

Examination Théorique de la Stéréosélectivité de la Réaction de Cycloaddition Intramoléculaire Diels-Alder de Triène-Amide

[Theoretical Examination of the Stereoselectivity of the Intramolecular Cycloaddition Diels-Alder Reaction of Triene-Amide]

Abdelilah Benallou¹, Habib El Alaoui El Abdallaoui¹, and Hocine Garmes²

¹Team of chemoinformatics research and spectroscopy and quantum chemistry,
Department of chemistry, physical and chemistry lab,
Faculty of Science El Jadida, Maroc

²Laboratory of bio-organic chemistry, Department of chemistry,
Faculty of Science El Jadida, University Chouaib Doukkali,
B. P. 20, 24000 El Jadida, Maroc

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The stereoselectivity of the intramolecular cycloaddition Diels-Alder reaction (IMDA) of the triene amide molecule for the preparation of the hexahydroindoles products is made the object of this study. This reaction was carried out at a temperature of 160°C and in the presence of the toluene solvent. The molecular mechanism of the observed of IMDA reaction were examined theoretically by the DFT method at the B3LYP procedure and at the 6-31 G** basis set level. The activation barrier based on the theory of the transition state to shown the preference of the Exo approach according to the mode α and β , this result is confirmed by the application of the maximum hardness principle (MHP). Otherwise, IRC (intrinsic reaction coordinate) analysis and of the Wiberg index calculations applied to the transitions states have shown that all reactions are asynchronous and concerted. These results are compatible with the experimental results.

KEYWORDS: Diels–Alder, DFT, B3LYP, IRC, IMDA, Triene-Amide, asynchronous, MHP, Stereoselectivity.

RESUME: La stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition intramoléculaire Diels-Alder (IMDA) de la molécule triène amide pour la préparation des produits de l'hexahydroindoles est faite l'objet de cette étude. Cette réaction à été effectué à une température de 160°C et en présence du solvant toluène. Le mécanisme moléculaire de l'observé de la réaction IMDA a été examinée théoriquement au moyen de la méthode DFT à la procédure B3LYP au niveau de base 6-31G**. Le calcul de la barrière d'activation basé sur la théorie de l'état de transition à montré la préférence de l'approche Exo selon le mode α et β , cette résultat est confirmé par l'application du principe de la dureté maximum (MHP). Autrement, l'analyse IRC (intrinsic reaction coordinate) et les calculs de l'indice de Wiberg appliqué aux états de transitions ont montrés que toutes les réactions sont asynchrones et concertés. Ces résultats sont compatibles avec les résultats expérimentaux.

MOTS-CLEFS: Diels-Alder, DFT, B3LYP, IRC, IMDA, Triène-Amide, Asynchrones, MHP, Stéréosélectivité.

1 INTRODUCTION

Les hexahydroindoles ou bien les composées indoliques se sont des produits organiques hétérocycliques contenant l'azote, ils constituent la base de nombreuses structures de substances naturelles [1] connus par sa variété et leurs activités biologiques [1,2]. Dans les années récentes, la réaction de cycloaddition Diels-Alder (DA) a émergé comme un protocole élégant pour la construction des systèmes hétérocycliques de six membres [3], avec un excellent contrôle de la régio et stéréosélectivité [4,5], Dans cette réaction un 1,3- diène réagit avec un oléfinique diénophile dans deux différentes orientations, fournir les adduits endo et exo; La réaction intramoléculaire Diels Alder (IMDA) est caractérisée par un grand contrôle de la stéréosélectivité, utilisé comme une cible pour la synthèse des produits organiques [6]. La capacité de contrôler la stéréosélectivité de la réaction IMDA est cruciale de la bonne application pour la synthèse des produits médicaux à cause que l'activité biologique dépend d'une façon générale de la stéréosélectivité. La stéréochimie de la réaction IMDA est déterminée par deux facteurs [7], la géométrie de diène et diénophile et la nature de l'état de transition (TS).

