une suite de réactions équilibrées : les étapes cinétiquement déterminantes ont été identifiées, ainsi que les forces motrices des réactions de Ugi, et la formation du nitrilium ne peut pas être considérée comme renversible. Une telle conclusion permet de démontrer que des réactions de Ugi énantiosélectives sont envisageables. En effet, le centre stéréogène est créé au moment de la formation du nitrilium ; si cette étape est renversible, il sera difficile de contrôler la configuration du carbone asymétrique formé : on obtiendra au final un mélange racémique. Comme cette étape de formation du nitrilium n'est pas équilibrée, si on arrive à former préférentiellement un énantiomère, la configuration du centre stéréogène n'évoluera pas. Nous avons également pu vérifier que le réarrangement final est bien une force motrice de la réaction, aussi bien pour la réaction de Ugi-Mumm que pour celle de Ugi-Smiles. Dans le cas où l'acide est un phénol, le réarrangement de Smiles est également cinétiquement déterminant. Au final, nous recommandons l'écriture présentée Figure 8.16(b) pour le mécanisme des réactions de Ugi.



(a) Mécanisme anciennement admis pour les réactions de Ugi. Les parties entourées en bleu clair sont erronées.



(b) Mécanisme correct des réactions de Ugi.

FIGURE 8.16 – Mécanisme des réactions de Ugi.

CHAPITRE 9

INFLUENCE DES LIAISONS HYDROGÈNES SUR LES S_NAr^a

9.1 Introduction

Les substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) sont le remplacement d'un groupe-ment lié à un système aromatique par un nucléophile. Ce sont des réactions très largement utilisées en chimie organique. Ainsi, la lévofloxacine est une fluoroquinone vendue sous le nom de Tavanic© par Sanofi-Aventis ; une de ses voies de synthèse implique trois S_NAr successives (voir Figure 9.1) [187]. Il est de plus prouvé que certaines enzymes impliquent de telles réactions [214,215].

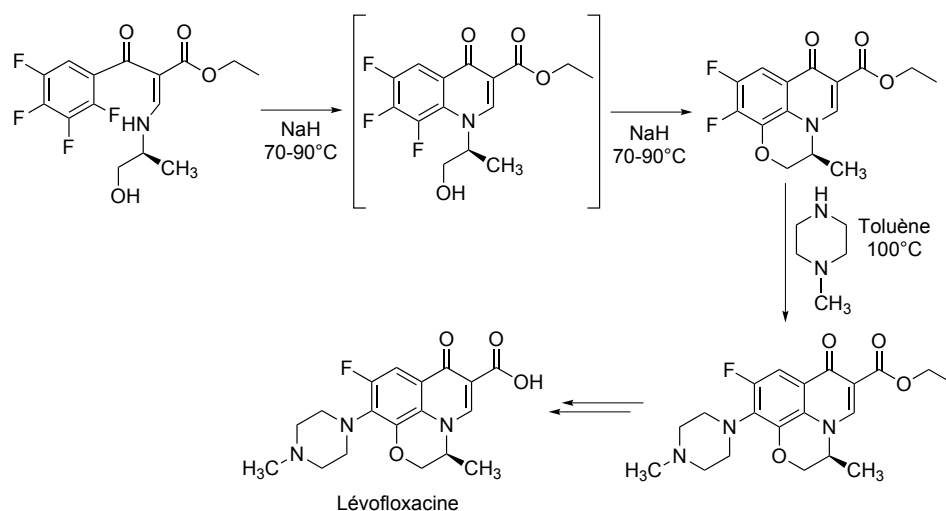


FIGURE 9.1 – Fin de la synthèse de la lévofloxacine impliquant trois S_NAr successives [187].

a. Cette étude a donnée lieu à deux publications : A) Nicolas Chéron, Laurent El Kaïm, Laurence Grimaud, et Paul Fleurat-Lessard : “Evidences for the Key-Role of Hydrogen Bonds in S_NAr ”, *Chem. Eur. J.*, **2011**, Vol. 17, pages 14929-14934 ; B) Nicolas Chéron, Denis Jacquemin, et Paul Fleurat-Lessard : “A qualitative failure of B3LYP for a textbook organic reaction”, *soumis*.

En 1902, Meisenheimer a décrit l'existence d'un intermédiaire dans les S_NAr , désormais communément appelé "adduit σ " (voir Figure 9.2) [216]. Les S_NAr nécessitent en général un groupement électro-attracteur (typiquement un nitro). Bien qu'il ait longtemps été supposé que le mécanisme impliquait obligatoirement la formation de l'adduit σ [99], il est désormais démontré que le mécanisme peut être concerté [217–219].

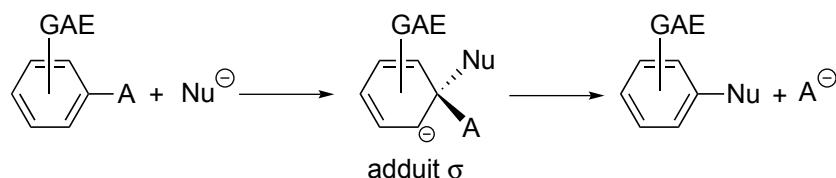
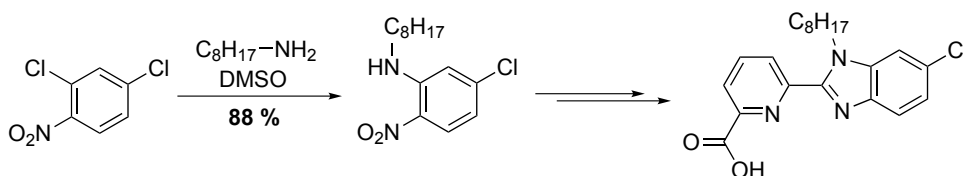


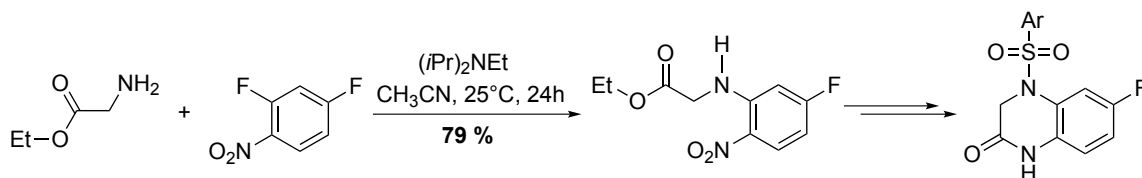
FIGURE 9.2 – Représentation d'une S_NAr (GAE = Groupe Attracteur d'Électrons).

9.2 Résultats expérimentaux

Outre les résultats obtenus dans le cadre de la réaction de Ugi-Smiles qui sont rappelés Tableau 9.1 (voir Chapitre 3.2), de nombreux résultats expérimentaux sur les S_NAr restent inexpliqués. En effet, il est désormais admis que les *ortho*-halogénonitrobenzènes réagissent plus rapidement avec les amines que les *para*-halogénonitrobenzènes [99, 220–224]. C'est certainement la même raison sous-jacente qui mène à la substitution préférentielle en *ortho* lors de S_NAr d'une amine sur les 2,4-dihalogénonitrobenzènes [99, 225–230]. Cette sélectivité est utilisée en synthèse, que ce soit pour des ligands pour des chromophores (voir Figure 9.3(a)) [231] ou pour des inhibiteurs divers (voir Figure 9.3(b)) [232, 233].



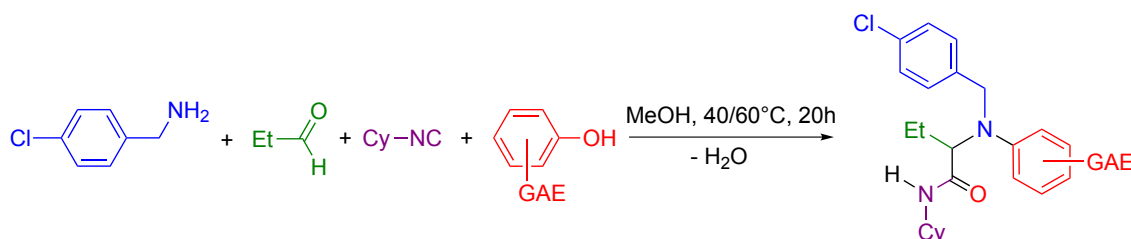
(a) Synthèse d'un précurseur pour la synthèse de chromophores [231].



(b) Synthèse d'une quinoxalinone [233].

FIGURE 9.3 – Utilisation de la substitution d'une amine sur les 2,4-dihalogénonitrobenzènes en synthèse.

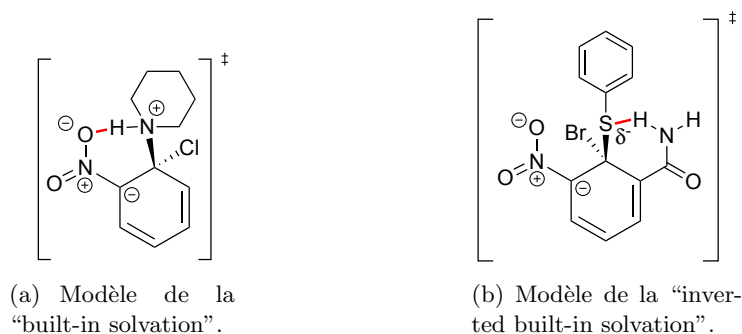
En considérant les effets de solvants sur des *ratio* cinétiques *ortho:para*, Bunnett *et coll.* ont tenté d'expliquer ces observations avec le concept de la "built-in solvation" (voir



Phénol	Rdt (%)	Phénol	Rdt (%)
(1)	74%	(2)	72%
(3)	96%	(4)	—
(5)	98%	(6)	62%
(7)	—	(8)	—
(9)	88%	(10)	58%

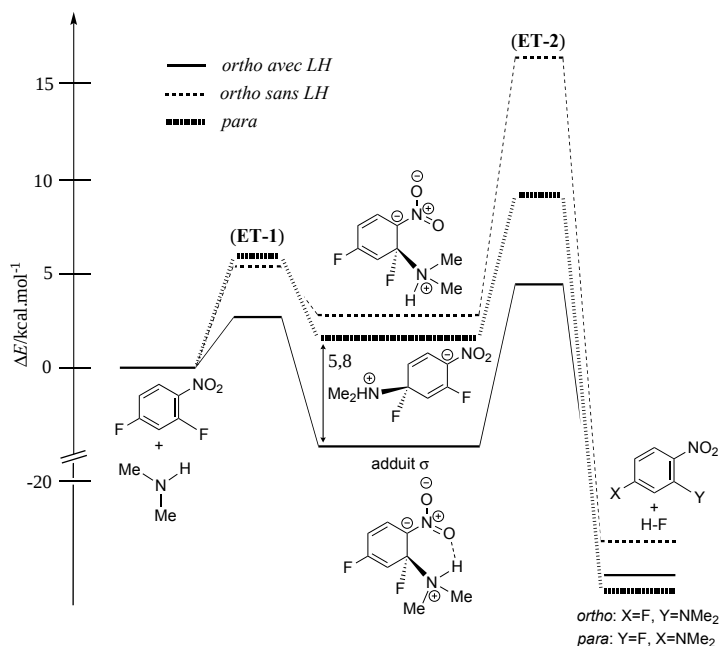
Tableau 9.1 – Rappels des résultats expérimentaux obtenus lors de variations du phénol dans la réaction de Ugi-Smiles. Les rendements proviennent de la Ref. [103]. Rdt = rendement.

Figure 9.4(a)) [224], dans laquelle la stabilisation d'une structure se fait grâce à une solvation intramoléculaire. Ils n'ont cependant pas déterminé si la cause de ces effets était une interaction électrostatique ou une liaison hydrogène. Bernasconi [234, 235] et Bishop [220] favorisent la liaison hydrogène alors que Hawthorne, en se basant sur des marquages isotopiques, rejette cette hypothèse [221]. Arnone *et coll.* sont également en faveur d'une liaison hydrogène; en étudiant la réaction entre un nucléophile (le thiophénolate) et le 1-chloro-6-carboxamido-2-nitrobenzène, ils ont étendu ce concept avec celui de "inverted built-in solvation" où l'accepteur de liaison hydrogène est le nucléophile et le donneur est le substrat par le biais du groupement amido (voir Figure 9.4(b)) [236]. L'analyse des effets de solvants, ainsi que des études cinétiques récentes, tendent également à être en faveur d'une stabilisation par liaison hydrogène sans pouvoir rigoureusement le démontrer [237–241]. Nous allons tâcher ici d'apporter une réponse précise à ces observations.

FIGURE 9.4 – Modèles de solvation intramoléculaire dans les S_NAr .

9.3 Réactions intermoléculaires

Les calculs ont été menés au niveau M06-2X/6-31+G(d,p) dans le méthanol décrit par un PCM, en commençant par l'attaque de la diméthylamine sur les 2,4-dihalogénonitrobenzènes. Selon l'orientation relative des réactifs, deux chemins sont possibles pour l'attaque en *ortho* : un avec liaison hydrogène entre l'amine et le nitro, et un sans liaison hydrogène. Les profils énergétiques pour ces deux substitutions, ainsi que pour la réaction en *para*, sur le 2,4-difluoronitrobenzène sont présentés Figure 9.5, les énergies étant données Tableau 9.2.

FIGURE 9.5 – Profils énergétiques des S_NAr entre la diméthylamine et le 2,4-difluoronitrobenzène. La référence énergétique correspond à la somme des énergies des réactifs calculées séparément.

Dans les trois cas, la réaction se fait en deux étapes. Lorsque la liaison hydrogène peut se faire, l'adduit σ est stabilisé d'environ 6 kcal.mol⁻¹. On représente Figure 9.6 les structures des intermédiaires, ainsi que les bassins d'interactions non-covalentes calculés avec

	(ET-1)	Adduit σ	(ET-2)	Produit
<i>Ortho</i> avec LH	2,6	-4,0	4,2	-24,9
<i>Ortho</i> sans LH	5,3	2,5	16,6	-23,2
<i>Para</i>	6,2	1,9	9,6	-25,7

Tableau 9.2 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) des états de transition, intermédiaires réactionnels et produits pour la réaction entre la diméthylamine et le 2,4-difluoronitrobenzène dans le méthanol. La référence énergétique correspond à la somme des énergies des réactifs calculées séparément.

la méthode NCIPLOT. Pour l'attaque en *ortho* avec liaison hydrogène, on voit clairement un bassin stabilisant en bleu alors que pour le cas sans liaison hydrogène, on voit un grand bassin vert dû à la gêne stérique entre le nitro et les méthyles de l'amine. Cette gêne stérique est d'ailleurs la cause de la forte différence énergétique pour le départ de l'halogène entre les deux structures (**ET-2**) sans liaison hydrogène. Au cours de la réaction, la distance entre l'azote de l'amine et le carbone du phényle diminue (elle vaut 1,95 Å dans (**ET-1**), 1,61 Å dans l'adduit, 1,50 Å dans (**ET-2**) et enfin 1,44 Å dans le produit) et donc la répulsion stérique entre groupements augmente. Ainsi, la différence énergétique entre les deux structures de l'attaque en *ortho* avec et sans liaison hydrogène augmente au cours de la réaction.

Pour ce qui est de l'attaque sur le 2,4-dichloronitrobenzène, le mécanisme est concerté, avec un unique état de transition d'énergie relative 6,6, 10,2 et 11,2 kcal.mol⁻¹ respectivement pour les attaques en *ortho* avec liaison hydrogène, *ortho* sans liaison hydrogène et *para* ; les énergies des produits sont respectivement de -29,1, -28,1, -29,9 kcal.mol⁻¹. C'est donc une liaison hydrogène qui a un effet stabilisant sur les intermédiaires et les états de transitions des S_NAr.

Des résultats similaires sont observés lors de l'attaque de la méthylamine sur les mêmes systèmes. Dans le méthanol décrit par un PCM, les approches en *ortho* et en *para* se font en deux étapes : l'intermédiaire en *ortho* est plus stable que celui en *para* de 5,3 kcal.mol⁻¹ en raison de la liaison hydrogène entre l'amine et le groupement nitro (voir Figure 9.7 et Tableau 9.3). L'addition de la méthylamine sur le 2,4-dichloronitrobenzène se fait tout le temps de manière concertée. Les énergies des états de transition sont respectivement de 11,3 et 15,1 kcal.mol⁻¹ pour les substitutions en *ortho* et en *para* dans le méthanol pour des produits à -30,2 et -27,1 kcal.mol⁻¹ : la liaison hydrogène a bien un effet stabilisant.

Dans l'ensemble de ces calculs, l'attaque de l'amine sur le carbone situé sur la position *ortho* du nitro est favorisée par rapport à celle sur le carbone en *para*, conformément aux observations de la littérature. Ces résultats permettent donc de démontrer que la "built-in solvation" proposée par Bunnett est due à une liaison hydrogène.

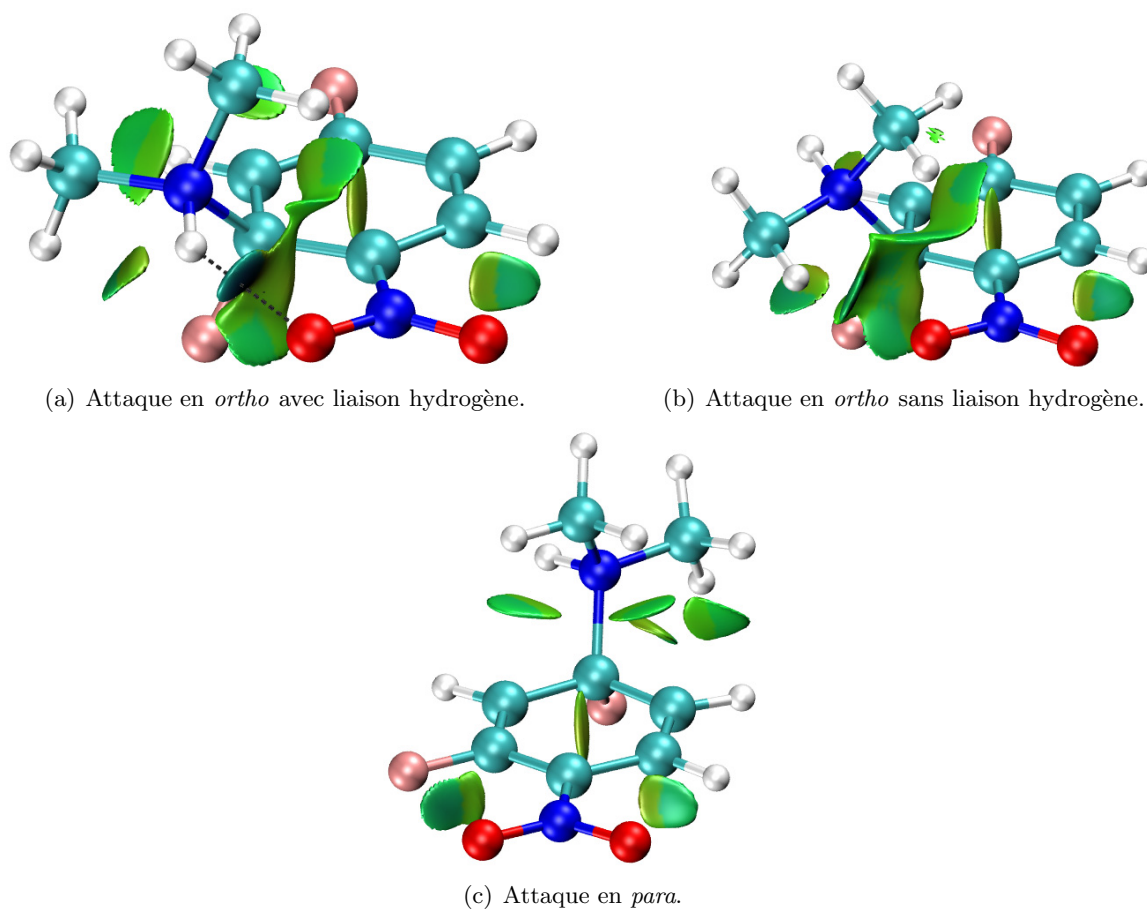


FIGURE 9.6 – Structures optimisées des adduits σ pour la réaction entre la diméthylamine et le 2,4-difluoronitrobenzène. Les interactions non-covalentes sont également représentées : les interactions fortes et attractives sont en bleu ; les interactions faibles sont en vert ; les interactions fortes et répulsives sont en rouge.

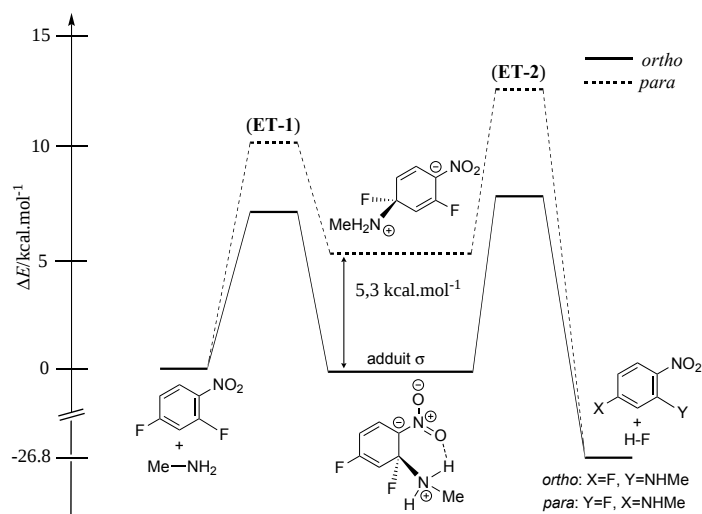


FIGURE 9.7 – Profils énergétiques des S_NAr entre la méthylamine et le 2,4-difluoronitrobenzène. La référence énergétique correspond à la somme des énergies des réactifs calculées séparément.