Le triène-amide Y est un composé dans lequel le fragment diène est lié avec une fonction amide et avec un diénophile terminal substitués par des groupes attracteurs d'électrons à savoir la fonction nitrile (CN) et ester (CO₂R) (schéma 1). La réaction IMDA du composé Triène (Composé A) [8] donne facilement en plusieurs cas deux états de transition (endo, exo), avec un mélange fondu des produits cis et trans [9, 10, 11]. Ce problème est beaucoup exacerbé par la présence des carbones asymétriques ou des hétéroatomes dans la position pentadiénylique au diène, dans ce cas la stéréosélectivité est encore plus complexe lorsque le diénophile porte un substituant attracteur d'électrons sur le carbone terminal. Il a été montré [12] que l'on peut s'attendre à 4 isomères à partir du composé triène (Composé A) (schéma 1) selon la géométrie du diène et selon l'alcène de départ, tel que un alcène E aboutit une configuration trans tel que un alcène Z aboutit une configuration cis et suivant la face d'attaque donnant le mode α et β [13] (schéma 2).

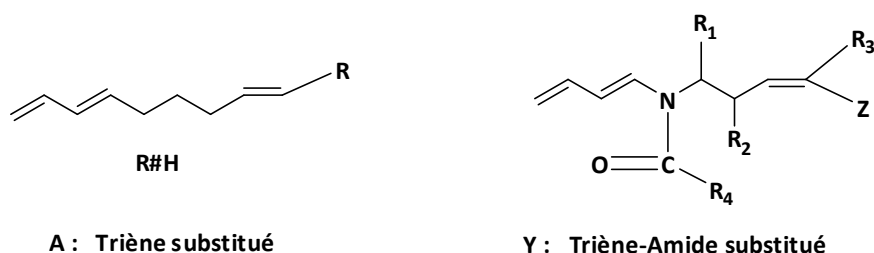


Schéma 1 : La molécule de triène-amide substitué.

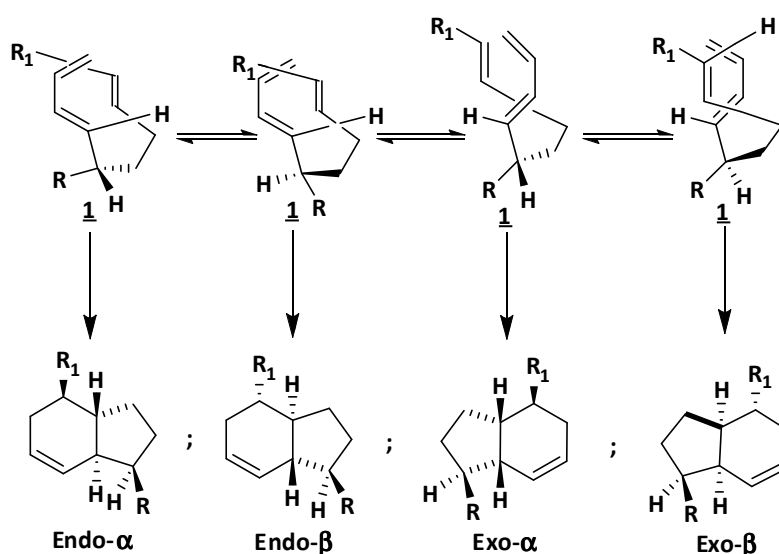


Schéma 2 : Réaction de Z-diène avec diénophile (alcène Z et E) selon la face d'attaque α et β.

Afin d'obtenir uniquement un single état de transition dans la réaction intramoléculaire DA de triène, plusieurs travaux ont été effectués ; de plus, House et Coll. [14] ont pu obtenir l'hexahydroindène par cycloaddition du carbo-méthoxyl 1,6-nonatriènes (R=CO₂CH₃; A ; schéma 1) et ils ont montré que la réaction est stéréosélective et donne seulement le composé trans. Houk et Coll. [15, 16] ont également montré que la nature des substituant sur les positions terminales du diène ou diénophile pouvait également modifier cette sélectivité. D'autre part Oppolzer et Coll. [17] ont montré que l'insertion d'un groupement amide à la position pentadiénylique dans la chaîne A (R=CO₂CH₃ ; schéma 1) permet d'obtenir uniquement le composé à jonction cis, ceci montre que le groupement ester ne joue pas le rôle déterminant sur l'orientation de la cycloaddition [17].

Le but de ce travail est étudier théoriquement la stéréosélectivité observé expérimentalement [18] qui stipule que l'isomères *exo_α* et *exo_β* se sont des produits majoritaires de la réaction IMDA (schéma 3), et montrer les facteurs influencent cette sélectivité, en se basant sur la théorie de l'état de transition par le calcul d'énergie d'activation de l'état de transition de la réaction IMDA de triène amide des substituants (R₁, R₂, R₃, R₄ et Z) et de prévoir le produit favorisé *endo/exo* du composé Y (schéma 1), le principe de la dureté globale η à été utilisé également pour confirmé ces résultats, Afin d'obtenir les résultats fiables, le calcul a été fait avec la densité fonctionnel théorie DFT [19, 20, 21, 22, 23] qui incluent la corrélation électronique, Les effets solvables ont été aussi faits état dans cette étude.

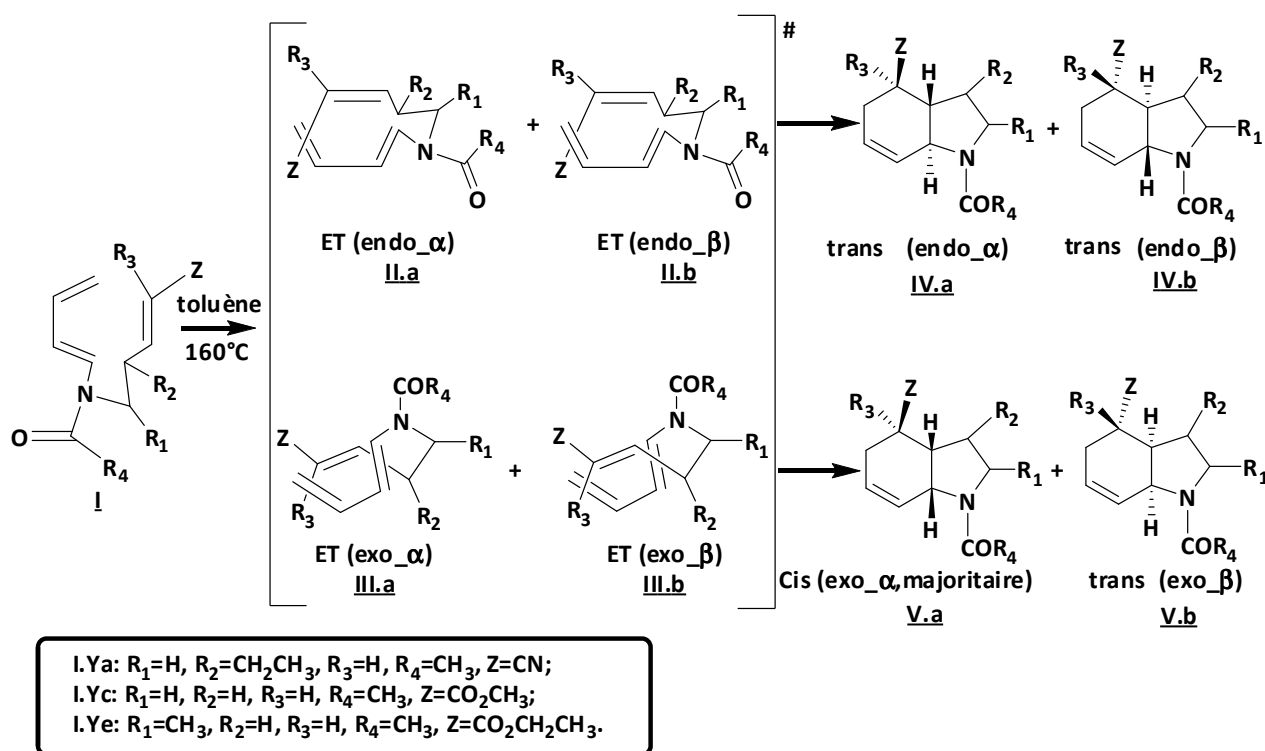


Schéma 3 : Réaction intramoléculaire Diels Alder (IMDA) de la molécule triène amide pour la préparation du produit de hexahydroindole substitué

2 EQUATION MODÈLE ET MÉTHODES

Il y a beaucoup de paramètres, lequel sont utilisé comme descripteurs de réactivité dans les réactions chimiques.

Dureté globale η : Un de ces paramètres est la dureté η , lequel est défini autant que :

$$\eta = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} \quad (1)$$

Où E , N , μ et $v(r)$ représentent respectivement, l'énergie, nombre des électrons, l'indice de potentiel chimique et le potentiel extérieur du système, Parr and Pearson [24] ont proposées d'utiliser la méthode des différences finies, on obtient :

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

Tel que I et A sont respectivement le Potentiel d'ionisation et l'Affinité électronique, d'autre part la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit [25,24]:

$$\eta = (\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}) \quad (3)$$

Il a été montré que la structure est plus stable quand l'écart d'énergie HOMO-LUMO le plus grand [26-30], C'est le cas du principe de dureté maximum (maximum hardness principale (MHP), qui à été introduite par Pearson [31-35], et l'état que «être un règle définissent la nature des molécules, molécules dures qui arrangent eux-mêmes aussi que possible». Ce principe est conformément au (**hard and soft acid and bases' principle (HSAB)**, Ce principe est appliquées dans des séries de réactions, L'examen au nombre de réactions, pendant lequel la dureté de quelques atomes ou radicaux d'une molécule toujours augmente [36]. En plus, les épreuves du MHP et leur avantage est bien écrite dans plusieurs littératures [37-39].