	(ET-1)	Adduit σ	(ET-2)	Produit
<i>Ortho</i>	7,0	-0,1	7,9	-26,8
<i>Para</i>	10,1	5,2	12,5	-26,8

Tableau 9.3 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) des états de transition, intermédiaires réactionnels et produits pour la réaction entre la méthylamine et le 2,4-difluoronitrobenzène dans le méthanol. La référence énergétique correspond à la somme des énergies des réactifs calculées séparément.

9.4 Réactions intramoléculaires

Nous nous sommes ensuite intéressés aux réactions intramoléculaires, en particulier au réarrangement de Smiles. Nous avons vu dans le chapitre précédent que cette étape est une étape cinétiquement déterminante du mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles, et qu'elle implique la formation d'un intermédiaire spiro résultant de l'attaque en *ipso* de l'azote sur le cycle aromatique. Le spiro s'ouvre ensuite pour évoluer vers un imidate; après un transfert de proton, le produit final est obtenu (voir Figure 9.8). Cette dernière étape n'est à priori pas limitante et nous nous sommes donc focalisés sur la formation et l'ouverture du spiro. Des groupements méthyles ont été utilisés pour modéliser les substituants de l'amine, de l'aldéhyde et de l'isonitrile.

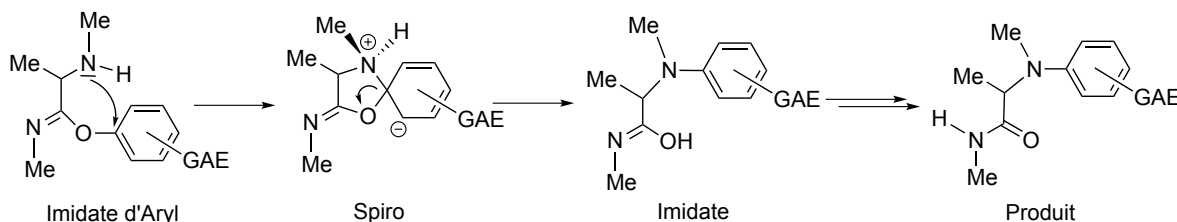


FIGURE 9.8 – Système modèle considéré dans l'étude des S_NAr intramoléculaires.

En commençant avec le phénol (**11**), la structure spiro s'avère être un état de transition avec une énergie relative de 28,8 kcal.mol⁻¹ – une valeur similaire a déjà été observée pour le réarrangement de Smiles [242]. Cette haute valeur permet d'expliquer pourquoi la réaction n'a pas lieu expérimentalement avec le phénol [103]. Des résultats similaires sont obtenus avec les 2-chloro et 2-méthoxyphénols (**12**) et (**13**) : les structures spiro correspondantes sont encore des états de transition d'énergies respectives 26,6 et 29,2 kcal.mol⁻¹ (voir Tableau 9.4), et la réaction n'a pas lieu.

La réaction avec le 2-nitrophénol (**1**) permet la formation de quatre structures spiro différentes, selon l'orientation relative des groupement NO₂ et NH (voir Figure 9.9), parmi lesquelles deux permettent à une liaison hydrogène de se développer. En prenant en compte uniquement l'énergie électronique, le spiro est dans tous les cas un intermédiaire réactionnel. Les énergies relatives des spiro et des états de transitions associés pour ces

Phénol	 (11)	 (12)	 (13)
Énergie du spiro	28,8	26,6	29,2

Tableau 9.4 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) des structures spiro pour plusieurs phénols. La référence énergétique est l'imide d'aryle le plus stable trouvé. Dans les trois cas, le spiro est un état de transition et la réaction n'a pas lieu.

quatre orientations sont données Tableau 9.5. Figure 9.9 sont présentés les bassins d'interactions non-covalentes calculés avec la méthode NCIPLOT. Pour (1a) et (1d), un bassin bleu stabilisant dû à la liaison hydrogène apparaît très clairement.

Phénol	(ET-1) Fermeture	Spiro	(ET-2) Ouverture	Liaison hydrogène
(1a)	11,5	8,3	16,3	Oui
(1b)	11,6	10,2	21,7	Non
(1c)	13,5	12,5	25,4	Non
(1d)	13,4	10,8	19,3	Oui

Tableau 9.5 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) des états de transition et intermédiaires réactionnels pour le réarrangement de Smiles avec le 2-nitrophénol (1) selon les orientations d'attaque. La référence énergétique est l'imide d'aryle le plus stable trouvé (à savoir celui associé à l'orientation de (1a)).

On peut constater que la liaison hydrogène n'a qu'une faible influence sur la formation du spiro, mais une forte sur son ouverture. En comparant (1a) et (1b) (deux structures RS) d'une part, et (1c) et (1d) (deux structures SS) d'autre part, la stabilisation a une valeur moyenne de 5,8 kcal.mol⁻¹ sur (ET-2) (une valeur du même ordre de grandeur que la stabilisation trouvée pour les réactions intermoléculaires). L'énergie de (1c) (respectivement (1d)) est supérieure d'environ 2,4 kcal.mol⁻¹ à celle de (1b) (respectivement (1a)) à cause de la répulsion stérique entre les deux groupements méthyles du cycle à 5 qu'on peut visualiser en vert sur la Figure 9.9.

On peut en fait considérer que la liaison hydrogène a un effet stabilisant sur (ET-1), mais que celui-ci est contre-balançé par la tension de cycle du cycle oxazolidine (bassins rouges sur la Figure 9.9) et par la répulsion stérique entre le groupe en ortho et les groupements méthyles. Ceci peut être illustré en considérant le réarrangement de Smiles pour un système modèle impliquant un spiro[6,6] (voir Figure 9.10) : on s'attend à ce que celui-ci ait une tension de cycle plus faible que celle du cycle [6,5] étudié précédemment. Ceci est vérifié par l'observation du bassin sur la Figure 9.10 : il n'a plus la couleur rouge des

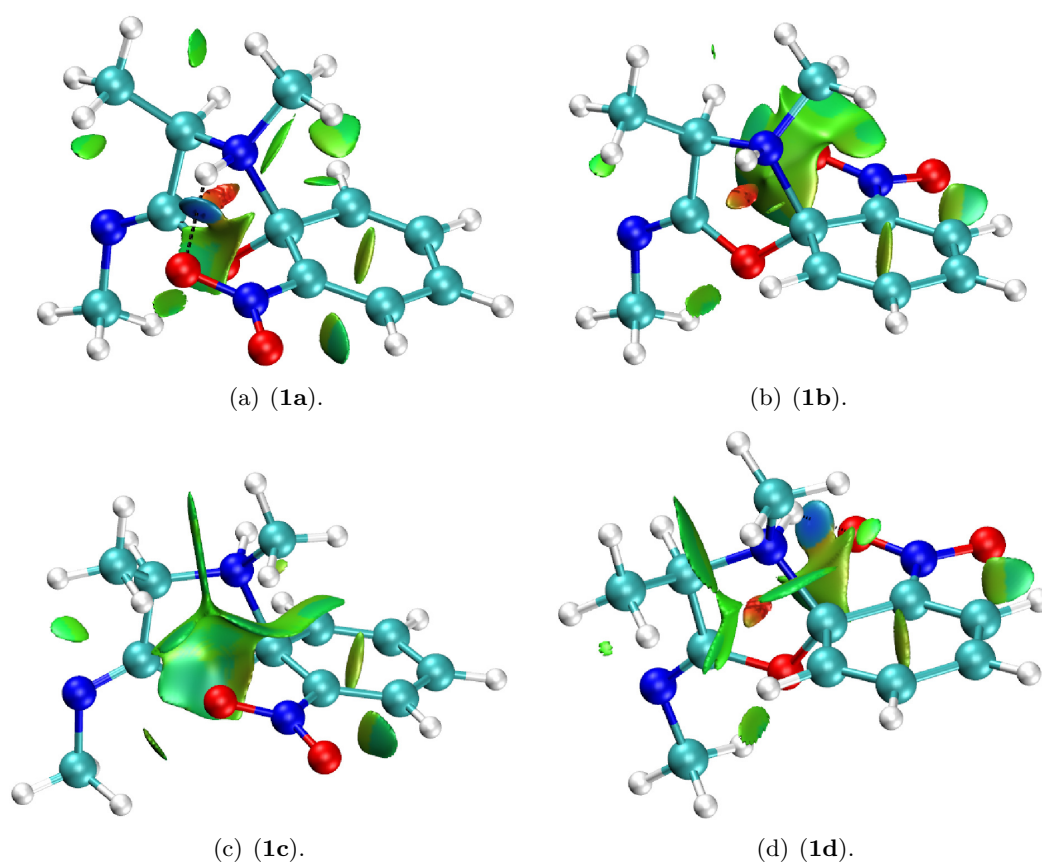


FIGURE 9.9 – Structures optimisées des quatre spiro possibles en partant du 2-nitrophénol (**1**). Les interactions non-covalentes sont également représentées : les interactions fortes et attractives sont en bleu ; les interactions faibles sont en vert ; les interactions fortes et répulsives sont en rouge.

interactions répulsives, mais a plutôt la couleur verte des interactions faibles. Les énergies relatives des états de transition et intermédiaires réactionnels pour deux de ces structures (une avec et une sans liaison hydrogène) sont présentées Tableau 9.6. Comme attendu, une différence apparaît entre les deux structures (**ET-1**) de ce modèle, et l’amplitude de la stabilisation augmente dans (**ET-2**). Au cours de l’ouverture du spiro[6,5], une partie de la contrainte énergétique due au cycle est ainsi libérée, et seule la “built-in solvation” a un effet sur l’énergie.

Revenons sur les valeurs présentées Tableau 9.5 pour les conformations du réarrangement de Smiles pour (**1**). Lorsqu’une liaison hydrogène est possible, la barrière inverse (Spiro→**ET-1**) est de $2,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ en moyenne ; lorsqu’il n’y a pas de telle interaction cette même barrière est de $1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ en moyenne. Une barrière de 1 kcal.mol^{-1} étant une très faible valeur, nous avons décidé d’améliorer la description de ces systèmes en prenant en compte la correction due à l’énergie de point zéro. Les valeurs sont présentées Tableau 9.7.

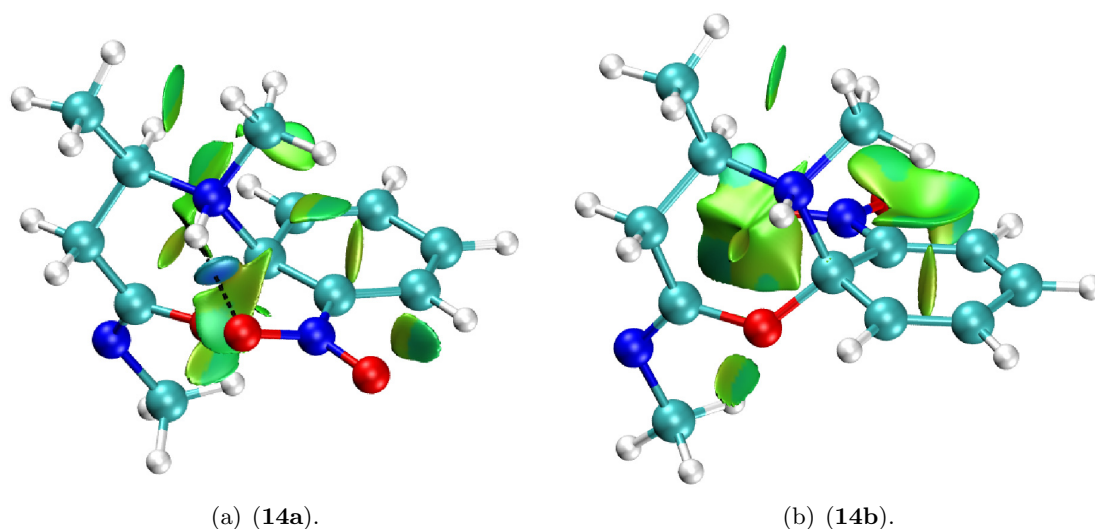


FIGURE 9.10 – Structures spiro pour le système modèle pour l'étude de la tension de cycle. Les interactions non-covalentes sont également représentées : les interactions fortes et attractives sont en bleu ; les interactions faibles sont en vert ; les interactions fortes et répulsives sont en rouge.

Phénol	(ET-1) Fermeture	Spiro	(ET-2) Ouverture	Liaison hydrogène
(14a)	14,5	11,0	20,4	Oui
(14b)	17,0	15,5	28,4	Non

Tableau 9.6 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) des états de transition et intermédiaires réactionnels pour le réarrangement de Smiles avec un système modèle pour l'étude de la tension de cycle. La référence énergétique est l'imide d'aryle le plus stable trouvé.

Phénol	(ET-1) Fermeture	Spiro	(ET-2) Ouverture	Liaison hydrogène
(1a)	11,7	9,3	16,7	Oui
(1b)	10,8	10,6	21,3	Non
(1c)	13,1	13,2	25,9	Non
(1d)	10,7	9,1	16,8	Oui

Tableau 9.7 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹), corrigées par l'énergie de point zéro (ZPE), des états de transition et intermédiaires réactionnels pour le réarrangement de Smiles avec le 2-nitrophénol (**1**) selon les orientations d'attaque. La référence énergétique est l'imide d'aryle le plus stable trouvé (à savoir celui associé à l'orientation de (1a)).

Dans le cas où une liaison hydrogène est présente, la structure spiro reste un état stationnaire. Pour (**1b**), il n'y a qu'une très faible différence de 0,2 kcal.mol⁻¹ entre (**ET-1**) et le spiro : la structure spiro sera donc un état à peine peuplé. Le spiro de (**1c**) s'avère quant à lui être au-dessus de "l'état de transition" le précédant et n'a donc pas de signification physique. Un tel résultat paraît très surprenant mais est dû au fait que la prise en compte de l'énergie de point zéro se fait par correction de l'énergie électronique. Pour les deux cas sans liaison hydrogène intramoléculaire, le mécanisme peut donc être considéré comme concerté et la structure spiro ne peut pas être considérée comme ayant une existence réelle. Les enthalpies libres de ces spiro sont dans les deux cas au-dessus de "l'état de transition" les précédant, et amènent donc aux mêmes conclusions. De plus, comme nous l'avons déjà précisé Chapitre 8 et comme illustré Annexe C, pour une réaction en deux étapes avec (**ET-2**) supérieure en énergie à (**ET-1**), si la barrière retour de la première étape est suffisamment faible, la cinétique est équivalente à celle d'un mécanisme concerté avec uniquement (**ET-2**)^b. Ainsi, seule l'énergie de l'état de transition d'ouverture du spiro gouverne la réaction : pour la suite de cette partie nous ne considérerons donc que les valeurs de (**ET-2**) calculées en énergies électroniques corrigées par l'énergie de point zéro. Précisons que les résultats sur les réactions intermoléculaires ainsi que sur le modèle de spiro[6,6] ne sont pas changés avec la prise en compte de l'énergie de point zéro.

Afin d'étendre la portée de nos calculs, nous avons étudié d'autres phénols substitués dans le réarrangement de Smiles : les 4-nitrophénol (**2**), 4-méthyl-2-nitrophénol (**3**), 2-méthyl-4-nitrophénol (**4**), 4-méthoxy-2-nitrophénol (**5**), 2-méthoxy-4-nitrophénol (**6**), 2-vinyl-4-nitrophénol (**7**), 2-allyl-4-nitrophénol (**8**) et 2-chloro-4-nitrophénol (**15**). L'ensemble des résultats est présenté Tableau 9.8. Lorsqu'une liaison hydrogène peut se développer, l'énergie d'activation globale est plus basse que 18,5 kcal.mol⁻¹ et la réaction peut avoir lieu ; lorsque l'énergie d'activation globale est supérieur à 20 kcal.mol⁻¹, la réaction n'a pas lieu. Seul le 4-méthoxy-2-nitrophénol (**5**) ne rentre pas dans ces deux critères ; pour ce phénol particulier, (**ET-2**) est étonnamment haut en énergie pour une raison indéterminée. Dans le cas du 4-nitrophénol (**2**), la réaction a lieu même si aucune liaison hydrogène n'est possible : comme il n'y a aucun groupement en *ortho*, il n'y a aucune gêne stérique à compenser, et l'énergie de (**2**) permet à la réaction d'avoir lieu sans nécessité d'une stabilisation supplémentaire. Il faut également ajouter que nous étudions ici des résultats statiques : en considérant la température, la rotation possible des groupements en *ortho* des 2-vinyl-4-nitrophénol (**7**) et 2-allyl-4-nitrophénol (**8**) peut augmenter la répulsion stérique dans la structure spiro, et ainsi empêcher la réaction d'avoir lieu. Précisons que la réaction se fait expérimentalement avec le 2-chloro-4-nitrophénol (**15**), même si les liaisons hydrogènes impliquant des atomes de chlore sont connues pour être faibles.

b. La faible valeur de la barrière inverse peut ici s'expliquer : en partant du spiro, le système peut s'ouvrir soit selon la liaison C-N, soit selon la liaison C-O. Dans le premier cas, le groupe partant est R₂NH, dans le second cas c'est RO⁻ : la barrière pour s'ouvrir selon la liaison C-N sera donc beaucoup plus faible que celle pour s'ouvrir selon la liaison C-O, le groupe partant étant meilleur.

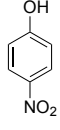
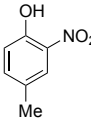
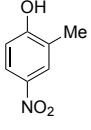
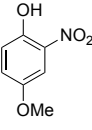
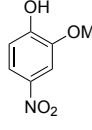
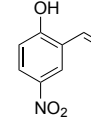
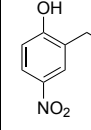
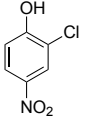
Phénol	 (2)	 (3)	 (4)	 (5)	 (6)	 (7)	 (8)	 (15)
(ET-2)	19,4	16,8	21,5	20,2	17,9	20,0	20,2	18,5
LH	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Rendement	72%	96%	—	98%	62%	—	—	95%

Tableau 9.8 – Énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) corrigées par l'énergie de point zéro (ZPE) de l'état de transition d'ouverture pour le réarrangement de Smiles pour plusieurs phénols substitués. La référence énergétique est l'imide d'aryle le plus stable trouvé.

Ainsi, il apparaît que l'efficacité de cette S_NAr peut être corrélée avec la présence ou non d'une liaison hydrogène entre le substituent en *ortho* et l'ammonium. Une telle interaction est efficace qu'elle soit avec un atome accepteur directement lié au cycle aromatique (comme pour (6) et (15)), ou avec un atome plus loin (comme avec la pipérazine dans (9)). Aucune réaction n'est observée avec les 2-chlorophénol (12) et 2-méthoxyphénol (13) alors qu'une liaison hydrogène est possible : comme nous l'avons vu, un groupe fortement attracteur d'électrons est nécessaire pour ces réactions.

9.5 Digression méthodologique

Dans tous les cas précédents où il n'y a pas de liaison hydrogène, lors de la prise en compte de l'énergie de point zéro, soit le spiro passe au dessus de (ET-1), soit la différence énergétique entre ces deux structures est de moins de 0,3 kcal.mol⁻¹. Lorsqu'il y a une liaison hydrogène, le spiro reste un intermédiaire réactionnel, même s'il n'est parfois que très faiblement stabilisé par rapport à (ET-1). La structure spiro peut donc n'avoir aucune existence physique selon la méthodologie de calcul. Nous nous sommes alors intéressés à la structure (1b) sans liaison hydrogène présentée Figure 9.9(b). Nous avons étudié son existence selon la fonctionnelle d'échange-corrélation utilisée [243]. Les résultats sont regroupés Tableau 9.9. Des optimisations de géométries à différents niveaux post-HF (MP2 ou MP4(SDQ)) valident l'existence de cette structure spiro au niveau électronique. Nous avons alors pris comme référence énergétique des simples points CCSD(T) sur des géométries optimisées en MP4(SDQ).

Les valeurs obtenues avec des calculs Hartree-Fock sur-estiment fortement les énergies, mais avec la bonne forme de profil énergétique (le spiro existe). Lorsque l'on considère des fonctionnelles GGA, (ET-1) et le spiro n'existent pas et le mécanisme est concerté, en désaccord avec des calculs post-HF. Ceci n'est pas surprenant car les GGA sont connues pour sous-estimer les barrières d'activations et légèrement sur-estimer les énergies de réactions [145,195]. Ainsi, par rapport à un calcul post-HF, en GGA l'énergie de (ET-1)

sera abaissée alors que l'énergie du spiro sera plus haute. Comme ces deux états ont des énergies proches, cela peut conduire à une énergie pour (**ET-1**) plus basse que celle du spiro. Cette situation non-physique traduit le fait que ni (**ET-1**) ni le spiro ne sont des points stationnaires de la surface d'énergie électronique. Les fonctionnelles méta-GGA (TPSS et M06-L) ne corrigent pas suffisamment cette tendance, et le mécanisme reste concerté.

	% Échange exact	Existence du Spiro	(ET-1)	Spiro	(ET-2)	Produit	ΔE
CCSD(T)//MP4(SDQ)	–	–	12,6	11,7	19,3	-8,1	0,9
HF	–	Oui	22,6	18,9	34,6	-4,6	3,7
BLYP	0	Non			15,6	-4,1	
OLYP	0	Non			18,0	-4,3	
BP86	0	Non			12,3	-6,2	
PBE	0	Non			12,0	-6,5	
PW91	0	Non			11,9	-6,4	
TPSS	0	Non			13,3	-4,7	
M06-L	0	Non			18,8	-6,3	
TPSSh	10	Non			15,2	-4,9	
O3LYP	11,61	Non			19,1	-5,1	
τ HCTHhyb	15	Oui	9,0	9,0	16,2	-5,7	0,0
B3LYP	20	Non			19,0	-5,0	
B3P86	20	Oui	8,4	8,0	16,1	-6,6	0,4
B3PW91	20	Oui	9,4	9,2	17,1	-6,1	0,2
X3LYP	21,8	Oui	11,8	11,8	18,9	-5,2	0,0
B98	21,98	Oui	10,3	10,2	18,2	-5,6	0,1
PBE0	25	Oui	8,5	7,7	16,7	-6,8	0,8
B1LYP	25	Oui	13,1	13,0	20,3	-4,9	0,1
M06	27	Oui	10,8	10,1	20,5	-6,4	0,7
BHandHLYP	50	Oui	14,6	13,1	24,0	-5,4	1,5
M06-2X	54	Oui	10,5	9,1	20,6	-7,0	1,4
LC-BLYP	0-100	Oui	11,6	7,0	21,0	-6,9	4,6
LC- ω PBE	0-100	Oui	11,3	8,0	20,2	-7,2	3,4
CAM-B3LYP	19-65	Oui	12,0	10,9	20,2	-5,9	1,1
ω B97X	15,77-100	Oui	13,1	11,0	20,8	-6,5	2,1
B2PLYP	53	Oui	11,6	11,5	17,6	-6,7	0,1
MP2	–	Oui	12,0	11,6	17,1	-9,9	0,4
MP4(SDQ)	–	Oui	14,3	11,9	21,5	-7,6	2,4

Tableau 9.9 – Existence de la structure spiro de (**1b**) selon la méthode de calcul et profil énergétique associé (en kcal.mol⁻¹). Les calculs ont été faits dans le méthanol décrit par un PCM avec la base d'orbitales 6-31+G(d,p). ΔE = (**ET-1**)–Spiro.

L'utilisation de fonctionnelles hybrides permet de trouver un résultat intermédiaire : avec la majorité des fonctionnelles, on retrouve un mécanisme en deux étapes, le spiro

étant un intermédiaire réactionnel. Ceci est en accord avec le fait que les fonctionnelles hybrides reproduisent généralement mieux les barrières d'activation que les fonctionnelles GGA. Il faut cependant noter qu'avec la plupart des fonctionnelles hybrides GGA, les énergies relatives de (**ET-1**) et du spiro sont très proches (moins de $0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de différence pour cinq d'entre elles) : à température non nulle, le spiro sera donc à peine peuplé et son existence n'aura pas forcément de signification physique. Un point notable est le résultat obtenu avec TPSSh, O3LYP et B3LYP : ni le spiro, ni (**ET-1**) n'existent dans ces cas-là. B3LYP, qui est pourtant l'une des fonctionnelles les plus utilisées pour la chimie organique, donne ici un résultat topologiquement faux et une mauvaise réponse pour la détermination du mécanisme^c. Il faut bien noter que ce n'est pas un problème de non adéquation d'une valeur numérique par rapport à une référence bien choisie, mais bien un problème intrinsèque au choix de la fonctionnelle. En effet, le résultat qualitatif (absence d'existence du spiro) ne change pas en utilisant une plus grande base (aug-cc-pVTZ ou cc-pVQZ par exemple), une grille d'intégration de la densité plus fine, un autre logiciel pour le calcul (Gamess par exemple), ou même en faisant les optimisations en B3LYP en partant des géométries B3PW91. L'utilisation des fonctionnelles B3PW91, B3P86, B1LYP ou BHandHLYP (qui partagent avec B3LYP la fonctionnelle d'échange B88) donne le bon résultat pour l'existence du spiro. De la même façon, l'utilisation de X3LYP, B1LYP ou BHandHLYP (qui ont en commun avec B3LYP la fonctionnelle de corrélation LYP) permet également de valider l'existence de la structure spiro.

Il apparaît que la quantité d'échange exact semble avoir une forte influence sur la topologie de la réaction : toutes les fonctionnelles avec plus d'un cinquième d'échange exact donne une description qualitative correcte. Autour de 15–20%, la forme des fonctionnelles d'échange et de corrélation semble par contre être prédominante : la fonctionnelle *méta*-GGA τ HCTHhyb (15%) valide l'existence du spiro mais pas B3LYP. Ce résultat est cohérent avec des données de la littérature prouvant qu'à la fois B88 et LYP peuvent donner des comportements étranges [253–256]. Comme attendu, les fonctionnelles à séparation de portée et les doubles hybrides donnent de bons résultats. Dans le Tableau 9.9, on donne également la valeur de stabilisation de la structure spiro par rapport à (**ET-1**) (i.e. la différence énergétique (**ET-1**)–Spiro). Les meilleurs estimations (par rapport à la référence CCSD(T)//MP4(SDQ)) sont obtenues avec M06 et PBE0. M06-2X et BHandHLYP se comportent également correctement, alors que toutes les autres fonctionnelles d'échanges corrélations donnent de mauvais résultats.

En regardant la différence énergétique (**ET-1**)–Spiro des fonctionnelles hybrides, et à part pour B1LYP, il apparaît que plus il y a d'échange exact, plus le spiro est stabi-

c. Bien que très utilisée, il est montré que la fonctionnelle B3LYP a de sérieux défauts, comme en optique non-linéaire [244], dans des systèmes à transferts de charge [245], mais également dans l'évaluation d'enthalpies de formation [246,247], d'enthalpies de dissociation [248] ou d'énergies de réaction d'hydrocarbures [249]. Des résultats étonnants ont également été observés dans l'étude de la réactivité électrocyclique [250,251] ou de la réaction de Diels-Alder [252].

lisé. La quantité d'échange exact a donc une influence sur la topologie de la réaction : avec les fonctionnelles GGA, TPSSH ou O3LYP le spiro n'est pas un point stationnaire alors qu'avec toutes les autres fonctionnelles hybrides (sauf B3LYP) il l'est. En partant de B3LYP et en modifiant progressivement la quantité d'échange, il apparaît qu'avec 22% ou moins d'échange exact le spiro n'existe pas, alors qu'avec 23% ou plus il existe. Concernant TPSSH, la frontière se situe aux alentours de 11% puisqu'avec 10% ou moins le spiro s'ouvre lors de l'optimisation alors qu'il est stable avec 11% ou plus. La fonctionnelle BHandHLYP contient 50% d'échange type Hartree-Fock et est celle avec la plus forte stabilisation du spiro par rapport à (**ET-1**). Cet effet est de 0,7 kcal.mol⁻¹ avec M06 et augmente à 1,4 kcal.mol⁻¹ avec une fonctionnelle optimisée pour la réactivité (M06-2X). La raison pour laquelle B3LYP donne un tel résultat contracté n'est cependant toujours pas clair, alors que τ HCTHhyb ou B3PW91 valident l'existence du spiro.

En étudiant la dernière colonne du Tableau 9.9, il apparaît que l'utilisation de la fonctionnelle de corrélation LYP implique une barrière retour (**ET-1**)–Spiro inférieure qu'avec les autres fonctionnelles de corrélation. Pour avoir une vue plus précise de l'influence de la fonctionnelle, nous avons réalisé des calculs simples points avec plusieurs fonctionnelles sur les géométries MP4(SDQ) ; les résultats sont présentés Tableau 9.10. La sous-estimation de l'énergie d'activation et la sur-estimation de l'énergie du spiro avec BLYP apparaît plus clairement. Elle est également illustrée Figure 9.11 où on présente en noir le profil trouvé en M06-2X, et en violet (respectivement en bleu) le profil obtenu en calculant l'énergie en B3LYP (respectivement BLYP) sur des géométries MP4(SDQ). Il est intéressant de noter qu'avec BLYP, OLYP ou PW91LYP, la barrière retour (**ET-1**)–Spiro est presque constante (environ 3 kcal.mol⁻¹). Lors du passage aux fonctionnelles hybrides, l'effet de l'échange exact sur la différence de stabilisation du spiro est la même entre BLYP et B3LYP, entre BPW91 et B3PW91, et entre BP86 et B3P86 (environ -2 kcal.mol⁻¹). Cependant cette tendance n'est pas suffisamment forte pour contrebalancer les mauvais résultats obtenus avec BLYP, et donc l'utilisation de B3LYP corrige les résultats de BLYP mais d'une trop faible amplitude (voir Figure 9.11).

Il est également intéressant de tester des fonctionnelles comportant une correction empirique des effets de dispersion [131] ; les résultats sont regroupés Tableau 9.11. Avec la fonctionnelle GGA B97-D, le spiro reste une structure non stationnaire. Avec B3LYP-D, le spiro peut être localisé en tant qu'intermédiaire réactionnel. Cependant, un étonnant résultat apparaît ici : les optimisations ont été réalisées avec la fonctionnelle B3LYP-D, et les forces de dispersion ont donc été prises en compte tout au long du processus. Mais l'énergie de dispersion n'est prise en compte qu'une fois la structure convergée : l'énergie du spiro se trouve est supérieure de 0,07 kcal.mol⁻¹ que celle de (**ET-1**) ce qui est un résultat non physique. Les profils énergétiques évoluent un peu lors d'ajout de la prise en compte de la dispersion aux fonctionnelles ω B97X et B2PLYP, mais pas de manière significative. Les effets de la dispersion ont donc un effet négligeable sur les profils énergétiques.

Méthode	(ET-1)	Spiro	(ET-2)	Produit	ΔE
CCSD(T)	12,6	11,7	19,3	-8,1	0,9
BLYP	10,0	13,1	16,0	-4,3	-3,1
BPW91	7,1	9,2	13,4	-5,5	-2,1
BP86	6,4	8,2	12,5	-5,7	-1,8
OLYP	10,5	13,5	17,7	-4,4	-3,0
PW91LYP	8,6	11,4	14,6	-4,7	-2,8
B3LYP	11,3	12,4	18,8	-5,1	-1,1
B3PW91	8,9	9,2	16,7	-6,1	-0,3
B3P86	8,0	8,0	15,7	-6,4	0,0
O3LYP	11,0	12,9	19,0	-4,9	-1,9
X3LYP	11,1	11,9	18,7	-5,2	-0,9
BHandHLYP	14,0	12,4	23,4	-5,6	1,6
M06-2X	10,0	8,9	19,8	-7,1	1,1

Tableau 9.10 – Comparaison des profils énergétique (en kcal.mol⁻¹ avec la base d'orbitales 6-31+G(d,p) dans le méthanol décrit par un PCM) avec différentes méthodes. Les énergies sont issus de calculs simple point sur des géométries MP4(SDQ). $\Delta E = (\mathbf{ET-1}) - \text{Spiro}$.

	% Échange exact	Existence du Spiro	(ET-1)	Spiro	(ET-2)	Produit
B97-D	0	Non			13,8	-7,3
B3LYP-D	20	Oui	11,5	11,5	18,3	-5,3
ω B97X-D	22,20	Oui	10,8	9,3	19,2	-6,8
B2PLYP-D	53	Oui	10,1	9,9	16,3	-7,9

Tableau 9.11 – Existence de la structure spiro et profil énergétique associé (en kcal.mol⁻¹) avec différentes fonctionnelles prenant en compte les effets de dispersion. Les calculs ont été faits dans le méthanol décrit par un PCM avec la base d'orbitales 6-31+G(d,p).

La fonctionnelle B3LYP a été énormément utilisée, en particulier en chimie organique, depuis sa création (1994) jusqu'à nos jours et souvent avec la base 6-31G(d) (voir par exemple la Ref. [257]). Ces dernières années ont vu le développement de nouvelles fonctionnelles *méta*-GGA hybrides, hybrides à séparation de portée ou doubles hybrides). Nous montrons ici un échec qualitatif inattendu de la fonctionnelle B3LYP, ainsi que de la fonctionnelle de corrélation LYP : celles-ci donnent un mauvais résultat pour le mécanisme du réarrangement de Smiles. Un tel résultat complète les échecs quantitatifs de B3LYP précédemment mis en valeur dans la littérature [244–249]. Une grande précaution doit donc être prise lors de l'utilisation d'une telle méthodologie. Même si la prise en compte de l'énergie de point zéro peut avoir tendance à redonner le même résultat que donne initialement B3LYP, ce premier résultat est faux. Les fonctionnelles plus récentes (M06-2X ou ω B97X) sont par contre beaucoup plus adaptées à la chimie organique.

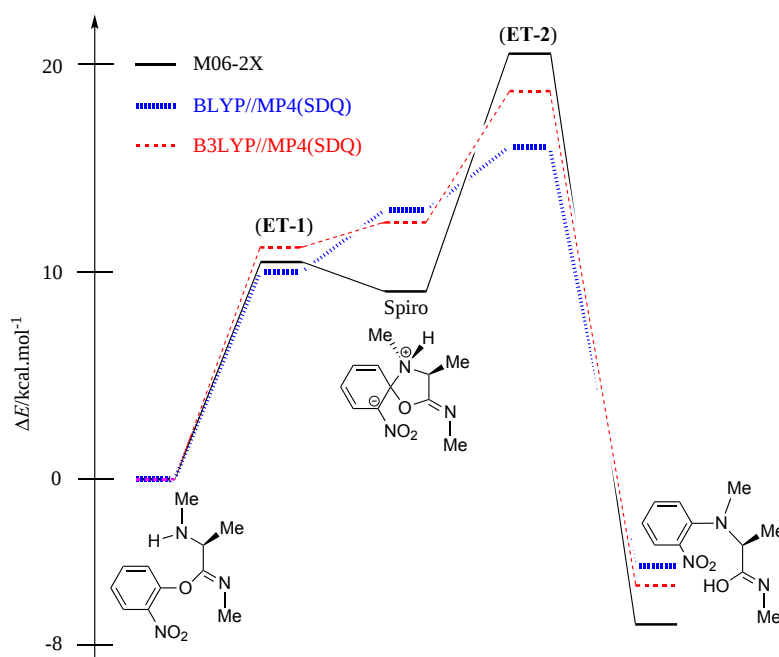


FIGURE 9.11 – Profils énergétiques (en kcal.mol^{-1}) pour le réarrangement de Smiles de (1b) calculés avec différentes méthodes.

9.6 Conclusion

Au cours de cette étude des substitutions nucléophiles aromatiques, nous avons pu rationaliser de nombreux résultats de la littérature et nos calculs corroborent l'hypothèse de la stabilisation par liaison hydrogène du modèle de la “built-in solvation” proposé par Bunnett *et coll.* en 1955. L'attaque des amines sur les 2,4-dihalogénonitrobenzènes est ainsi favorisée sur le carbone voisin du nitro en raison d'une interaction stabilisante entre l'ammonium et le nitro. Des résultats proches sont obtenus dans le cadre du réarrangement de Smiles, et nous avons pu expliquer une partie des résultats expérimentaux et comprendre pourquoi la réaction de Ugi-Smiles fonctionne avec certains phénols et pas avec d'autres. En plus d'un groupe fortement électro-attracteur (comme un nitro), une liaison hydrogène intramoléculaire est nécessaire pour compenser la contrainte de cycle et l'éventuelle gêne stérique due à un groupe en *ortho*. Nous validons de plus les résultats récents qui statuent que les $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ peuvent suivre un mécanisme concerté ou par étapes. Enfin, nous montrons que la fonctionnelle B3LYP peut donner des résultats erronés et qu'il vaut donc mieux lui préférer des fonctionnelles plus récentes par précaution.

CHAPITRE 10

EFFETS DE SUBSTITUANTS SUR LE COUPLAGE UGI-SMILES

10.1 Introduction

Dans le Chapitre 3, nous avons évoqué un ensemble de résultats expérimentaux surprenants. L'étude présentée au Chapitre 9 nous a permis de dégager certaines tendances permettant d'expliquer en partie ces résultats en se focalisant sur une des étapes de la réaction. Nous avons ainsi pu montrer qu'au cours du réarrangement de Smiles, si le phénol a un substituant en *ortho*, celui-ci doit pouvoir développer une liaison hydrogène pour que la réaction ait lieu. Si l'énergie d'activation pour le réarrangement de Smiles est inférieure à environ 18 kcal.mol^{-1} la réaction peut avoir lieu, et si elle est supérieure à 20 kcal.mol^{-1} la réaction n'a pas lieu. De nombreux résultats n'ont cependant pas encore trouvé d'explications, par exemple les différences observées entre phénols et thiophénols, ou la non-réactivité de l'aniline.

Nous avons donc étudié le mécanisme du couplage Ugi-Smiles dans sa globalité. Il a été montré au Chapitre 8 que les étapes de formation du nitrilium et du réarrangement de Smiles sont d'une part cinétiquement déterminantes et d'autre part les forces motrices de la réaction (voir Figures 8.6 et 10.1). Pour chacune de ces deux étapes, nous avons donc fait varier chaque réactif séparément en laissant les autres inchangés, et nous avons calculé les énergies d'activation par rapport au complexe pré-réactif le plus stable. Ces réactions étant fortement exothermiques, les énergies des produits ne seront pas considérées, un retour en arrière étant trop peu probable. Dans le cas du réarrangement de Smiles, conformément à ce qui a déjà été montré, nous ne prendrons en compte que l'état de transition d'ouverture du spiro et à chaque fois qu'une liaison hydrogène intramoléculaire sera possible nous la ferons intervenir. Les énergies sont calculées au niveau M06-2X/6-311+G(d,p) dans le méthanol modélisé par un PCM et sont corrigées par l'énergie de point zéro.

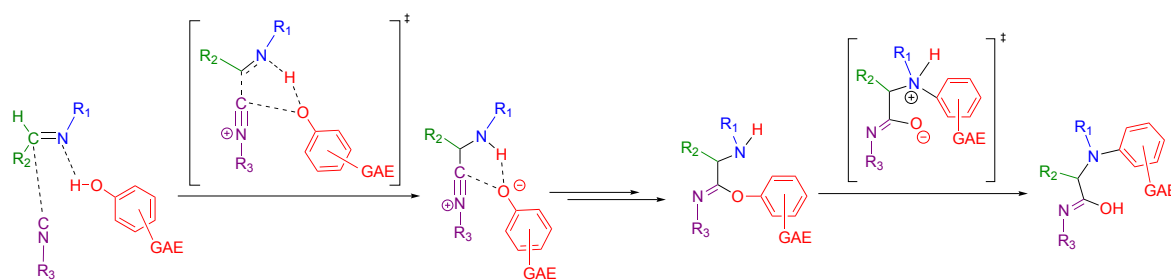
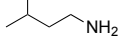
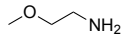
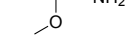
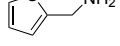


FIGURE 10.1 – Étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles.

10.2 Influence de l'amine

La nature de l'amine a relativement peu d'effets sur la formation du nitrilium, les valeurs de l'énergie d'activation (notées E_a) étant comprises entre 14,0 et 16,9 kcal.mol⁻¹ (voir Tableau 10.1). La faible influence de l'amine n'est pas surprenante puisque le groupement R_1 n'est pas directement impliqué dans le centre réactif de cette étape. Il est intéressant de noter que dans ce cas, les barrières d'activation obtenues pour la formation du nitrilium sont tout le temps inférieures à celles du réarrangement de Smiles.