Dans ce travail, les études théoriques ont été réalisées avec le logiciel de calcul Gaussian 09 [40]. Les différentes structures ont été optimisées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), Le niveau de calcul utilisé est B3LYP, des orbitales de polarisation ont été ajoutées sur les atomes lourds avec la base standard théorique très connu 6-31G(d,p) et le simple relative Self-Consistent Réaction Field (SCRFF) [41] pour le calcul d'effet du solvant, L'optimisations de la géométrie des produits, des réactifs et les états de transition TS ont été calculés en utilisant la méthode de la pente analytique de Berny [42-44]. Un état de transition est un point de selle d'ordre 1 [45], et donc il possède une seule fréquence imaginaire de vibration est caractérisés par les calculs de fréquences. La fréquence imaginaire particulière dans le cas d'une structure de transition est lié directement à la vibration des nouveaux liens étant formés (C_1C_8 , C_4C_7) (**schéma 4**). Les ordres de liaison (OL) ont été calculés a l'aide des indices de Wiberg [46] par l'analyse NBO (naturel bond order) en utilisant le package 3.1 [47]. La détermination du chemin réactionnel à été effectué par l'application de la méthode IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [48] en état de transition du produit majoritaire. Les effets de solvant ont été évalués par le calcul single point (SP). Les calculs des points stationnaires de la réaction dans la phase gazeuse ont inclus en utilisant l'intégrale d'équation formalisme dans le group polarisable continuum modèle (IEF-PCM) du groupe de Tomasi [49, 50]. Depuis que le solvant est le toluène, nous avons utilisé une primitivité de valeur diélectrique constante $\epsilon = 2.374$.

3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

3.1 GÉOMÉTRIES

Les géométries optimisées des réactifs, leurs structures de transitions, et le correspondant cyclique des produits pour la réaction IMDA (**schéma 3**) sont listés dans les tables 1 à 3, la numérotation des différents atomes des réactifs sont données dans le schéma 4.

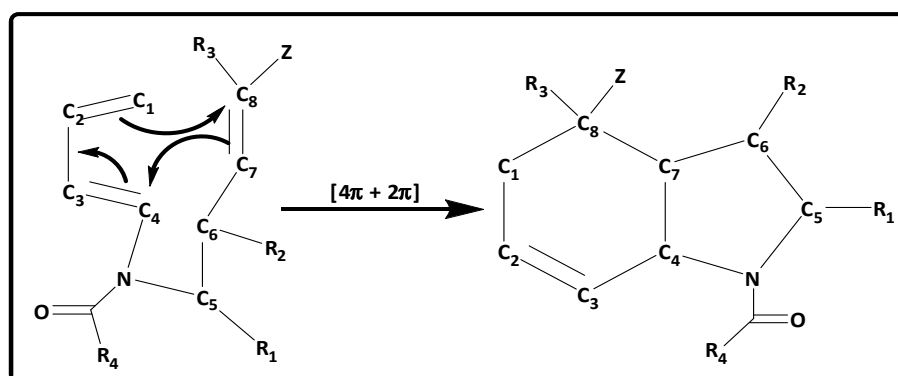


Schéma 4 : la numérotation des différents atomes du réactif de triène amide de la réaction IMDA.

Tableau 1 : Les paramètres de la géométrie optimisée du composé Ya ($R_1=H, R_2=CH_2CH_3, R_3=H, R_4=CH_3, Z=CN$).