$R_1 =$	Me-NH ₂ (N1)	 NH ₂ (N2)	 NH ₂ (N3)	 NH ₂ (N4)	 NH ₂ (N5)
E_a (Nitrilium)	15,4	14,0	14,1	15,3	16,2
E_a (Smiles)	16,2	18,4	19,7	18,4	18,7
Efficacité	Non testée	Oui	Oui	Non testée	Oui

$R_1 =$	 NH ₂ (N6)	 NH ₂ (N7)	 NH ₂ (N8)	 NH ₂ (N9)	 NH ₂ (N10)
E_a (Nitrilium)	14,0	16,9	14,8	15,1	16,0
E_a (Smiles)	20,5	20,9	22,5	22,4	20,7
Efficacité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

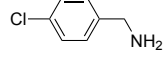
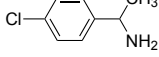
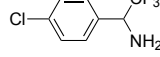
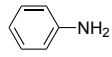
$R_1 =$	 NH ₂ (N11)	 NH ₂ (N12)	 NH ₂ (N13)	 NH ₂ (N14)
E_a (Nitrilium)	14,5	14,2	14,5	15,4
E_a (Smiles)	20,3	21,2	34,6	27,9
Efficacité	Oui	Non testée	Non testée	Non

Tableau 10.1 – Influence de l'amine sur les étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

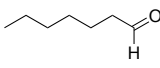
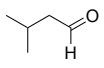
La nucléophilie de l'azote a par contre un rôle central dans le réarrangement et on observe donc des variations beaucoup plus importantes que pour l'attaque de l'isonitrile sur l'imine. À part la méthylamine (**N1**) pour laquelle la valeur est plus faible (16,2 kcal.mol⁻¹), les valeurs de l'énergie d'activation du réarrangement de Smiles sont d'environ 20 kcal.mol⁻¹ pour la plupart des amines (voir Tableau 10.1). Les valeurs proches obtenues pour les amines (**N2**), (**N3**), et (**N5**) à (**N11**) sont cohérentes avec l'expérience : ces amines ont toutes des réactivités semblables. Nous retrouvons également le fait que l'aniline (**N14**) ne donne pas de produit de couplage, l'énergie d'activation pour le réarrangement de Smiles étant trop élevée (27,9 kcal.mol⁻¹). Ceci est en accord avec le fait que le doublet de l'azote y est moins disponible car conjugué avec le cycle aromatique.

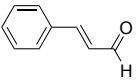
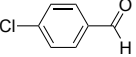
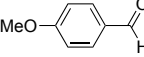
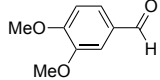
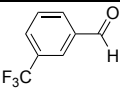
Suite à la découverte de la réaction de Ugi-Smiles, de nombreuses variations ont été essayées par l'équipe de l'ENSTA. En particulier, la méthylbenzylamine s'est avérée être non réactive et ceci a mené à la conclusion que les amines substituées en α ne sont pas des partenaires de réaction efficaces (sauf la cyclopropylamine (**N6**)). Les valeurs de l'énergie d'activation du réarrangement de Smiles pour l'isopropylamine (**N4**) et la méthyl,4-chlorobenzylamine (**N12**) sont proches de celles observées pour des amines réactives (environ 20 kcal.mol⁻¹). Compte tenu de ces résultats, il semble donc que ces deux amines (**N4**) et (**N12**) puissent être efficaces dans un couplage Ugi-Smiles. L'introduction d'un centre électroattracteur en α de l'amine (comme dans le cas de la trifluorométhyl,4-chlorobenzylamine (**N13**)) s'avère par contre être fortement défavorable au réarrangement final puisqu'on calcule une énergie d'activation de 34,6 kcal.mol⁻¹ dans ce cas là.

10.3 Influence du carbonyle

Les aldéhydes aliphatiques ont des barrières faibles pour la formation du nitrilium (environ 15 kcal.mol⁻¹ en moyenne) par rapport aux aldéhydes aromatiques et aux cétones (20 et 18 kcal.mol⁻¹ en moyenne respectivement, voir Tableau 10.2). Ceci est cohérent avec les résultats expérimentaux : les aldéhydes aliphatiques donnent de bons résultats à 40°C dans le méthanol, alors qu'il faut en général chauffer les aldéhydes aromatiques à 60°C pour obtenir des rendements comparables. De plus, les cétones nécessitent des temps de réactions plus longs. Dans le cas des aldéhydes aromatiques, ceci peut s'expliquer en considérant d'une part que l'imine peut être plus difficile à former et d'autre part que lors de l'attaque de l'isonitrile sur celle-ci, l'énergie de stabilisation due à la conjugaison entre l'aldéhyde aromatique et l'imine est perdue d'où une barrière plus élevée. Les temps de réaction plus longs observés avec les cétones sont attribuables à leur plus faible électrophilicité.

Parmi les structures présentées Tableau 10.2, seuls le cinnamaldéhyde (**C6**) et le furfuraldéhyde (**C11**) ne donnent aucun couplage dans les conditions classiques du couplage Ugi-Smiles. Le furfuraldéhyde (**C11**) est cependant efficace en ajoutant du Ti(O i Pr)₄, alors que même avec l'assistance d'un acide de Lewis, le cinnamaldéhyde reste inefficace [258].

$R_2 =$	 (C1)	 (C2)	 (C3)	 (C4)	 (C5)
$E_a(\text{Nitrilium})$	15,4	13,5	15,0	15,3	15,1
$E_a(\text{Smiles})$	16,2	16,6	13,5	13,2	12,8
Efficacité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

$R_2 =$	 (C6)	 (C7)	 (C8)	 (C9)	 (C10)
$E_a(\text{Nitrilium})$	21,1	18,7	20,6	20,5	18,8
$E_a(\text{Smiles})$	17,1	15,7	14,5	16,6	17,8
Efficacité	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

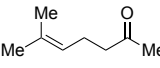
$R_2 =$	 (C11)	 (C12)	 (C13)	 (C14)
$E_a(\text{Nitrilium})$	18,1	19,4	17,5	17,4
$E_a(\text{Smiles})$	17,3	13,5	13,8	13,9
Efficacité	Non	Oui	Oui	Oui

Tableau 10.2 – Influence du carbonyle sur les étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

Ceci est cohérent avec la plus haute barrière d'activation trouvée pour ce réactif pour la formation du nitrilium (21,1 kcal.mol⁻¹).

Pour le réarrangement de Smiles, on observe des valeurs faibles de l'énergie d'activation pour les aldéhydes aliphatiques et les cétones et des valeurs plus élevées pour les aldéhydes aromatiques. En particulier, la plus faible valeur (12,8 kcal.mol⁻¹) est obtenue pour l'isovaléraldéhyde (C5) qui est connu comme étant l'aldéhyde le plus efficace dans le couplage Ugi-Smiles.

10.4 Influence de l'isonitrile

Les isonitriles ont une faible influence sur la formation du nitrilium bien qu'ils constituent le centre d'attaque (voir Tableau 10.3). Expérimentalement, l'isonitrile le plus efficace est le benzylisonitrile (I4). L'énergie d'activation plus haute que celle du cyclohexyl isonitrile (I2) pour l'attaque sur l'imine semble donc surprenante.

Pour le réarrangement de Smiles, comme attendu, les isonitriles ont une influence négligeable.

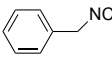
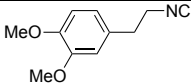
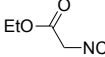
$R_3 =$	 (I1)	 (I2)	 (I3)	 (I4)	 (I5)	 (I6)
$E_a(\text{Nitrilium})$	15,4	14,1	–	18,2	14,0	17,7
$E_a(\text{Smiles})$	16,2	17,3	16,3	16,3	16,4	15,7
Efficacité	Non testée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 10.3 – Influence de l'isonitrile sur les étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

10.5 Influence du phénol

10.5.1 Variations sur les dérivés du *para*-nitrophénol

En fonction du phénol considéré, de très fortes variations sont observées, aussi bien pour la formation du nitrilium que pour le réarrangement de Smiles. Nous nous sommes tout d'abord focalisés sur les dérivés du *para*-nitrophénol (voir Tableau 10.4). L'énergie d'activation pour la formation du nitrilium est peu changée en fonction du phénol et le réarrangement de Smiles est tout le temps l'étape cinétiquement limitante.

Nous avons déjà vu que si un groupement en *ortho* de l'hydroxyle peut développer une liaison hydrogène, alors ceci sera favorable à la réaction : les valeurs d'énergies d'activation pour la deuxième étape sont globalement plus basses dans ces cas-là. En particulier, nous avons vu précédemment que lorsqu'une pipérazine est en position *ortho*, la réaction peut avoir lieu : ceci est confirmé par la faible valeur ($11,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$) pour le réarrangement de Smiles pour le phénol (**P3**) dans lequel la pipérazine est modélisée par un groupement diméthylamine. La barrière est de $21,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour le 2-méthyl-4-nitrophénol (**P5**) ; la substitution du méthyl par un groupement trifluorométhyl activant abaisse l'énergie d'activation ($19,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour (**P7**)) et pourrait permettre à la réaction d'avoir lieu.

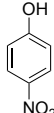
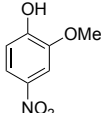
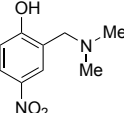
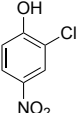
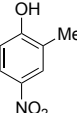
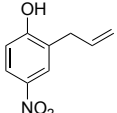
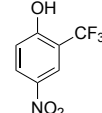
$\text{PhOH} =$	 (P1)	 (P2)	 (P3)	 (P4)	 (P5)	 (P6)	 (P7)
$E_a(\text{Nitrilium})$	16,9	16,6	–	14,0	16,9	17,2	14,2
$E_a(\text{Smiles})$	19,5	17,7	11,5	18,5	21,4	18,2	19,0
Efficacité	Oui	Oui	Non testée	Oui	Non	Non	Non testée

Tableau 10.4 – Influences du dérivé du *para*-nitrophénol sur les étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

L'influence des halogènes sur le réarrangement de Smiles a ensuite été évaluée. Seul le 2-chloro,4-nitrophénol (**P4**) a été testé expérimentalement car il est commercial. On observe des barrières d'activation pour le réarrangement de Smiles toutes similaires (environ 19 kcal.mol⁻¹). Compte tenu de ces résultats, on peut donc s'attendre à ce que les autres 2-halogéno,4-nitrophénols aient des comportements proches de (**P4**) et soient donc efficaces. La faible influence de l'halogène peut être attribuée à un compromis entre la force de la liaison hydrogène selon l'atome et l'activation du cycle par celui-ci.

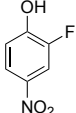
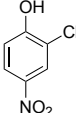
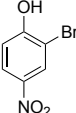
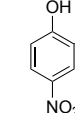
PhOH =				
	(P8)	(P4)	(P9)	(P10)
E _a (Smiles)	19,3	18,5	18,4	19,1
Efficacité	Non testée	Oui	Non testée	Non testée

Tableau 10.5 – Influence de l'halogène pour le réarrangement de Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

10.5.2 Activation du cycle aromatique

Les effets de différents groupements activants sur le réarrangement de Smiles ont été comparés (voir Tableau 10.6). L'ajout d'un deuxième groupement nitro sur le 2-nitrophénol (**P11**→**P12**) permet d'abaisser la barrière de 2 kcal.mol⁻¹. Comme attendu, les esters activent moins le cycle que le nitro : l'énergie d'activation pour l'*ortho*-hydroxybenzoate de méthyl (**P13**) est de 18,3 kcal.mol⁻¹, alors qu'elle est de 22,5 kcal.mol⁻¹ pour son équivalent en *para* (**P14**) : ceci peut être expliqué par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec (**P13**). Ces résultats sont conformes à l'expérience puisque la réaction a lieu avec (**P13**) mais pas avec (**P14**), ce qui est cohérent avec les gammes énergétiques trouvées. Les phénols *ortho*-cyano et *ortho*-phosphonate (**P15**) et (**P16**) ne sont pas non plus efficaces, ce qui est en accord avec les valeurs trouvées pour le réarrangement de Smiles (22,9 et 20,4 kcal.mol⁻¹ respectivement). L'activation par une sulfone n'a jamais été essayée dans la réaction de Ugi-Smiles pour des raisons de synthèse du réactif ; la valeur obtenue pour le réarrangement de Smiles est relativement faible (17,8 kcal.mol⁻¹ pour (**P17**)) et semble donc accessible : de tels réactifs pourraient s'avérer être de bons partenaires.

Lorsque le cycle est activé par des atomes de chlore, on n'obtient pas le produit classique du couplage Ugi-Smiles : dans certains cas, l'imidate peut être obtenu (avec le 2,4,6-trichlorophénol (**P21**) par exemple). On constate que l'étape de formation du nitrilium est facilitée par le nombre d'atomes de chlore présents et l'énergie d'activation pour (**P21**) vaut seulement 14,4 kcal.mol⁻¹ (voir Tableau 10.7). De manière surprenante, la barrière

PhOH =							
	(P11)	(P12)	(P13)	(P14)	(P15)	(P16)	(P17)
$E_a(\text{Smiles})$	16,2	14,2	18,3	22,4	22,9	20,4	17,8
Efficacité	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non testée

Tableau 10.6 – Influence du groupement activant sur le réarrangement de Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

pour le réarrangement de Smiles est toujours d'environ 26 kcal.mol^{-1} quelle que soit l'activation du cycle. Cette barrière relativement élevée permet d'expliquer l'isolation de l'imidate : la première étape a une barrière accessible mais la deuxième est trop élevée. On s'arrête donc à l'intermédiaire réactionnel.

On constate également que l'activation par des atomes de fluor n'est pas suffisante pour permettre au réarrangement d'avoir lieu (voir Tableau 10.7). Lorsque le cycle est substitué par un ou trois fluor, l'énergie d'activation pour le réarrangement de Smiles est d'environ 30 kcal.mol^{-1} . Pour un phénol perfluoré, elle est abaissée à $25,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ce qui reste trop haut pour être franchi.

PhOH =				
	(P18)	(P19)	(P20)	(P21)
$E_a(\text{Nitrilium})$	20,2	18,8	16,0	14,4
$E_a(\text{Smiles})$	26,9	26,2	26,6	26,0

PhOH =				
	(P22)	(P23)	(P24)	(P25)
$E_a(\text{Smiles})$	28,2	30,3	29,9	25,5

Tableau 10.7 – Influence de l'activation du phénol par des atomes de chlore et de fluor sur les étapes cinétiquement déterminantes de la réaction de Ugi-Smiles.

10.5.3 Effets des thiophénols

Du point de vue du dérivé du phénol, l'efficacité de la formation du nitrilium peut être relié au pK_a du réactif. Les pK_a des thiophénols étant plus bas que ceux des phénols, il est normal d'obtenir des énergies d'activation plus basses que pour leurs homologues oxygénés ($10,4$ et $10,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour (P27) et (P29) respectivement).

Pour le réarrangement de Smiles, l'énergie d'activation pour le 4-nitrothiophénol (**P27**) permet d'expliquer pourquoi aucun produit n'est observé avec cet acide : la barrière de 19,8 kcal.mol⁻¹ est trop haute pour être franchie. Il est intéressant de noter que cette énergie est nettement plus basse pour le 2-nitrothiophénol (**P26**) et qu'un produit pourrait donc être observé ; cependant ce réactif n'est pas commercial et la réaction n'a donc pas été testée. Lors de l'utilisation du thiosalicylate de méthyle (**P28**), on n'obtient pas le produit de couplage mais l'imidate. On peut à nouveau l'expliquer en considérant la barrière trop élevée du réarrangement de Smiles (19,6 kcal.mol⁻¹). La valeur de la barrière pour le 2-nitro,4-trifluorométhylthiophénol (**P29**) est particulièrement basse ; dans ce cas là, un produit de couplage est observé mais avec des rendements faibles de l'ordre de 30%. Enfin, avec des valeurs de l'ordre de 30 kcal.mol⁻¹ pour le pentafluorothiophénol, le réarrangement de Smiles ne pourra avoir lieu.

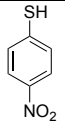
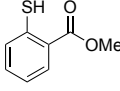
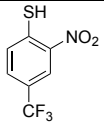
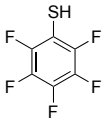
PhOH =	 (P26)	 (P27)	 (P28)	 (P29)	 (P30)
E_a (Nitrilium)	–	10,4	–	10,3	–
E_a (Smiles)	13,1	19,8	19,6	12,9	30,8
Efficacité	Non testée	Non	Imidate	Oui	Non testée

Tableau 10.8 – Étude des thiophénols sur le réarrangement de Smiles. L'efficacité des structures dans cette réaction est également précisée.

10.6 Conclusion

Nous avons étudié dans ce chapitre les effets de substituants sur la formation du nitrilium et sur le réarrangement de Smiles. Des tendances ont pu être dégagées et nous pouvons expliquer une grande partie des résultats expérimentaux obtenus par l'équipe de l'ENSTA. En particulier, nous pouvons expliquer pourquoi certains imidates sont isolés au lieu du produit classique : la première barrière est faible mais la deuxième est trop importante. L'utilisation de nouveaux réactifs a également été considérée dans ce modèle et certains d'entre eux semblent pouvoir être des partenaires efficaces dans le couplage Ugi-Smiles.

Il faut toutefois préciser que certains résultats restent toujours sans explications : nous n'avons pas réussi à établir un modèle prédictif simple pour le réarrangement de Smiles (une barrière floue se trouve aux alentours de 18/20 kcal.mol⁻¹) et nous ne pouvons pas expliquer pourquoi l'imidate est si rarement obtenu. En effet, dans de nombreux cas, aucune réaction ne semble avoir lieu et on retrouve le phénol de départ (c'est le cas avec le 4-nitrothiophénol (**P27**) par exemple), alors que l'imidate est parfois isolé. Une explication

possible peut se trouver dans les réactions parasites qui peuvent avoir lieu dans le milieu, comme l'hydrolyse ou la méthanolyse de l'imidate, ou la réaction avec des radicaux formés *in situ* lors de l'utilisation de thiophénols par exemple. Nous n'expliquons pas non plus les grandes variations du rendement obtenu.

Des calculs sont actuellement en cours pour tâcher d'obtenir un modèle prédictif pour la faisabilité de la réaction de Ugi-Smiles. Nous essayerons ensuite de rationaliser les rendements avec des valeurs numériques.

Cinquième partie

Conclusion et perspectives

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Conclusions

Au cours de ces travaux de thèse nous avons étudié les réactions de Nef et de Ugi au niveau théorique. L'étude approfondie de la réaction de Nef nous a permis de proposer de nouvelles conditions expérimentales (utilisation du DMSO au lieu du toluène ou de l'acétonitrile généralement choisis) ainsi que de nouvelles réactions d'insertion (réaction avec des thioacyles par exemple). Une rationalisation particulièrement simple des résultats théoriques a été développée en reliant l'énergie d'activation au pK_a d'un groupe et la fonction ELF a été utilisée en tant que descripteur de la réactivité chimique.

50 ans après la découverte de la réaction de Ugi, nous en avons démontré le mécanisme à l'aide d'une approche systématique. Il s'est avéré être proche des prédictions de Ugi et certains points ont été clarifiés : i) l'imine est activée par liaison hydrogène et non pas par transfert de proton ; ii) l'addition de l'isonitrile est une étape cinétiquement déterminante ; iii) le réarrangement de Mumm n'est pas cinétiquement déterminant tandis que le réarrangement de Smiles l'est. Nous avons ensuite pu rationaliser de nombreux faits expérimentaux obtenus par l'équipe de l'ENSTA et nous avons en particulier montré le rôle clé des liaisons hydrogènes dans les substitutions nucléophiles aromatiques : il est désormais démontré que le modèle de la "built-in solvation" est dû à une liaison hydrogène. L'étude des effets de substituants nous a permis d'avoir une vision globale de la réaction de Ugi-Smiles : certains réactifs n'ayant jamais été considérés semblent pouvoir être efficaces dans ce couplage (phénols activés par des sulfones par exemple). Certains résultats sont cependant encore inexploités et nous continuons notre étude afin d'essayer d'établir un modèle prédictif satisfaisant.

Perspectives

En premier lieu, nous allons tâcher de compléter l'étude présentée dans le Chapitre 10 afin de pouvoir obtenir un modèle prédictif. Nous allons pour cela essayer de trouver une corrélation entre une grandeur numérique et le rendement de la réaction de Ugi-Smiles.

Une fois un modèle prédictif établi, il sera envisageable d'étudier des inducteurs énantiosélectifs. En effet, les réactions de Ugi manquent actuellement d'une approche asymétrique, même si des approches diastéréosélectives ont été développées. Nous avons pu montrer qu'il est envisageable qu'une telle approche soit trouvée un jour puisque l'étape de formation du centre stéréogène est cinétiquement déterminante. Une approche énantiosélective d'une réaction de Ugi devra être menée à faible température pour éviter la compétition entre les approches racémiques et les approches énantiosélectives. De plus dans le méthanol, un premier intermédiaire est créé suite à la formation de la nouvelle liaisons C-C : celui-ci peut évoluer soit dans le sens direct avec une barrière d'environ 2 kcal.mol^{-1} , soit dans le sens indirect avec une barrière d'environ 5 kcal.mol^{-1} . Même si le retour en arrière est peu probable, il sera préférable afin de l'éviter de travailler dans le toluène, milieu dans lequel l'imidate est directement formé de manière fortement exothermique. Après avoir abaissé la température, la réaction pourra être catalysée et l'interaction entre l'imine et l'inducteur chiral pourra se faire par liaison hydrogène.

Le nouveau centre stéréogène est créé lors de l'attaque de l'isonitrile sur l'imine et la suite du mécanisme ne fait plus intervenir ce centre réactif. Pour concevoir un catalyseur chiral, on peut donc se focaliser sur l'addition nucléophile sur l'imine. Or de nombreuses réactions font intervenir une telle étape et des variantes énantiosélectives ont parfois été développées. En particulier, la réaction de Strecker permet la synthèse d' α -aminonitriles *via* la condensation entre une amine, un carbonyle et du cyanure d'hydrogène (voir Figure 10.2 ; nous avons évoqué cette réaction Partie 2.2 en tant que première réaction multicomposants découverte).

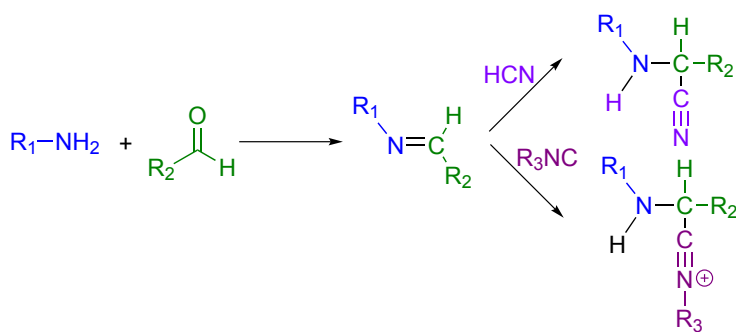
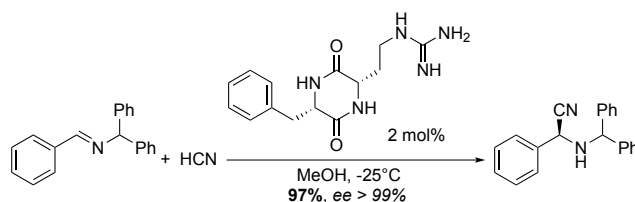


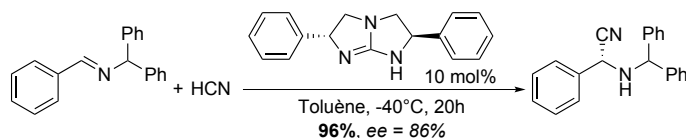
FIGURE 10.2 – Comparaison entre la réaction de Strecker et la formation de l'imidate de la réaction de Ugi.

On peut considérer que l'ion cyanure et les isonitriles auront des réactivités proches avec les imines et les catalyseurs chiraux de la réaction de Strecker pourraient donc être efficaces dans la réaction de Ugi. Plusieurs groupes ont proposé des approches efficaces [35,259,260], allant de l'organocatalyse [261–263] à l'utilisation de divers métaux (titane, aluminium ou zirconium) [264–267] (voir Figure 10.3). Compte tenu du travail important mené par Zhu *et coll.* sur la réaction de Passerini et faisant justement intervenir des acides de Brønsted

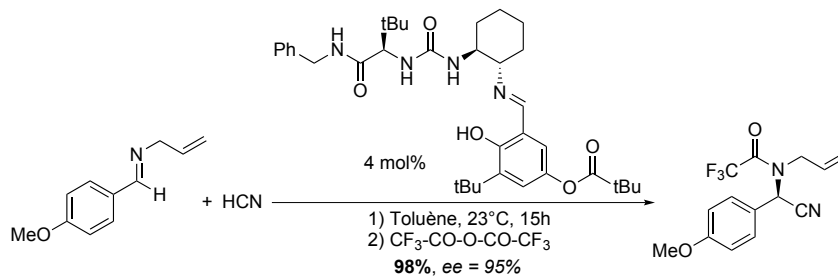
chiraux, on peut envisager que des catalyseurs métalliques proches de ceux utilisés pour la réaction de Strecker ont déjà été testés. L'utilisation de l'organocatalyse paraît cependant prometteuse et des catalyseurs chiraux sont donc proposés ici pour la réaction de Ugi.



(a) Approche énantiosélective de Iyer *et coll.* [261].



(b) Approche énantiosélective de Corey *et coll.* [262].



(c) Approche énantiosélective de Sigman *et coll.* [263].

FIGURE 10.3 – Réactions de Strecker énantiosélectives.

“Vers l’infini et au-delà...”
Buzz l’Éclair

Sixième partie

Annexes

ANNEXE A

DIAGRAMME ORBITALAIRE DU MÉTHYL ISONITRILE

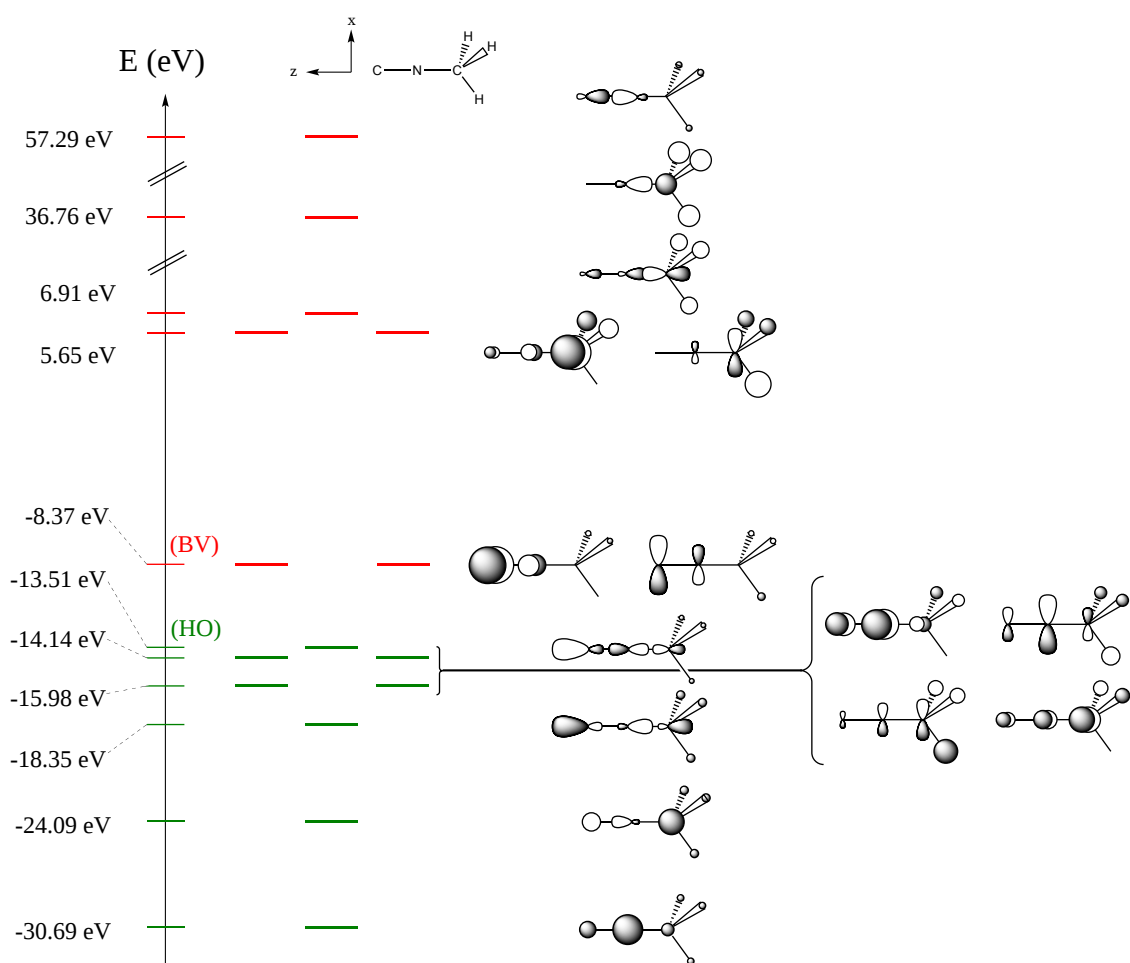


FIGURE A.1 – Diagramme orbitalaire du méthyl isonitrile calculé avec la méthode de Hückel étendue. Les orbitales représentées en vert sont occupées, celles en rouge sont vacantes.

ANNEXE B

POTENTIEL LEPS

Le potentiel utilisé pour tracer la surface d'énergie potentielle est de la forme [154–156] :

$$V^{LEPS}(r_{AB}, r_{BC}) = \frac{Q_{AB}}{1+a} + \frac{Q_{BC}}{1+b} + \frac{Q_{AC}}{1+c} - \left(\frac{J_{AB}^2}{(1+a)^2} + \frac{J_{BC}^2}{(1+b)^2} + \frac{J_{AC}^2}{(1+c)^2} - \frac{J_{AB}J_{BC}}{(1+a)(1+b)} - \frac{J_{BC}J_{AC}}{(1+b)(1+c)} - \frac{J_{AB}J_{AC}}{(1+a)(1+c)} \right)^{1/2}$$

où la fonction Q représente les interactions de Coulomb entre les nuages électroniques et les noyaux et où la fonction J représente les interactions quantiques d'échange. Les formes analytiques retenues pour ces fonctions sont [156] (où $i = AB, BC$ ou AC) :

$$Q_i(r_i) = \frac{d}{2} \left(\frac{3}{2} \exp^{-2\alpha(r_i-r_0)} - \exp^{-\alpha(r_i-r_0)} \right)$$
$$J_i(r_i) = \frac{d}{4} \left(\exp^{-2\alpha(r_i-r_0)} - 6 \exp^{-\alpha(r_i-r_0)} \right)$$

Les paramètres utilisés ont été les suivants : $a=0,05$; $b=0,30$; $c=0,05$; $d_{AB}=4,746$; $d_{BC}=4,746$; $d_{AC}=3,445$; $r_0=0,742$; $\alpha=1,942$; $r_{AC}=3,742$ [156]. Une représentation tridimensionnelle du potentiel obtenu est donnée Figure B.1.

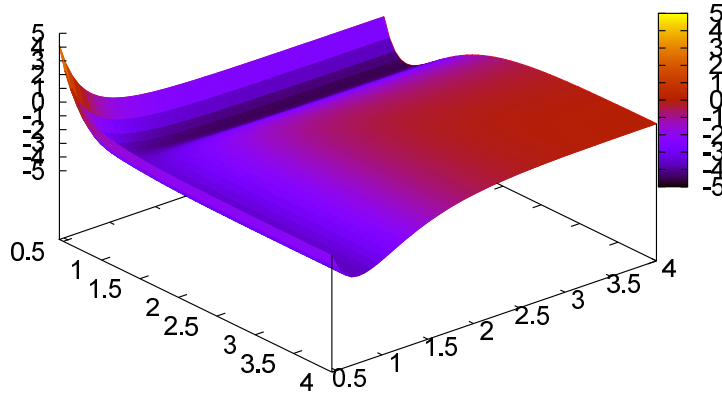


FIGURE B.1 – Représentation tridimensionnelle du potentiel LEPS.

ANNEXE C

ÉQUATIONS CINÉTIQUES POUR UN SYSTÈME $A \rightleftharpoons B \rightarrow C$

Soit un système chimique décrit par les équations de réactions suivantes : $A \rightleftharpoons B \rightarrow C$. La constante de vitesse pour la réaction $C \rightarrow B$ est supposée négligeable, la réaction étant fortement exothermique. Un profil énergétique pour un tel système est présenté Figure C.1 avec les notations associées.

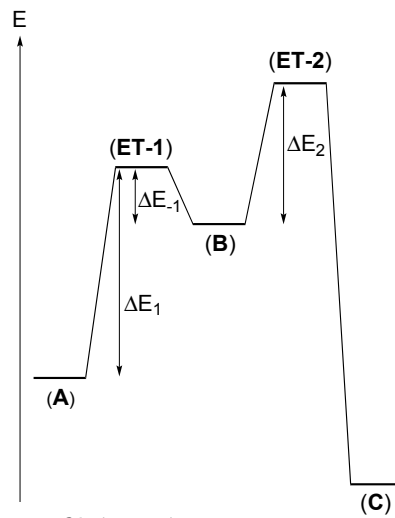


FIGURE C.1 – Profil énergétique pour un système $A \rightleftharpoons B \rightarrow C$.

Les équations cinétiques s'écrivent :

$$\begin{aligned} -\frac{d[A]}{dt} &= k_1[A] - k_{-1}[B] \\ -\frac{d[B]}{dt} &= (k_2 + k_{-1})[B] - k_1[A] \\ -\frac{d[C]}{dt} &= -k_2[B] \end{aligned}$$

La résolution de ces équations différentielles donne, avec les conditions initiales $[A]_{t=0}=1$, $[B]_{t=0}=0$, $[C]_{t=0}=0$:

$$\begin{aligned}
[A](t) &= -\frac{r_2 + k_1}{r_1 - r_2} e^{r_1 t} + \frac{r_1 + k_1}{r_1 - r_2} e^{r_2 t} \\
[B](t) &= \frac{r_1 + k_1}{r_1 - r_2} \cdot \frac{r_2 + k_1}{k_{-1}} \cdot (e^{r_2 t} - e^{r_1 t}) \\
[C](t) &= 1 - [A](t) - [B](t)
\end{aligned}$$

Avec les notations suivantes :

$$\begin{aligned}
\Delta &= (k_1 + k_{-1} + k_2)^2 - 4 \cdot k_1 \cdot k_2 \\
r_1 &= -\frac{(k_1 + k_{-1} + k_2) + \sqrt{\Delta}}{2} \\
r_2 &= -\frac{(k_1 + k_{-1} + k_2) - \sqrt{\Delta}}{2}
\end{aligned}$$

Les constantes de vitesse ont été calculées avec la formule de Eyring :

$$k_i = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G_i^\ddagger}{RT}}$$

en faisant l'approximation suivante : $\Delta G_i^\ddagger = \Delta E_i$.

L'évolution temporelle d'un tel système est présentée ci-dessous Figure C.2, avec les valeurs du réarrangement de Smiles pour l'*ortho*-nitrophénol avec liaison hydrogène : $E_1 = 11,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $E_{-1} = 3,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $E_2 = 8,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. On représente également l'évolution pour un mécanisme concerté avec une énergie d'activation égale à l'énergie de (**ET-2**). Il apparaît clairement que les courbes rouges et pontillées sont superposées.

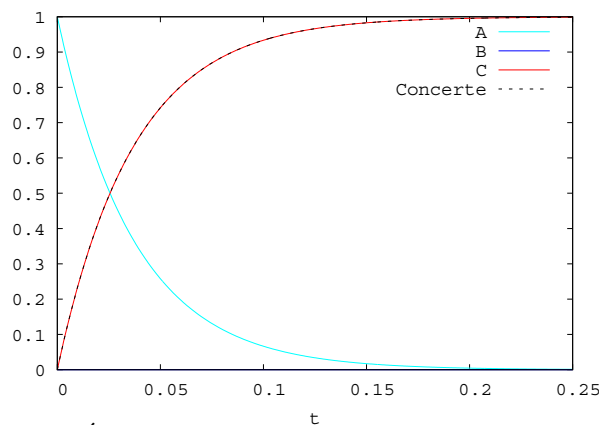


FIGURE C.2 – Évolution temporelle pour un système $A \rightleftharpoons B \rightarrow C$.

Dans le cas où l'énergie retour (**B**→**A**) est suffisamment faible, il y a donc un équilibre entre (**A**) et (**B**), et tout se passera comme si (**B**) n'existe pas. La cinétique est alors équivalente à celle d'un mécanisme concerté avec une barrière égale à la barrière globale. Pour le réarrangement de Smiles, seule l'énergie de l'état de transition d'ouverture a donc une importance pour la cinétique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Denis DIDEROT : *Pensées sur l'Interpretation de la Nature*. **1753**.
- [2] Dennis UPPER : "The unsuccessful self-treatment of a case of "writer's block"". *J. Appl. Behav. Anal.*, **1974**, Vol. 7, pages 497–497.
<http://dx.doi.org/10.1901/jaba.1974.7-497a>
- [3] Robert DIDDEN, Jeff SIGAFOOS, Mark F. O'REILLY, Giulio E. LANCIONI et Peter STURMEY : "A Multisite Cross-Cultural Replication of Upper's (1974) Unsuccessful Self-Treatment of Writer's Block". *J. Appl. Behav. Anal.*, **2007**, Vol. 40, pages 773–773.
<http://dx.doi.org/10.1901/jaba.2007.773>
- [4] Romain RAMOZZI, Nicolas CHÉRON, Benoit BRAÏDA, Phillipe C. HIBERTY et Paul FLEURAT-LESSARD : "A Valence Bond view of isocyanides electronic structure". *soumis*, **2011**.
- [5] W. ROTHE : "Vorläufige Mitteilung über eine neues Antibiotikum". *Pharmazie*, **1950**, Vol. 5, pages 190–190.
- [6] Ilse HAGEDORN et Heinrich TÖNJES : "Structure of xanthocillin, a new antibiotic". *Pharmazie*, **1956**, Vol. 11, pages 409–410.
- [7] Ilse HAGEDORN et Heinrich TÖNJES : "Structural explanation of xanthocillin ; a new antibiotic". *Pharmazie*, **1957**, Vol. 12, pages 567–580.
- [8] Michael S. EDENBOROUGH et Richard B. HERBERT : "Naturally occurring isocyanides". *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, Vol. 5, pages 229–245.
<http://dx.doi.org/10.1039/NP9880500229>
- [9] Paul J. SCHEUER : "Isocyanides and cyanides as natural products". *Acc. Chem. Res.*, **1992**, Vol. 25, pages 433–439.
<http://dx.doi.org/10.1021/ar00022a001>
- [10] B. Jay BURRESON, Paul J. SCHEUER, Janet FINER et Jon CLARDY : "9-Isocyanopupukeanane, a marine invertebrate allomone with a new sesquiterpene skeleton". *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, Vol. 97, pages 4763–4764.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00849a053>
- [11] W. LIEKE : "Über das Cyanallyl". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1859**, Vol. 112, pages 316–321.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18591120307>
- [12] A. GAUTIER : "Über die Einwirkung des Chlorwasserstoffs u.a. auf das Aethyl- und Methylcyanür". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, Vol. 142, pages 289–294.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18671420304>
- [13] August W. HOFMANN : "Über eine neue Reihe von Homologen der Cyanwasserstoffsäure". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, Vol. 144, pages 114–120.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18671440116>

- [14] Ivar UGI et Rudolf MEYR : "Neue Darstellungsmethode für Isonitrile". *Angew. Chem.*, **1958**, Vol. 70, pages 702–703.
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.19580702213>
- [15] Ivar UGI et Rudolf MEYR : "Isonitrile, I. Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung". *Chem. Ber.*, **1960**, Vol. 93, pages 239–248.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19600930136>
- [16] Ivar UGI, Winfried BETZ, Uwe FETZER et Klaus OFFERMANN : "Notiz zur Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung mittels Phosgen und Trialkylaminen". *Chem. Ber.*, **1961**, Vol. 94, pages 2814–2816.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19610941033>
- [17] Ivar UGI, Uwe FETZER, Ulrich EHOLZER, Hans KNUPFER et Klaus OFFERMANN : "Isonitrile Syntheses". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, Vol. 4, pages 472–484.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.196504721>
- [18] Giselher SKORNA et Ivar UGI : "Isocyanide Synthesis with Diphosgene". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1977**, Vol. 16, pages 259–260.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.197702591>
- [19] William P. WEBER, George W. GOKEL et Ivar UGI : "Phasenübergangs-Katalyse bei der Hofmannschen Carbylamin-Reaktion". *Angew. Chem.*, **1972**, Vol. 84, pages 587–587.
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.19720841211>
- [20] Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD et Aurélie SCHILTZ : "Isocyanide-free Ugi reactions". *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, Vol. 7, pages 3024–3026.
<http://dx.doi.org/10.1039/B908541F>
- [21] Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD et Aurélie SCHILTZ : "Isocyanide-Based Multicomponent Reaction 'without' Isocyanides". *Synlett*, **2009**, pages 1401–1404.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1217184>
- [22] Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD et Aurélie SCHILTZ : "One-pot synthesis of oxazoles using isocyanide surrogates". *Tetrahedron Lett.*, **2009**, Vol. 50, pages 5235–5237.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.07.001>
- [23] Albert M. VAN LEUSEN, B. E. HOOGENBOOM et H. SIDERIUS : "A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds". *Tetrahedron Lett.*, **1972**, Vol. 13, pages 2369–2372.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)85305-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85305-3)
- [24] Takeo SAEGUSA, Shiro KOBAYASHI, Yoshihiko ITO et Naohiko YASUDA : "Radical reaction of isocyanide with organotin hydride". *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, Vol. 90, pages 4182–4182.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01017a061>
- [25] Gilbert STORK et Philip M. SHER : "Regiospecific trapping of radicals from cyclization reactions. Cyclic nitriles via isocyanide trapping". *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, Vol. 105, pages 6765–6766.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00360a062>
- [26] Gilbert STORK et Philip M. SHER : "A catalytic tin system for trapping of radicals from cyclization reactions. Regio- and stereocontrolled formation of two adjacent chiral centers". *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, Vol. 108, pages 303–304.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00262a024>
- [27] Gilbert STORK, Philip M. SHER et Hai L. CHEN : "Radical cyclization-trapping in the synthesis of natural products. A simple, stereocontrolled route to prostaglandin F_{2α}". *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, Vol. 108, pages 6384–6385.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00280a043>