Paramètres	Réactif-Ya	TS- α		TS- β		Produit- α		Produit- β	
		exo- α	endo- α	exo- β	endo- β	P _{exo-α}	P _{endo-α}	P _{exo-β}	P _{endo-β}
C ₁ C ₂	1.342	1.382	1.381	1.382	1.382	1.505	1.512	1.503	1.514
C ₂ C ₃	1.464	1.400	1.403	1.401	1.404	1.335	1.336	1.334	1.337
C ₃ C ₄	1.349	1.401	1.395	1.402	1.395	1.516	1.507	1.512	1.508
C ₁ C ₈	6.028	2.392	2.441	2.396	2.469	1.549	1.562	1.543	1.560
C ₄ C ₇	3.863	2.101	2.044	2.103	2.046	1.543	1.535	1.556	1.532
C ₇ C ₈	1.343	1.406	1.407	1.405	1.406	1.547	1.541	1.553	1.537
\sphericalangle C ₁ C ₂ C ₃	126.870	122.318	123.466	122.316	123.548	124.001	125.065	123.302	125.433
\sphericalangle C ₂ C ₃ C ₄	123.339	122.349	118.812	122.348	119.124	124.284	119.481	124.188	119.633
\sphericalangle C ₆ C ₇ C ₈	123.985	123.141	122.421	123.141	124.538	115.525	123.137	112.257	123.283
Φ C ₁ C ₂ C ₃ C ₄	-29.543	0.406	4.363	-0.403	-3.707	0.180	-2.818	-4.881	2.969
Φ C ₅ C ₆ C ₇ C ₈	120.289	156.598	-154.045	-155.597	156.820	-160.496	-163.203	85.531	167.704

Les distances sont données en Å et les angles en degré; R: réactif; P: Produit.

Tableau 2 : Les paramètres de la géométrie optimisée du composé Yb ($R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=CH_3, Z=CO_2CH_3$).

Paramètres	Réactif-Yb	TS- α		TS- β		Produit- α		Produit- β	
		exo- α	endo- α	exo- β	endo- β	P _{exo-α}	P _{endo-α}	P _{exo-β}	P _{endo-β}
C ₁ C ₂	1.341	1.382	1.381	1.382	1.384	1.506	1.513	1.503	1.514
C ₂ C ₃	1.464	1.401	1.404	1.402	1.403	1.338	1.337	1.334	1.337
C ₃ C ₄	1.349	1.398	1.395	1.400	1.399	1.519	1.507	1.511	1.507
C ₁ C ₈	6.157	2.361	2.446	2.363	2.448	1.539	1.550	1.539	1.557
C ₄ C ₇	3.944	2.128	2.047	2.130	2.048	1.545	1.532	1.558	1.532
C ₇ C ₈	1.339	1.398	1.399	1.401	1.402	1.540	1.537	1.551	1.532
\sphericalangle C ₁ C ₂ C ₃	126.923	122.291	123.265	122.289	122.611	124.252	125.369	123.333	125.356
\sphericalangle C ₂ C ₃ C ₄	123.357	122.469	118.959	122.468	119.205	123.991	119.119	123.926	119.247
\sphericalangle C ₆ C ₇ C ₈	124.052	122.971	123.021	122.968	123.472	115.359	122.325	112.188	122.014
Φ C ₁ C ₂ C ₃ C ₄	-29.403	0.0120	3.420	-0.005	-2.799	0.406	-2.626	-4.427	2.982
Φ C ₅ C ₆ C ₇ C ₈	120.616	157.929	-156.158	-157.600	155.861	-161.207	-165.791	86.304	165.496

Les distances sont données en Å et les angles en degré.

Tableau 3 : Les paramètres de la géométrie optimisée du composé Yc ($R_1=CH_3, R_2=H, R_3=H, R_4=CH_3, Z=CO_2CH_2CH_3$).

Paramètres	Réactif-Yc	TS- α		TS- β		Produit- α		Produit- β	
		exo- α	endo- α	exo- β	endo- β	P _{exo-α}	P _{endo-α}	P _{exo-β}	P _{endo-β}
C ₁ C ₂	1.341	1.382	1.382	1.380	1.381	1.505	1.512	1.504	1.512
C ₂ C ₃	1.465	1.401	1.402	1.401	1.405	1.336	1.337	1.334	1.337
C ₃ C ₄	1.348	1.398	1.398	1.399	1.394	1.517	1.508	1.512	1.511
C ₁ C ₈	6.197	2.365	2.389	2.367	2.478	1.538	1.559	1.539	1.550
C ₄ C ₇	3.282	2.125	2.063	2.131	2.040	1.542	1.534	1.561	1.535
C ₇ C ₈	1.339	1.398	1.400	1.418	1.399	1.540	1.526	1.553	1.538
\sphericalangle C ₁ C ₂ C ₃	126.485	122.370	123.459	122.370	122.567	124.359	125.539	124.204	125.227
\sphericalangle C ₂ C ₃ C ₄	123.746	122.363	118.648	122.362	119.739	124.025	119.546	23.205	119.328
\sphericalangle C ₆ C ₇ C ₈	124.618	122.984	122.440	122.986	124.478	115.453	121.243	113.053	122.171
Φ C ₁ C ₂ C ₃ C ₄	-31.309	0.218	2.487	-0.216	-3.575	-0.199	-3.187	-5.358	2.739
Φ C ₅ C ₆ C ₇ C ₈	125.080	157.682	-150.165	-156.678	158.263	-162.977	-162.127	96.588	165.247

Les distances sont données en Å et les angles en degré.