- [28] Hubert JOSIEN, Sung-Bo KO, David BOM et Dennis P. CURRAN : "A General Synthetic Approach to the (20S)-Camptothecin Family of Antitumor Agents by a Regiocontrolled Cascade Radical Cyclization of Aryl Isonitriles". *Chem. Eur. J.*, **1998**, Vol. 4, pages 67–83.
<http://dx.doi.org/10.1002/%28SICI%291521-3765%28199801%294:1%3C67::AID-CHEM67%3E3.0.CO;2-F/abstract>
- [29] Yoshihisa KOBAYASHI et Tohru FUKUYAMA : "Development of a novel indole synthesis and its application to natural products synthesis". *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, Vol. 35, pages 1043–1056.
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570350504>
- [30] Kuangsen SUNG et Chao-Chih CHEN : "Kinetics and mechanism of acid-catalyzed hydrolysis of cyclohexyl isocyanide and pKa determination of N-cyclohexylnitrilium ion". *Tetrahedron Lett.*, **2001**, Vol. 42, pages 4845–4848.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00863-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00863-2)
- [31] Gavin O. JONES, Xuechen LI, Amy E. HAYDEN, Kendall N. HOUK et Samuel J. DANISHEFSKY : "The Coupling of Isonitriles and Carboxylic Acids Occurring By Sequential Concerted Rearrangement Mechanisms". *Org. Lett.*, **2008**, Vol. 10, pages 4093–4096.
<http://dx.doi.org/10.1021/o18016287>
- [32] Mamoru TOBISU, Seiji YAMAGUCHI et Naoto CHATANI : "Lewis Acid-Promoted Imine Synthesis by the Insertion of Isocyanides into C-H Bonds of Electron-Rich Aromatic Compounds". *Org. Lett.*, **2007**, Vol. 9, pages 3351–3353.
<http://dx.doi.org/10.1021/o1071314v>
- [33] Ivar UGI : "Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions". *Pure Appl. Chem.*, **2001**, Vol. 73, pages 187–191.
<http://dx.doi.org/10.1351/pac200173010187>
- [34] Lutz WEBER : "Multi-component reactions and evolutionary chemistry". *Drug Discovery Today*, **2002**, Vol. 7, pages 143–147.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)00010-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(02)00010-7)
- [35] Diego J. RAMÓN et Miguel YUS : "Asymmetric Multicomponent Reactions (AM-CRs) : The New Frontier". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, Vol. 44, pages 1602–1634.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200460548>
- [36] Bruce GANEM : "Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design". *Acc. Chem. Res.*, **2009**, Vol. 42, pages 463–472.
<http://dx.doi.org/10.1021/ar800214s>
- [37] James D. SUNDERHAUS et Stephen F. MARTIN : "Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds". *Chem. Eur. J.*, **2009**, Vol. 15, pages 1300–1308.
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.200802140>
- [38] Laurent El KAÏM et Jieping ZHU : "Isonitriles et réactions multicomposants". *Techniques de l'ingénieur*, **2010**, pages 1–28.
<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/chimie-verte-ti142/isonitriles-et-reactions-multicomposants-chv2200/>
- [39] Eelco RUIJTER, Rachel SCHEFFELAAR et Romano V. A. ORRU : "Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, Vol. 50, pages 6234–6246.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201006515>
- [40] Adolph STRECKER : "Über die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, Vol. 75, pages 27–51.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18500750103>

- [41] Adolph STRECKER : "Über einen neuen aus Aldehyd - Ammoniak und Blausäure entstehenden Körper". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1854**, Vol. 91, pages 349–351.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18540910309>
- [42] Jeffrey T. KUETHE, Donald R. GAUTHIER JR., Gregory L. BEUTNER et Nobuyoshi YASUDA : "A Concise Synthesis of (S)-N-Ethoxycarbonyl- α -methylvaline". *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, pages 7469–7472.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo7012862>
- [43] Arthur R. HANTZSCH : "Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen". *Chem. Ber.*, **1881**, Vol. 14, pages 1637–1638.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.18810140214>
- [44] Pietro BIGINELLI : "Über Aldehyduramide des Acetessigäthers". *Chem. Ber.*, **1891**, Vol. 24, pages 1317–1379.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.189102401228>
- [45] Pietro BIGINELLI : "Über Aldehyduramide des Acetessigäthers II". *Chem. Ber.*, **1891**, Vol. 24, pages 2962–2967.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.189102402126>
- [46] Carl MANNICH et Walter KRÖSCHE : "Über ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin". *Arch. Pharm.*, **1912**, Vol. 250, pages 647–667.
<http://dx.doi.org/10.1002/ardp.19122500151>
- [47] Robert ROBINSON : "LXIII. – A Synthesis of Tropinone". *J. Chem. Soc.*, **1917**, Vol. 111, pages 762–768.
<http://dx.doi.org/10.1039/CT9171100762>
- [48] Alan TSALOEV, Alexei ILYIN, Sergey TKACHENKO, Alexandre IVACHTCHENKO, Dmitry KRAVCHENKO et Mikhail KRASAVIN : "Cyclic products of the Ugi reaction of aldehyde and keto carboxylic acids : chemoselective modification". *Tetrahedron Lett.*, **2011**, Vol. 52, pages 1800–1803.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.028>
- [49] Mario PASSERINI : "Sopra gli isonitrili (I). Composto del p-isonitrilazobenzolo con acetone ed acido acetico". *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, Vol. 51, pages 126–129.
- [50] Mario PASSERINI : "Sopra gli isonitrili (II). Composti con aldeidi o con chetoni ed acidi organici monobasici". *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, Vol. 51, pages 181–189.
- [51] Satoshi MAEDA, Shinsuke KOMAGAWA, Masanobu UCHIYAMA et Keiji MOROKUMA : "Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions : The Passerini Reaction is a Four-Component Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, Vol. 50, pages 644–649.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201005336>
- [52] Satoshi MAEDA et Keiji MOROKUMA : "A systematic method for locating transition structures of $A+B \rightarrow X$ type reactions". *J. Chem. Phys.*, **2010**, Vol. 132, pages 241102.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.3457903>
- [53] Otto MUMM : "Umsetzung von Säureimidchloriden mit Salzen organischer Säuren und mit Cyankalium". *Chem. Ber.*, **1910**, Vol. 43, pages 886–893.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.191004301151>
- [54] Scott E. DENMARK et Yu FAN : "The First Catalytic, Asymmetric α -Additions of Isocyanides. Lewis-Base-Catalyzed, Enantioselective Passerini-Type Reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, Vol. 125, pages 7825–7827.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja035410c>
- [55] Ulrike KUSEBAUCH, Barbara BECK, Kim MESSER, Eberhardt HERDTWECK et Alexander DÖMLING : "Massive Parallel Catalyst Screening : Toward Asymmetric MCRs". *Org. Lett.*, **2003**, Vol. 5, pages 4021–4024.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol035010u>

- [56] Peter R. ANDREANA, Chang C. LIU et Stuart L. SCHREIBER : "Stereochemical Control of the Passerini Reaction". *Org. Lett.*, **2004**, Vol. 6, pages 4231–4233.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol10482893>
- [57] Shi-Xin WANG, Mei-Xiang WANG, De-Xian WANG et Jieping ZHU : "Catalytic Enantioselective Passerini Three-Component Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, Vol. 48, pages 388–391.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200704315>
- [58] Ivar UGI, Rudolf MEYER, Uwe FETZER et Cornelius STEINBRÜCKNER : "Versuche mit Isonitrilen". *Angew. Chem.*, **1959**, Vol. 71, pages 386–386.
- [59] Ivar UGI et Cornelius STEINBRÜCKNER : "Über ein neues Kondensations-Prinzip". *Angew. Chem.*, **1960**, Vol. 72, pages 267–268.
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.19600720709>
- [60] Alexander DÖMLING et Ivar UGI : "Multicomponent Reactions with Isocyanides". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, Vol. 39, pages 3168–3210.
[http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U)
- [61] Alexander DÖMLING : "Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry". *Chem. Rev.*, **2006**, Vol. 106, pages 17–89.
<http://dx.doi.org/10.1021/cr0505728>
- [62] Stefano MARCACCINI et Tomás TORROBA : "The use of the Ugi four-component condensation". *Nat. Protocols*, **2007**, Vol. 2, pages 632–639.
<http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2007.71>
- [63] Luca BANFI, Andrea BASSO, Giuseppe GUANTI et Renata RIVA : "Application of tandem Ugi reaction/ring-closing metathesis in multicomponent synthesis of unsaturated nine-membered lactams". *Tetrahedron Lett.*, **2003**, Vol. 44, pages 7655–7658.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.08.027>
- [64] Alexei ILYIN, Volodymyr KYSIL, Mikhail KRASAVIN, Irina KURASHVILI et Alexandre V. IVACHTCHENKO : "Complexity-Enhancing Acid-Promoted Rearrangement of Tricyclic Products of Tandem Ugi 4CC/Intramolecular Diels-Alder Reaction". *J. Org. Chem.*, **2006**, Vol. 71, pages 9544–9547.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo061825f>
- [65] Vijaya GRACIAS, Joel D. MOORE et Stevan W. DJURIC : "Sequential Ugi/Heck cyclization strategies for the facile construction of highly functionalized N-heterocyclic scaffolds". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, Vol. 45, pages 417–420.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.10.147>
- [66] H. BOCK et Ivar UGI : "Multicomponent reactions. II. Stereoselective synthesis of 1(S)-camphor-2-cis-methylidene-isocyanide and its application in Passerini- and Ugi-reaction". *J. Prakt. Chem.*, **1997**, Vol. 339, pages 385–389.
<http://dx.doi.org/10.1002/prac.19973390167>
- [67] Luca BANFI, Andrea BASSO, Giuseppe GUANTI et Renata RIVA : *Multicomponent Reactions*, Chapitre 1 : "Asymmetric Isocyanide-based MCRs", pages 1–32. Wiley-VCH, **2005**.
- [68] Ivar UGI : "The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, Vol. 1, pages 8–21.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.196200081>
- [69] Laurent EL KAIM et Laurence GRIMAUD : "Beyond the Ugi reaction : less conventional interactions between isocyanides and iminium species". *Tetrahedron Lett.*, **2009**, Vol. 65, pages 2153–2171.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.002>

- [70] Stefan HECK et Alexander DÖMLING : "A Versatile Multi-Component One-Pot Thiazole Synthesis". *Synlett*, **2000**, pages 424–426.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-6517>
- [71] Ivar UGI, Friedrich K. ROSENDAHL et Ferdinand BODESHEIM : "Isonitrile, XIII. Kondensation von primären Aminen und Ketonen mit Isonitrilen und Rhodanwasserstoffsäure". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, Vol. 666, pages 54–61.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19636660107>
- [72] Ivar UGI et Klaus OFFERMANN : "Isonitrile, XVIII. Hydantoin-imide-(4)". *Chem. Ber.*, **1964**, Vol. 97, pages 2276–2281.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19640970825>
- [73] Ricardo BOSSIO, Stefano MARCACCINI et Roberto PEPINO : "Studies on Isocyanides and Related Compounds. A Facile Synthesis of Imidazo[1,5-a]imidazoles". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, Vol. 11, pages 1229–1231.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.1993199301199>
- [74] Ivar UGI et Ferdinand BODESHEIM : "Isonitrile, VIII. Umsetzung von Isonitrilen mit Hydrazonen und Stickstoffwasserstoffsäure". *Chem. Ber.*, **1961**, Vol. 94, pages 2797–2801.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19610941031>
- [75] Christopher D. FLOYD, Laura A. HARNETT, Andrew MILLER, Sanjay PATEL, Lydia SAROGLU et Mark WHITTAKER : "Rapid Synthesis of Matrix Metalloproteinase Inhibitors via Ugi Four-Component Condensation". *Synlett*, **1998**, pages 637–639.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-1998-1729>
- [76] Stefano MARCACCINI, Roberto PEPINO, Cecilia POLO et M. Cruz POZO : "Studies on Isocyanides and Related Compounds; A Facile Synthesis of (4)-Phenyl-1-(2H)phthalazinone-2-alkanoic Acid Amides". *Synthesis*, **2001**, pages 85–88.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-9745>
- [77] Ivar UGI et Ferdinand BODESHEIM : "Isonitrile, XIV. Umsetzung von Isonitrilen mit Hydrazonen und Carbonsäuren". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, Vol. 666, pages 61–64.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19636660108>
- [78] Gerwalt ZINNER, Dietrich MODERHACK et Wolfgang KLIEGEL : "Hydroxylamin-Derivate, XXXVII. Hydroxylamine in der Vierkomponenten-Kondensation nach Ugi". *Chem. Ber.*, **1969**, Vol. 102, pages 2536–2546.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19691020807>
- [79] Eugene CAMPION, Boliang LOU et Hossain SANEI : "Solid-phase synthesis of α -sulfonylamino amide derivatives based on Ugi-type condensation reaction using sulfonamides as amine input". *Tetrahedron Lett.*, **2002**, Vol. 43, pages 8467–8470.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02085-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02085-3)
- [80] Alexander v. ZYCHLINSKI et Ivar UGI : "MCR IX : A New and Easy Way for the Preparation of Piperazine-2-keto-3-carboxamides". *Heterocycles*, **1998**, Vol. 49, pages 29–32.
<http://dx.doi.org/10.3987/COM-97-S2>
- [81] Thomas A. KEATING et Robert W. ARMSTRONG : "Molecular Diversity via a Convertible Isocyanide in the Ugi Four-Component Condensation". *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, Vol. 117, pages 7842–7843.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00134a044>
- [82] Ivar UGI, Birgit WERNER et Alexander DÖMLING : "The Chemistry of Isocyanides, their MultiComponent Reactions and their Libraries". *Molecules*, **2003**, Vol. 8, pages 53–66.
<http://dx.doi.org/10.3390/80100053>

- [83] Lutz WEBER, Sabine WALLBAUM, Clemens BROGER et Klaus GUBERNATOR : "Optimization of the Biological Activity of Combinatorial Compound Libraries by a Genetic Algorithm". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, Vol. 34, pages 2280–2282.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.199522801>
- [84] Alexander DÖMLING et Ivar UGI : "The Seven-Component Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, Vol. 32, pages 563–564.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.199305631>
- [85] Alexander DÖMLING et Ivar UGI : "The Seven-Component Reaction – Corrigendum". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, Vol. 32, pages 916.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.199309161>
- [86] Niels ELDERS, Dion VAN DER BORN, Loes J. D. HENDRICKX, Brian J. J. TIMMER, Arik KRAUSE, Elwin JANSSEN, Frans J. J. DE KANTER, Eelco RUIJTER et Romano V. A. ORRU : "The Efficient One-Pot Reaction of up to Eight Components by the Union of Multicomponent Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, Vol. 48, pages 5856–5859.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200902683>
- [87] Ivar UGI : "From Isocyanides via Four-Component Condensations to Antibiotic Syntheses". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, Vol. 21, pages 810–819.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.198208101>
- [88] Christopher HULME et Vijay GORE : "Multi-component Reactions : Emerging Chemistry in Drug Discovery ; From Xylocain to Crixivan". *Curr. Med. Chem.*, **2003**, Vol. 10, pages 51–80.
<http://dx.doi.org/10.2174/0929867033368600>
- [89] J. Edward SEMPLE, Pen C. WANG, Zenon LYSENKO et Madeleine M. JOULLIE : "Total synthesis of (+)-furanomycin and stereoisomers". *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, Vol. 102, pages 7505–7510.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00545a018>
- [90] Atsushi ENDO, Arata YANAGISAWA, Masanao ABE, Shigemitsu TOHMA, Toshiyuki KAN et Tohru FUKUYAMA : "Total Synthesis of Ecteinascidin 743". *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, Vol. 124, pages 6552–6554.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja026216d>
- [91] Elias J. COREY, David Y. GIN et Robert S. KANIA : "Enantioselective Total Synthesis of Ecteinascidin 743". *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, Vol. 118, pages 9202–9203.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja962480t>
- [92] Kai ROSSEN, P. J. PYE, L. M. DiMICHELE, R. P. VOLANTE et Paul J. REIDER : "An efficient asymmetric hydrogenation approach to the synthesis of the Crixivan® piperazine intermediate". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, Vol. 39, pages 6823–6826.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01484-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01484-1)
- [93] Kai ROSSEN, Steven A. WEISSMAN, J. SAGER, R. A. REAMER, David ASKIN, R. P. VOLANTE et Paul J. REIDER : "Asymmetric hydrogenation of tetrahydropyrazines : Synthesis of (S)-piperazine-2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor indinavir". *Tetrahedron Lett.*, **1995**, Vol. 36, pages 6419–6422.
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/0040-4039\(95\)01345-I](http://dx.doi.org/doi:10.1016/0040-4039(95)01345-I)
- [94] Laurent El KAÏM, Laurence GRIMAUD et Julie OBLE : "Phenol Ugi-Smiles Systems : Strategies for the Multicomponent N-Arylation of Primary Amines with Isocyanides, Aldehydes, and Phenols". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, Vol. 44, pages 7961–7964.
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.200502636>
- [95] Laurent El KAÏM et Laurence GRIMAUD : "Ugi-Smiles couplings : new entries to N-aryl carboxamide derivatives". *Mol. Div.*, **2010**, Vol. 14, pages 855–867.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11030-009-9175-3>

- [96] Laurent El KAÏM, Marie GIZOLME et Laurence GRIMAUD : "O-Arylative Passerini Reactions". *Org. Lett.*, **2006**, Vol. 8, pages 5021–5023.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol0617502>
- [97] Arthur A. LEVY, Harry C. RAINS et Samuel SMILES : "CCCCCLII. – The rearrangement of hydroxy-sulphones. Part I". *J. Chem. Soc.*, **1931**, pages 3264–3269.
<http://dx.doi.org/10.1039/JR9310003264>
- [98] Wilfrid J. EVANS et Samuel SMILES : "299. Derivatives of o-thioldiphenylamine". *J. Chem. Soc.*, **1935**, pages 1263–1265.
<http://dx.doi.org/10.1039/JR9350001263>
- [99] Joseph F. BUNNETT et Roland E. ZAHLER : "Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions". *Chem. Rev.*, **1951**, Vol. 49, pages 273–412.
<http://dx.doi.org/10.1021/cr60153a002>
- [100] Marie GIZOLME : *Réactions multicomposant et isonitriles*. Thèse de doctorat, ENSTA, **2007**.
<http://pastel.archives-ouvertes.fr/docs/00/50/36/71/PDF/Gizolme.pdf>
- [101] Julie OBLE : *Nouvelles réactions multicomposant avec des phénols et des isonitriles*. Thèse de doctorat, ENSTA, **2007**.
<http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/50/36/49/PDF/Oble.pdf>
- [102] Laurent El KAÏM, Marie GIZOLME, Laurence GRIMAUD et Julie OBLE : "Direct Access to Heterocyclic Scaffolds by New Multicomponent Ugi-Smiles Couplings". *Org. Lett.*, **2006**, Vol. 8, pages 4019–4021.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol061605o>
- [103] Laurent El KAÏM, Marie GIZOLME, Laurence GRIMAUD et Julie OBLE : "Smiles Rearrangements in Ugi- and Passerini-Type Couplings : New Multicomponent Access to O- and N-Arylamides". *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, pages 4169–4180.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo070202e>
- [104] Laurent El KAÏM, Marie GIZOLME, Laurence GRIMAUD et Julie OBLE : "New Benzothiazole and Benzoxazole Scaffolds from the Ugi-Smiles Couplings of Heterocyclic Thiols". *Synlett*, **2007**, pages 465–469.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-968027>
- [105] Laurent El KAÏM, Laurence GRIMAUD et Srinivas Reddy PURUMANDLA : "Ugi-Smiles couplings in water". *Tetrahedron Lett.*, **2010**, Vol. 51, pages 4962–4964.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.058>
- [106] Laurent El KAÏM, Laurence GRIMAUD et Julie OBLE : "New Ugi-Smiles-Metathesis Strategy toward the Synthesis of Pyrimido Azepines". *J. Org. Chem.*, **2007**, Vol. 72, pages 5835–5838.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo070706c>
- [107] Laurent El KAÏM, Marion GIZZI et Laurence GRIMAUD : "New MCR-Heck-Isomerization Cascade toward Indoles". *Org. Lett.*, **2008**, Vol. 10, pages 3417–3419.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol801217a>
- [108] Anaëlle BARTHELON, Laurent El KAÏM, Marie GIZOLME et Laurence GRIMAUD : "Thiols in Ugi- and Passerini-Smiles-Type Couplings". *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, pages 5974–5987.
<http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200800859>
- [109] Wolfram KOCH et Max C. HOLTHAUSEN : *A Chemist's Guide to Density Functional Theory, Second Edition*. Wiley-VCH, **2001**.
- [110] David YOUNG : *Computational Chemistry : A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. Wiley-Interscience, **2001**.
- [111] Christopher J. CRAMER : *Essentials Of Computational Chemistry : Theories And Models, Second Edition*. Wiley, **2004**.

- [112] Frank JENSEN : *Introduction to Computational Chemistry, Second Edition*. Wiley, **2006**.
- [113] K. I. RAMACHANDRAN, Gopakumar DEEPA et Krishnan NAMBOORI : *Computational Chemistry and Molecular Modeling : Principles and Applications*. Springer, **2008**.
- [114] S. Francis BOYS : "Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System". *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1950**, Vol. 200, pages 542–554.
<http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>
- [115] Warren J. HEHRE, Robert F. STEWART et John A. POPLE : "Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals". *J. Chem. Phys.*, **1969**, Vol. 51, pages 2657–2664.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1672392>
- [116] Warren J. HEHRE, Robert DITCHFIELD et John A. POPLE : "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules". *J. Chem. Phys.*, **1972**, Vol. 56, pages 2257–2261.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1677527>
- [117] EMSL Basis Set EXCHANGE :
<https://bse.pnl.gov/bse/portal>
- [118] Raghavachari KRISHNAN, J. Stephen BINKLEY, Rolf SEEGER et John A. POPLE : "Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions". *J. Chem. Phys.*, **1980**, Vol. 72, pages 650–654.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.438955>
- [119] Praveen C. HARIHARAN et John A. POPLE : "The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies". *Theor. Chim. Act.*, **1973**, Vol. 28, pages 213–222.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00533485>
- [120] Jayaraman CHANDRASEKHAR, Juan G. ANDRADE et Paul von RAGUÉ SCHLEYER : "Efficient and accurate calculation of anion proton affinities". *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, Vol. 103, pages 5609–5612.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00408a074>
- [121] Thom H. DUNNING : "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen". *J. Chem. Phys.*, **1989**, Vol. 90, pages 1007–1023.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.456153>
- [122] Rick A. KENDALL, Thom H. DUNNING et Robert J. HARRISON : "Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions". *J. Chem. Phys.*, **1992**, Vol. 96, pages 6796–6806.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.462569>
- [123] Christian MØLLER et Milton S. PLESSET : "Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems". *Phys. Rev.*, **1934**, Vol. 46, pages 618–622.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.46.618>
- [124] Enrico FERMI : "Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Prioprietà dell'Atomo". *Rend. Accad. Naz. Lincei*, **1927**, Vol. 6, pages 602–607.
- [125] Llewellyn H. THOMAS : "The calculation of atomic fields". *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1927**, Vol. 23, pages 542–548.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0305004100011683>
- [126] Pierre HOHENBERG et Walter KOHN : "Inhomogeneous Electron Gas". *Phys. Rev.*, **1964**, Vol. 136, pages B864–B871.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>

- [127] Walter KOHN et Lu Jeu SHAM : “Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects”. *Phys. Rev.*, **1965**, Vol. *140*, pages A1133–A1138.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- [128] Aron J. COHEN, Paula MORI-SÁNCHEZ et Weitao YANG : “Insights into Current Limitations of Density Functional Theory”. *Science*, **2008**, Vol. *321*, pages 792–794.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1158722>
- [129] Emil I. PROYNOV, A. VELA et Dennis R. SALAHUB : “Nonlocal correlation functional involving the Laplacian of the density”. *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, Vol. *230*, pages 419–428.
[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)01189-3](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(94)01189-3)
- [130] Axel D. BECKE : “Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing”. *J. Chem. Phys.*, **1996**, Vol. *104*, pages 1040–1046.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.470829>
- [131] Stefan GRIMME : “Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections”. *J. Comp. Chem.*, **2004**, Vol. *25*, pages 1463–1473.
<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.20078>
- [132] Jeng-Da CHAI et Martin HEAD-GORDON : “Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals”. *J. Chem. Phys.*, **2008**, Vol. *128*, pages 084106.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2834918>
- [133] Stefan GRIMME : “Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation”. *J. Chem. Phys.*, **2006**, Vol. *124*, pages 034108.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2148954>
- [134] Axel BECKE : “A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories”. *J. Chem. Phys.*, **1993**, Vol. *98*, pages 1372–1377.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.464304>
- [135] Axel BECKE : “Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange”. *J. Chem. Phys.*, **1993**, Vol. *98*, pages 5648–5652.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>
- [136] Axel BECKE : “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior”. *Phys. Rev. A*, **1988**, Vol. *38*, pages 3098–3100.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
- [137] John P. PERDEW : *Electronic Structure of Solids '91*, page 11. Akademie Verlag, Berlin, **1991**.
- [138] John P. PERDEW et Yue WANG : “Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy”. *Phys. Rev. B*, **1992**, Vol. *45*, pages 13244–13249.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.45.13244>
- [139] Chengteh LEE, Weitao YANG et Robert G. PARR : “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”. *Phys. Rev. B*, **1988**, Vol. *37*, pages 785–789.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- [140] Philip J. STEPHENS, Frank J. DEVLIN, Cary F. CHABALOWSKI et Michael J. FRISCH : “*Ab Initio* Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields”. *J. Phys. Chem.*, **1994**, Vol. *98*, pages 11623–11627.
<http://dx.doi.org/10.1021/j100096a001>
- [141] Yan ZHAO, Nathan E. SCHULTZ et Donald G. TRUHLAR : “Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics,

- and noncovalent interactions". *J. Chem. Phys.*, **2005**, Vol. *123*, pages 161130.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2126975>
- [142] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions". *J. Chem. Phys.*, **2006**, Vol. *125*, pages 194101.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2370993>
- [143] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions". *J. Chem. Theory Comput.*, **2008**, Vol. *4*, pages 1849–1868.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct800246v>
- [144] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Applications and validations of the Minnesota density functionals". *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, Vol. *502*, pages 1–13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2010.11.060>
- [145] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry". *Acc. Chem. Res.*, **2008**, Vol. *41*, pages 157–167.
<http://dx.doi.org/10.1021/ar700111a>
- [146] Pedro J. SILVA et Maria João RAMOS : "Successes and failures of DFT functionals in acid/base and redox reactions of organic and biochemical interest". *Computational and Theoretical Chemistry*, **2011**, Vol. *966*, pages 120–126.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2011.02.022>
- [147] Yan ZHAO et Donald 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". *Theor. Chem. Account*, **2008**, Vol. *120*, pages 215–241.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- [148] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Erratum - 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". *Theor. Chem. Account*, **2008**, Vol. *119*, pages 525–525.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>
- [149] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Density Functional for Spectroscopy : No Long-Range Self-Interaction Error, Good Performance for Rydberg and Charge-Transfer States, and Better Performance on Average than B3LYP for Ground States". *J. Phys. Chem. A*, **2006**, Vol. *110*, pages 13126–13130.
<http://dx.doi.org/10.1021/jp066479k>
- [150] 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, J. M. 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, J. J. DANNENBERG,

- S. DAPPRICH, A. D. DANIELS, O. FARKAS, J. B. FORESMAN, J. V. ORTIZ, J. CIOŚ-
LOWSKI et D. J. FOX : “Gaussian 09, Revision A.02”. Gaussian, Inc., Wallingford,
CT, 2009.
- [151] Svante A. ARRHENIUS : “On the velocity of the inversion of cane sugar by acids”.
Z. Phys. Chem., **1889**, Vol. 4, pages 226.
- [152] Henry EYRING : “The Activated Complex in Chemical Reactions”. *J. Chem. Phys.*,
1935, Vol. 3, pages 107–115.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1749604>
- [153] Klaus MÜLLER : “Reaction Paths on Multidimensional Energy Hypersurfaces”.
Angew. Chem. Int. Ed., **1980**, Vol. 19, pages 1–13.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.198000013>
- [154] P. J. KUNTZ, E. M. NEMETH, John C. POLANYI, S. D. ROSNER et C. E. YOUNG :
“Energy Distribution Among Products of Exothermic Reactions. II. Repulsive,
Mixed, and Attractive Energy Release”. *J. Chem. Phys.*, **1966**, Vol. 44, pages
1168–1184.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1726803>
- [155] John C. POLANYI et W. H. WONG : “Location of Energy Barriers. I. Effect on the
Dynamics of Reactions A + BC”. *J. Chem. Phys.*, **1969**, Vol. 51, pages 1439–1450.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.1672194>
- [156] Hannes JONSSON, Greg MILLS et Karsten W. JACOBSEN : *Classical and Quantum
Dynamics in Condensed Phase Simulations*, Chapitre 16 : “Nudged Elastic Band for
Finding Minimum Energy Paths of Transitions”, pages 385–404. World Scientific,
1998.
- [157] Ron ELBER et Martin KARPLUS : “A method for determining reaction paths in large
molecules : Application to myoglobin”. *Chem. Phys. Lett.*, **1987**, Vol. 139, pages
375–380.
[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(87\)80576-6](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(87)80576-6)
- [158] Weinan E, Weiqing REN et Eric VANDEN-EIJNDEN : “String method for the study
of rare events”. *Phys. Rev. B*, **2002**, Vol. 66, pages 052301.
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.66.052301>
- [159] Weinan E, Weiqing REN et Eric VANDEN-EIJNDEN : “Simplified and improved
string method for computing the minimum energy paths in barrier-crossing events”.
J. Chem. Phys., **2007**, Vol. 126, pages 164103.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2720838>
- [160] Paul FLEURAT-LESSARD et Prakash DAYAL : “A chemist view on reaction path
determination”. *To be published*, **2011**.
- [161] Paul FLEURAT-LESSARD et Prakash DAYAL : “OpenPath”, **2011**.
[http://forge.cbp.ens-lyon.fr/redmine/projects/openpath/wiki/
WikiEnglish](http://forge.cbp.ens-lyon.fr/redmine/projects/openpath/wiki/WikiEnglish)
- [162] A. D. MCNAUGHT et A. WILKINSON : *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”)*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.
<http://dx.doi.org/10.1351/goldbook.CT07009>
- [163] Richard F. W. BADER : “Atoms in Molecules”. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, Vol. 18,
pages 9–15.
<http://dx.doi.org/10.1021/ar00109a003>
- [164] Richard F. W. BADER : “A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Appli-
cations”. *Chem. Rev.*, **1991**, Vol. 91, pages 893–928.
<http://dx.doi.org/10.1021/cr00005a013>
- [165] Richard F. W. BADER : *Atoms in Molecules : A Quantum Theory*. Clarendon Press,
1994.

- [166] Richard F. W. BADER et H. ESSÉN : "The characterization of atomic interactions". *J. Chem. Phys.*, **1984**, Vol. 80, pages 1943–1960.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.446956>
- [167] Richard F. W. BADER, Ronald J. GILLESPIE et Preston J. MACDOUGALL : "A physical basis for the VSEPR model of molecular geometry". *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, Vol. 110, pages 7329–7336.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00230a009>
- [168] Robin P. SAGAR, Andrew C. T. KU, Vedene H. SMITH et Alfredo M. SIMAS : "The Laplacian of the charge density and its relationship to the shell structure of atoms and ions". *J. Chem. Phys.*, **1988**, Vol. 88, pages 4367–4374.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.453796>
- [169] Zheng SHI et Russell J. BOYD : "The shell structure of atoms and the Laplacian of the charge density". *J. Chem. Phys.*, **1988**, Vol. 88, pages 4375–4377.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.454711>
- [170] Axel D. BECKE et Kenneth E. EDGECOMBE : "A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems". *J. Chem. Phys.*, **1990**, Vol. 92, pages 5397–5403.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.458517>
- [171] Carl Friedrich von WEIZSÄCKER : *Z. Phys.*, **1934**, Vol. 96, pages 431.
- [172] Andreas SAVIN, Ove JEPSEN, Jürgen FLAD, Ole Krogh ANDERSEN, Heinzwerner PREUSS et Hans Georg von SCHNERING : "Electron Localization in Solid-State Structures of the Elements : the Diamond Structure". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, Vol. 31, pages 187–188.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.199201871>
- [173] Bernard SILVI et Andreas SAVIN : "Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions". *Nature*, **1994**, Vol. 371, pages 683–686.
<http://dx.doi.org/10.1038/371683a0>
- [174] Erin R. JOHNSON, Shahar KEINAN, Paula MORI-SANCHEZ, Julia CONTRERAS-GARCIA, Aron J. COHEN et Weitao YANG : "Revealing Noncovalent Interactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, Vol. 132, pages 6498–6506.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja100936w>
- [175] Julia CONTRERAS-GARCIA, Erin R. JOHNSON, Shahar KEINAN, Robin CHAUDRET, Jean-Philip PIQUEMAL, David N. BERATAN et Weitao YANG : "NCIPLLOT : A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions". *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, Vol. 7, pages 625–632.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct100641a>
- [176] John Ulric NEF : "Über das zweiwerthige Kohlenstoffatom". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, Vol. 270, pages 267–335.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.18922700302>
- [177] Ivar UGI et Uwe FETZER : "Isonitrile, III. Die Addition von Carbonsäurechloriden an Isonitrile". *Chem. Ber.*, **1961**, Vol. 94, pages 1116–1121.
<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19610940433>
- [178] Mark WESTLING, Richard SMITH et Tom LIVINGHOUSE : "A convergent approach to heterocycle synthesis via silver ion mediated .alpha.-ketoimidoyl halide-arene cyclizations. An application to the synthesis of the erythrinane skeleton". *J. Org. Chem.*, **1986**, Vol. 51, pages 1159–1165.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo00358a001>
- [179] Bradford C. VAN WANGENEN et John H. CARDENILLA : "Short, efficient syntheses of the antibiotic eudistomins I and T". *Tetrahedron Lett.*, **1989**, Vol. 30, pages

- 3605–3608.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)80460-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80460-3)
- [180] Cheol Hae LEE, Mark WESTLING, Tom LIVINGHOUSE et Andrew C. WILLIAMS : “Acynitrilium ion-initiated heteroannulations in alkaloid synthesis. An efficient, stereocontrolled, total synthesis of the Orchidaceae alkaloid ($\pm$)-dendrobine”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, Vol. *114*, pages 4089–4095.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00037a009>
- [181] Tom LIVINGHOUSE : “C-Acynitrilium ion initiated cyclizations in heterocycle synthesis”. *Tetrahedron*, **1999**, Vol. *55*, pages 9947–9978.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00565-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00565-7)
- [182] Didier COFFINIER, Laurent EL KAÏM et Laurence GRIMAUD : “Isocyanide-Based Two-Step Three-Component Keteneimine Formation”. *Org. Lett.*, **2009**, Vol. *11*, pages 1825–1827.
<http://dx.doi.org/10.1021/o19004432>
- [183] Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD et Simon WAGSCHAL : “Three-Component Nef-Huisgen Access to 1,2,4-Triazoles”. *Synlett*, **2009**, Vol. *8*, pages 1315–1317.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1216738>
- [184] Robert M. ADLINGTON et Anthony G. M. BARRETT : “The preparation and reactions of 1-lithio-alkylamino-1-lithio-oxy-allene derivatives”. *Tetrahedron*, **1981**, Vol. *37*, pages 3935–3942.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93267-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93267-3)
- [185] Jack J. CHEN et Seema V. DESHPANDE : “Rapid synthesis of α -ketoamides using microwave irradiation–simultaneous cooling method”. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, Vol. *44*, pages 8873–8876.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.180>
- [186] Jonathan CLAYDEN, Stuart WARREN, Nick GREEVES et Peters WOTHERS : *Chimie organique*. De Boeck, **2002**.
- [187] K. Peter C. VOLLHARDT et Neil E. SCHORE : *Traité de chimie organique*. De Boeck, **2009**.
- [188] Myron L. BENDER : “Oxygen Exchange as Evidence for the Existence of an Intermediate in Ester Hydrolysis”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, Vol. *73*, pages 1626–1629.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01148a063>
- [189] Gary A. ROGERS et Thomas C. BRUCE : “Mechanisms of acyl group transfer from a tetrahedral intermediate”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, Vol. *96*, pages 2481–2488.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00815a029>
- [190] Robert A. MCCLELLAND et Linda J. SANTRY : “Reactivity of tetrahedral intermediates”. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, Vol. *16*, pages 394–399.
<http://dx.doi.org/10.1021/ar00095a001>
- [191] Robert A. MCCLELLAND : “Rate-limiting deprotonation in tetrahedral intermediate breakdown”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, Vol. *106*, pages 7579–7583.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00336a044>
- [192] T. William BENTLEY, Gareth LLEWELLYN et J. Anthony MCALISTER : “ S_N2 Mechanism for Alcoholysis, Aminolysis, and Hydrolysis of Acetyl Chloride”. *J. Org. Chem.*, **1996**, Vol. *61*, pages 7927–7932.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo9609844>
- [193] Joseph M. FOX, Olga DMITRENKO, Lian an LIAO et Robert D. BACH : “Computational Studies of Nucleophilic Substitution at Carbonyl Carbon : the S_N2 Mechanism versus the Tetrahedral Intermediate in Organic Synthesis”. *J. Org. Chem.*, **2004**, Vol. *69*, pages 7317–7328.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo049494z>

- [194] Binju WANG et Zexing CAO : "Mechanism of Acid-Catalyzed Hydrolysis of Formamide from Cluster-Continuum Model Calculations : Concerted versus Stepwise Pathway". *J. Phys. Chem. A*, **2010**, Vol. *114*, pages 12918–12927.
<http://dx.doi.org/10.1021/jp106560s>
- [195] A. Patricia BENTO, Miquel SOLA et F. Matthias BICKELHAUPT : "E2 and S_N2 Reactions of X[−] + CH₃CH₂X (X = F, Cl); an *ab Initio* and DFT Benchmark Study". *J. Chem. Theory Comput.*, **2008**, Vol. *4*, pages 929–940.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct700318e>
- [196] Yan ZHAO et Donald G. TRUHLAR : "Density Functional Calculations of E2 and S_N2 Reactions : Effects of the Choice of Density Functional, Basis Set, and Self-Consistent Iterations". *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, Vol. *6*, pages 1104–1108.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct100082z>
- [197] Zong-Quan WU, Robert J. ONO, Zheng CHEN et Christopher W. BIELAWSKI : "Synthesis of Poly(3-alkylthiophene)-block-poly(arylisocyanide) : Two Sequential, Mechanistically Distinct Polymerizations Using a Single Catalyst". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, Vol. *132*, pages 14000–14001.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja106999q>
- [198] Mark WESTLING et Tom LIVINGHOUSE : "Intramolecular cyclizations of α -ketoimidoyl halides derived from organic isonitriles. An expedient approach to the synthesis of 1-acyl-3,4-dihydroisoquinolines". *Tetrahedron Lett.*, **1985**, Vol. *26*, pages 5389–5392.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98215-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98215-7)
- [199] Xuechen LI et Samuel J. DANISHEFSKY : "New Chemistry with Old Functional Groups : On the Reaction of Isonitriles with Carboxylic Acids—A Route to Various Amide Types". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, Vol. *130*, pages 5446–5448.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja800612r>
- [200] Xuechen LI, Yu YUAN, William F. BERKOWITZ, Louis J. TODARO et Samuel J. DANISHEFSKY : "On the Two-Component Microwave-Mediated Reaction of Isonitriles with Carboxylic Acids : Regarding Alleged Formimidate Carboxylate Mixed Anhydrides". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, Vol. *130*, pages 13222–13224.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja8047078>
- [201] Xuechen LI, Yu YUAN, Cindy KAN et Samuel J. DANISHEFSKY : "Addressing Mechanistic Issues in the Coupling of Isonitriles and Carboxylic Acids : Potential Routes to Peptidic Constructs". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, Vol. *130*, pages 13225–13227.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja804709s>
- [202] Laurent EL KAÏM et Emmanuel PINOT-PERIGORD : "Trifluoropyruvamides from isocyanides and trifluoroacetic anhydride". *Tetrahedron*, **1998**, Vol. *54*, pages 3799–3806.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00104-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00104-5)
- [203] Jennifer A. OAKSMITH, Ulf PETERS et Bruce GANEM : "Three-Component Condensation Leading to β -Amino Acid Diamides : Convergent Assembly of β -Peptide Analogues". *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, Vol. *126*, pages 13606–13607.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja0450152>
- [204] Benoît BRAÏDA, Dilshaad BUNDHOO, Bernd ENGELS et Philippe C. HIBERTY : "Testing the Validity of the Conventional Resonance Model for Protonated Carbonyl, Imine and Thiocarbonyl Compounds. An *Ab Initio* Valence Bond Study". *Org. Lett.*, **2008**, Vol. *10*, pages 1951–1954.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol800391d>
- [205] Cristina FAGGI, Mara GARCA-VALVERDE, Stefano MARCACCINI et Gloria MENCHI : "Isolation of Ugi Four-Component Condensation Primary Adducts : A Straightforward Route to Isocoumarins". *Org. Lett.*, **2010**, Vol. *12*, pages 788–791.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol9028622>

- [206] Nicolas CHÉRON, Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD et Paul FLEURAT-LESSARD : "A DFT study of the Nef-Isocyanide reaction : mechanism, influence of parameters and scope". *J. Phys. Chem. A*, **2011**, Vol. 115, pages 10106–10112.
<http://dx.doi.org/10.1021/jp205909d>
- [207] Gareth J. S. EVANS, Katherine WHITE, James A. PLATTS et Nicholas C. O. TOMKINSON : "Computational study of iminium ion formation : effects of amine structure". *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, Vol. 4, pages 2616–2627.
<http://dx.doi.org/10.1039/B602645A>
- [208] Ruth F. NUTT et Madeleine M. JOULLIE : "Four-component condensation : a new versatile method for the synthesis of substituted prolyl peptides". *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, Vol. 104, pages 5852–5853.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00385a080>
- [209] Luca BANFI, Andrea BASSO, Giuseppe GUANTI, Silvia MERLO, Claudio REPETTO et Renata RIVA : "A convergent synthesis of enantiopure bicyclic scaffolds through multicomponent Ugi reaction". *Tetrahedron*, **2008**, Vol. 64, pages 1114–1134.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.058>
- [210] Laurent EL KAÏM, Laurence GRIMAUD, Julie OBLE et Simon WAGSCHAL : "Three-component Ugi–Smiles couplings of cyclic imines". *Tetrahedron Lett.*, **2009**, Vol. 50, pages 1741–1743.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.145>
- [211] Matthias FLEISCHMANN, Diana DRETTWAN, Erli SUGIONO, Magnus RUEPING et Ruth M. GSCHWIND : "Brønsted Acid Catalysis : Hydrogen Bonding versus Ion Pairing in Imine Activation". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, Vol. 50, pages 6364–6369.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201101385>
- [212] John A. KEITH, Robert J. NIELSEN, Jonas OXGAARD et William A. GODDARD III : "Unraveling the Wacker Oxidation Mechanisms". *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, Vol. 129, pages 12342–12343.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja072400t>
- [213] Gavin O. JONES, Peng LIU, Kendall N. HOUK et Stephen L. BUCHWALD : "Computational Explorations of Mechanisms and Ligand-Directed Selectivities of Copper-Catalyzed Ullmann-Type Reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, Vol. 132, pages 6205–6213.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja100739h>
- [214] Ya-Jun ZHENG et Rick L. ORNSTEIN : "Mechanism of Nucleophilic Aromatic Substitution of 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene by Glutathione in the Gas Phase and in Solution. Implications for the Mode of Action of Glutathione S-Transferases". *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, Vol. 119, pages 648–655.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja963177v>
- [215] Dingguo XU, Yanseng WEI, Jingbo WU, Debra DUNAWAY-MARIANO, Hua GUO, Qiang CUI et Jiali GAO : "QM/MM Studies of the Enzyme-Catalyzed Dechlorination of 4-Chlorobenzoyl-CoA Provide Insight into Reaction Energetics". *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, Vol. 126, pages 13649–13658.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja0460211>
- [216] Jakob MEISENHEIMER : "Über Reactionen aromatischer Nitrokörper". *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, Vol. 323, pages 205–246.
<http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19023230205>
- [217] A. Hunter M. RENFREW, John A. TAYLOR, James M. J. WHITMORE et Andrew WILLIAMS : "A single transition state in nucleophilic aromatic substitution : reaction of phenolate ions with 2-(4-nitrophenoxy)-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine in aqueous

- solution". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, pages 1703–1704.
<http://dx.doi.org/10.1039/P29930001703>
- [218] Mikhail N. GLUKHOVTSEV, Robert D. BACH et Sergei LAITER : "Single-Step and Multistep Mechanisms of Aromatic Nucleophilic Substitution of Halobenzenes and Halonitrobenzenes with Halide Anions : Ab Initio Computational Study". *J. Org. Chem.*, **1997**, Vol. 62, pages 4036–4046.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo962096e>
- [219] Israel FERNANDEZ, Gernot FRENKING et Einar UGGERUD : "Rate-Determining Factors in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions". *J. Org. Chem.*, **2010**, Vol. 75, pages 2971–2980.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo100195w>
- [220] R. R. BISHOP, E. A. S. CAVELL et N. B. CHAPMAN : "85. Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems. Part I. Kinetics of the reactions of chloronitropyridines with aromatic amines and with pyridine". *J. Chem. Soc.*, **1952**, pages 437–446.
<http://dx.doi.org/10.1039/JR9520000437>
- [221] M. Frederick HAWTHORNE : "The Question of Hydrogen Bonded Transition States in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, Vol. 76, pages 6358–6360.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01653a033>
- [222] N. B. CHAPMAN, R. E. PARKER et P. W. SOANES : "Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems. Part IV. Kinetics of the reactions of o- and p-halogenonitrobenzenes with piperidine and with morpholine". *J. Chem. Soc.*, **1954**, pages 2109–2114.
<http://dx.doi.org/10.1039/JR9540002109>
- [223] J. A. BRIEUX et V. DEULOFEU : *Anales Assoc. Quim. Argentina*, **1951**, Vol. 9, pages 189.
- [224] Joseph F. BUNNETT et R. J. MORATH : "The ortho : para Ratio in Activation of Aromatic Nucleophilic Substitution by the Nitro Group". *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, Vol. 77, pages 5051–5055.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01624a033>
- [225] W. KÖRNER : *Gazz. Chim. Ital.*, **1874**, Vol. 4, pages 363.
- [226] F. BEILSTEIN et A. KURBATOW : *Ann.*, **1876**, Vol. 182, pages 94.
- [227] Chester B. KREMER et Aaron BENDICH : "Alkanolamines. VII. Condensation Products of Monoethanolamine and the Isomeric Dichloronitrobenzenes". *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, Vol. 61, pages 2658–2661.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01265a022>
- [228] H. J. den HERTOOG et C. JOUWERSMA : *Rec. Trav. Chim.*, **1953**, Vol. 72, pages 44.
- [229] Sidney D. ROSS, Manuel FINKELSTEIN et Raymond C. PETERSEN : "Nucleophilic Displacement Reactions in Aromatic Systems. V. The Mechanism of the Reaction of 2,4-Dinitrochlorobenzene with Primary Amines in Chloroform". *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, Vol. 81, pages 5336–5342.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01529a024>
- [230] W. GREIZERSTEIN et J. A. BRIEUX : "The ortho : para Ratio in the Activation of the Nucleophilic Aromatic Substitution by the Nitro Group". *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, Vol. 84, pages 1032–1036.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00865a032>
- [231] Nail M. SHAVALEEV, Svetlana V. ELISEEVA, Rosario SCOPELLITI et Jean-Claude G. BÜNZLI : "Designing Simple Tridentate Ligands for Highly Luminescent Europium Complexes". *Chem. Eur. J.*, **2009**, Vol. 15, pages 10790–10802.
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.200901996>

- [232] Dmitry O. KOLTUN, Eric Q. PARKHILL, Natalya I. VASILEVICH, Andrei I. GLUSHKOV, Timur M. ZILBERSHTEIN, Alexei V. IVANOV, Andrew G. COLE, Ian HENDERSON, Nathan A. ZAUTKE, Sandra A. BRUNN, Nevena MOLLOVA, Kwan LEUNG, Jeffrey W. CHISHOLM et Jeff ZABLOCKI : "Novel, potent, selective, and metabolically stable stearyl-CoA desaturase (SCD) inhibitors". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, Vol. 19, pages 2048–2052.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.02.019>
- [233] Bailing XU, Yan SUN, Ying GUO, Yingli CAO et Tao YU : "Synthesis and biological evaluation of N⁴-(hetero)arylsulfonylquinoxalinones as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors". *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, Vol. 17, pages 2767–2774.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.02.039>
- [234] Claude F. BERNASCONI : "Intermediates in nucleophilic aromatic substitution. II. Temperature-jump study of the interaction of 1,3,5-trinitrobenzene with aliphatic amines in 10% dioxane-90% water. Concurrent nucleophilic attack on the aromatic carbon and on the nitro group". *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, Vol. 92, pages 129–137.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00704a021>
- [235] Claude F. BERNASCONI : "Intermediates in nucleophilic aromatic substitution. VI. Kinetic evidence of intramolecular hydrogen bonding in Meisenheimer complexes". *J. Phys. Chem.*, **1971**, Vol. 75, pages 3636–3639.
<http://dx.doi.org/10.1021/j100692a029>
- [236] Caterina ARNONE, Giovanni CONSIGLIO, Vincenzo FRENNA et Domenico SPINELLI : "Nucleophilic Substitution Reactions of 1-Halogeno-4-COR-2-nitrobenzenes and 1-Halogeno-6-COR-2-nitrobenzenes with Sodium Benzenethiolate and Piperidine. Can an "Inverted Built-In Solvation" Be Responsible for the Peculiar Activation by an o-Carboxamido Group in S_NAr Reactions with an Anionic Nucleophile?". *J. Org. Chem.*, **1997**, Vol. 62, pages 3093–3097.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo961040h>
- [237] Ezzat A. HAMED : "Nucleophilic substitutions at the pyridine ring : Kinetics of the reaction of 2-chloro-3-nitro and 2-chloro-5-nitropyridines with piperidine and morpholine in methanol and benzene". *Int. J. Chem. Kinet.*, **1997**, Vol. 29, pages 599–605.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4601\(1997\)29:8<599::AID-KIN5>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4601(1997)29:8<599::AID-KIN5>3.0.CO;2-P)
- [238] Olayinka BANJOKO et Ibitola A. BABATUNDE : "Catalytic effects of hydrogen-bond acceptor solvent on nucleophilic aromatic substitution reactions in non-polar aprotic solvent : reactions of phenyl 2,4,6-trinitrophenyl ether with amines in benzene–acetonitrile mixtures". *Tetrahedron*, **2005**, Vol. 61, pages 8035–8040.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.06.009>
- [239] Yao-Jun SHI, Guy HUMPHREY, Peter E. MALIGRES, Robert A. REAMER et J. Michael WILLIAMS : "Highly Regioselective DABCO-Catalyzed Nucleophilic Aromatic Substitution (S_NAr) Reaction of Methyl 2,6-Dichloronicotinate with Phenols". *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, Vol. 348, pages 309–312.
<http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200505431>
- [240] Xiaolun WANG, Edward J. SALASKI, Dan M. BERGER et Dennis POWELL : "Dramatic Effect of Solvent Hydrogen Bond Basicity on the Regiochemistry of S_NAr Reactions of Electron-Deficient Polyfluoroarenes". *Org. Lett.*, **2009**, Vol. 11, pages 5662–5664.
<http://dx.doi.org/10.1021/ol902353t>
- [241] Michael D. WENDT et Aaron R. KUNZER : "Ortho selectivity in S_NAr substitutions of 2,4-dihaloaromatic compounds. Reactions with piperidine". *Tetrahedron Lett.*, **2010**, Vol. 51, pages 641–644.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.11.087>

- [242] Tianfang WANG, Nico M. M. NIBBERING et John H. BOWIE : "The gas phase Smiles rearrangement of anions $\text{PhO}(\text{CH}_2)_n\text{O}^-$ ($n = 2-4$). A joint theoretical and experimental approach". *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, Vol. 8, pages 4080–4084.
<http://dx.doi.org/10.1039/C00B00064G>
- [243] Nicolas CHÉRON, Denis JACQUEMIN et Paul FLEURAT-LESSARD : "A qualitative failure of B3LYP for a textbook organic reaction". *soumis*, **2011**.
- [244] Denis JACQUEMIN, Eric A. PERPÈTE, Miroslav MEDVED', Giovanni SCALMANI, Michael J. FRISCH, Rika KOBAYASHI et Carlo ADAMO : "First hyperpolarizability of polymethineimine with long-range corrected functionals". *J. Chem. Phys.*, **2007**, Vol. 126, pages 191108–1/191108–4.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2741246>
- [245] Michael J. G. PEACH, Peter BENFIELD, Trygve HELGAKER et David J. TOZER : "Excitation energies in density functional theory : An evaluation and a diagnostic test". *J. Chem. Phys.*, **2008**, Vol. 128, pages 044118–1/044118–8.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.2831900>
- [246] Paul C. REDFERN, Peter ZAPOL, Larry A. CURTISS et Krishnan RAGHAVACHARI : "Assessment of Gaussian-3 and Density Functional Theories for Enthalpies of Formation of $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ Alkanes". *J. Phys. Chem. A*, **2000**, Vol. 104, pages 5850–5854.
<http://dx.doi.org/10.1021/jp994429s>
- [247] Larry A. CURTISS, Krishnan RAGHAVACHARI, Paul C. REDFERN et John A. POPLE : "Assessment of Gaussian-3 and density functional theories for a larger experimental test set". *J. Chem. Phys.*, **2000**, Vol. 112, pages 7374–7383.
<http://dx.doi.org/10.1063/1.481336>
- [248] Xiao-Qian YAO, Xin-Juan HOU, Haijun JIAO, Hong-Wei XIANG et Yong-Wang LI : "Accurate Calculations of Bond Dissociation Enthalpies with Density Functional Methods". *J. Phys. Chem. A*, **2003**, Vol. 107, pages 9991–9996.
<http://dx.doi.org/10.1021/jp0361125>
- [249] Catherine E. CHECK et Thomas M. GILBERT : "Progressive Systematic Underestimation of Reaction Energies by the B3LYP Model as the Number of C-C Bonds Increases : Why Organic Chemists Should Use Multiple DFT Models for Calculations Involving Polycarbon Hydrocarbons". *J. Org. Chem.*, **2005**, Vol. 70, pages 9828–9834.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo051545k>
- [250] Andrew G. LEACH, E. GOLDSTEIN et Kenall N. HOUK : "A Cornucopia of Cycloadducts : Theoretical Predictions of the Mechanisms and Products of the Reactions of Cyclopentadiene with Cycloheptatriene". *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, Vol. 125, pages 8330–8339.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja029694x>
- [251] Steven M. BACHRACH et John C. GILBERT : "The Reaction of Cyclopentyne with Ethene : Concerted vs Stepwise Mechanism?". *J. Org. Chem.*, **2004**, Vol. 26, pages 6357–6364.
<http://dx.doi.org/10.1021/jo0492970>
- [252] Susan N. PIENIAZEK et Kendall N. HOUK : "The Origin of the Halogen Effect on Reactivity and Reversibility of Diels-Alder Cycloadditions Involving Furan". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, Vol. 45, pages 1442–1445.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200502677>
- [253] Kieron BURKE, John P. PERDEW et Matthias ERNZERHOF : "Why the generalized gradient approximation works and how to go beyond it". *Int. J. Quant. Chem.*, **1997**, Vol. 61, pages 287–293.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1997\)61:2<287::AID-QUA11>3.0.CO;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1997)61:2<287::AID-QUA11>3.0.CO;2-9)

- [254] David R. B. BRITAIN, Ching Yeh LIN, Andrew T. B. GILBERT, Ekaterina I. IZGORODINA, Peter M. W. GILL et Michelle L. COOTE : "The role of exchange in systematic DFT errors for some organic reactions". *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, Vol. 11, pages 1138–1142.
<http://dx.doi.org/10.1039/B818412G>
- [255] Grigory A. SHAMOV, Georg SCHRECKENBACH et Peter H. M. BUDZELAAR : "Stability of Hydrocarbons of the Polyhedrane Family Containing Bridged CH Groups : A Case of Failure of the Colle-Salvetti Correlation Density Functionals". *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, Vol. 6, pages 3442–3455.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct100389d>
- [256] J. C. SANCHO-GARCÍA : "Stability of Hydrocarbons of the Polyhedrane Family : Convergence of ab Initio Calculations and Corresponding Assessment of DFT Main Approximations". *J. Chem. Theory Comput.*, **2011**, Vol. 7, pages 2761–2765.
<http://dx.doi.org/10.1021/ct200198z>
- [257] Yi-Lin WU, Peter D. JAROWSKI, W. Bernd SCHWEIZER et François DIEDERICH : "Mechanistic Investigation of the Dipolar [2+2] Cycloaddition-Cycloreversion Reaction between 4-(N,N-Dimethylamino)phenylacetylene and Arylated 1,1-Dicyanovinyl Derivatives To Form Intramolecular Charge-Transfer Chromophores". *Chem. Eur. J.*, **2010**, Vol. 16, pages 202–211.
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.200902645>
- [258] Wei-Min DAI et Huoming LI : "Lewis acid-catalyzed formation of Ugi four-component reaction product from Passerini three-component reaction system without an added amine". *Tetrahedron*, **2007**, Vol. 63, pages 12866–12876.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2007.10.050>
- [259] Larry YET : "Recent Developments in Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, Vol. 40, pages 875–877.
[http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20010302\)40:5<875::AID-ANIE875>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20010302)40:5<875::AID-ANIE875>3.0.CO;2-C)
- [260] Harald GRÖGER : "Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Syntheses". *Chem. Rev.*, **2003**, Vol. 103, pages 2795–2827.
<http://dx.doi.org/10.1021/cr020038p>
- [261] Mani S. IYER, Kenneth M. GIGSTAD, Nivedita D. NAMDEV et Mark LIPTON : "Asymmetric Catalysis of the Strecker Amino Acid Synthesis by a Cyclic Dipeptide". *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, Vol. 118, pages 4910–4911.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja952686e>
- [262] Elias. J. COREY et Michael J. GROGAN : "Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst". *Org. Lett.*, **1999**, Vol. 1, pages 157–160.
<http://dx.doi.org/10.1021/o1990623l>
- [263] Matthew S. SIGMAN, Petr VACHAL et Eric N. JACOBSEN : "A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, Vol. 39, pages 1279–1281.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(20000403\)39:7<1279::AID-ANIE1279>3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(20000403)39:7<1279::AID-ANIE1279>3.0.CO;2-U)
- [264] Clinton A. KRUEGER, Kevin W. KUNTZ, Carolyn D. DZIERBA, Wolfgang G. WIRSCHUN, John D. GLEASON, Marc L. SNAPPER et Amir H. HOVEYDA : "Ti-Catalyzed Enantioselective Addition of Cyanide to Imines. A Practical Synthesis of Optically Pure α -Amino Acids". *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, Vol. 121, pages 4284–4285.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja9840605>
- [265] Masahiro TAKAMURA, Yoshitaka HAMASHIMA, Hiroyuki USUDA, Motomu KANAI et Masakatsu SHIBASAKI : "A Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reaction :

- Interesting Reactivity Difference between TMSCN and HCN". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, Vol. 39, pages 1650–1652.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(20000502\)39:9<1650::AID-ANIE1650>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(20000502)39:9<1650::AID-ANIE1650>3.0.CO;2-P)
- [266] Haruro ISHITANI, Susumu KOMIYAMA et Shū KOBAYASHI : "Catalytic, Enantioselective Synthesis of α -Aminonitriles with a Novel Zirconium Catalyst". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, Vol. 37, pages 3186–3188.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981204\)37:22<3186::AID-ANIE3186>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981204)37:22<3186::AID-ANIE3186>3.0.CO;2-E)
- [267] Haruro ISHITANI, Susumu KOMIYAMA, Yoshiki HASEGAWA et Shū KOBAYASHI : "Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst". *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, Vol. 122, pages 762–766.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja9935207>

Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique

Les isonitriles sont des espèces connues depuis longtemps, mais étudiées depuis peu. Une approche théorique a permis de s'intéresser en détails aux réactions de Nef et de Ugi. Nous nous sommes tout d'abord focalisés sur la première. Après en avoir élucidé le mécanisme, nous avons étudié l'effet du solvant et nous avons proposé de nouvelles conditions expérimentales. Nous avons ensuite étudié l'influence des groupements de l'acyle, de l'isonitrile et du groupe partant. L'ensemble des variations considérées a pu être rationalisé en reliant l'énergie d'activation au pK_a du groupe partant.

En parallèle, nous avons étudié la réaction de Ugi. Le mécanisme proposé par Ugi pour cette réaction complexe n'avait toujours pas été vérifié 50 ans après sa découverte. Une étude quasi-exhaustive des différents mécanismes possibles a été menée, en utilisant une approche originale mêlant théorie et expériences. Le mécanisme de cette réaction a ainsi été démontré, tant dans le méthanol que dans le toluène. Les étapes cinétiquement déterminantes et les forces motrices ont été mises en lumière et diffèrent de celles proposées par Ugi.

Une variation de la réaction de Ugi est le couplage Ugi-Smiles pour lequel de nombreux résultats expérimentaux n'ont toujours pas trouvé d'explications. Nous nous sommes donc intéressés au réarrangement de Smiles. Nous avons montré l'importance d'une liaison hydrogène intramoléculaire sur la faisabilité de la réaction, et nous avons étendu cette observation aux réactions intermoléculaires. Nous avons également étudié l'influence des substituants des quatre réactifs sur les barrières afin de construire un modèle prédictif.

Mot-clés : mécanismes, états de transition, réaction de Ugi, réaction de Nef, liaison hydrogène, S_NAr , DFT.

Theoretical aspects of the reactivity of isocyanides in organic chemistry

Isocyanides are known for a long time, but have been studied only recently. A theoretical approach allowed us to investigate in details the Nef and the Ugi reactions. We first focused on the former. After elucidating its mechanism, we studied solvent effects and proposed new experimental conditions. We then studied the acyl moiety and isocyanide influences, such as the leaving group one. All the variations were rationalized by linking the activation energy to the leaving group pK_a .

Simultaneously, we studied the Ugi reaction. The mechanism proposed by Ugi for this complex reaction was still unverified 50 years after its discovery. A thorough and quasi-complete study of all the possible mechanisms were lead, using a mixed theoretical and experimental approach. The mechanism of this reaction was demonstrated, in both methanol and toluene. Rate determining steps and driving forces were highlighted and differ from those proposed by Ugi.

A variation of the Ugi reaction is the Ugi-Smiles coupling, for which numerous experimental results are still unexplained. We thus studied the Smiles rearrangement. We showed the key-role of an intramolecular hydrogen bond on the reaction feasibility, and extended this observation to intermolecular reactions. We also studied the four substituent influence on the barrier, aiming to build a predictive model.

Keywords : mechanisms, transition states, Ugi reaction, Nef reaction, hydrogen bond, S_NAr , DFT.