Suite aux résultats des tableaux 1, 2 et 3 on voit que : Les distances interatomiques non liantes (R_{C₁C₈}, R_{C₄C₇}) des réactifs Ya, Yb et Yc, sont respectivement autour de 6.028Å et 6.197Å pour les deux atomes du carbone C₁ et C₈, et autour de 3.349Å

et 3.983Å pour la distance interatomique C₄ et C₇, d'après ces résultats on observe que les distances changent lentement avec les différents substituent des réactifs. D'autre part, Les distances intérieures des réactifs (C₄-C₇) sont beaucoup plus faible par rapport à celles des distances extérieures C₁-C₈, donc et apparemment sont formés premièrement, ceci est en accord avec les résultats des distances interatomiques en états de transition des isomères exo et endo (**tableau 1, 2 et 3**) et les résultats trouvés par les ordres de liaison de Wiberg (**figure 1**). Concernant les distances interatomiques C₁-C₂, C₃-C₄ et C₇-C₈ sont augmentent des réactifs à les états de transition et pour les produits ce qui signifié que ces distances passant par des liaisons de nature π à des liaisons de nature σ ($\pi \rightarrow \sigma$), par contre les distances C₂-C₃ sont diminuent lors qu'on passe du réactif au produit par l'état de transition, ceci expliqué par la transformation du liaison au cour de la réaction IMDA du liaison σ à la liaison π ($\sigma \rightarrow \pi$) conformément au règle dièls-alder.

Pour les angles $\angle C_2C_3C_4$, $\angle C_1C_2C_3$ et $\angle C_6C_7C_8$, on voit qui ils ont changent lentement aussi avec les différents substituants de la réaction IMDA. Ces angles sont presque très proches pour tous les réactions Ya, Yb et Yc et au cour du processus réactionnel à noter qu'ils sont des valeurs grandes aux réactifs, ce qui signifié que les torsions à lentement diminue en états de transition et des produits, donc leurs participation à la détermination du nature du produit final reste très limite.

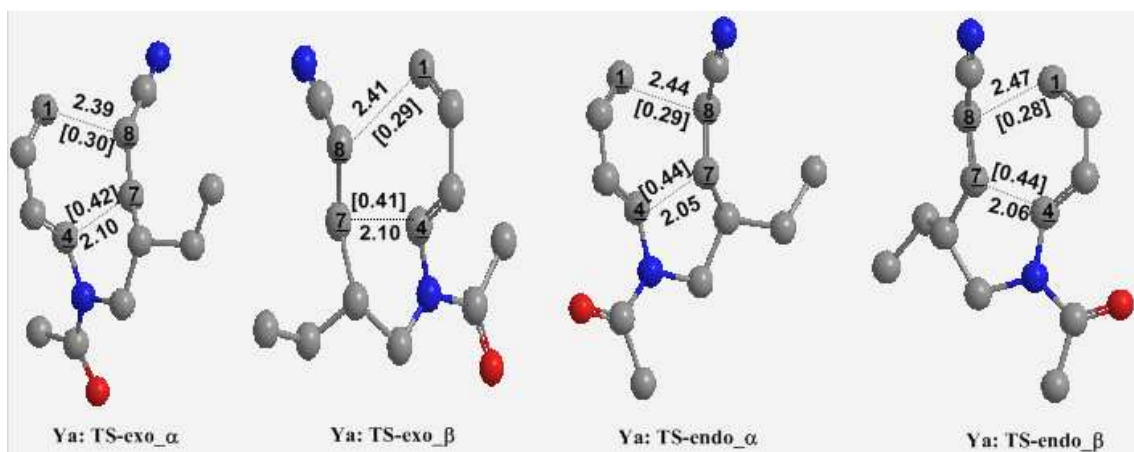
Pour les angles dièdres; ils connaissent des grandes changements au cour du processus réactionnel des réactions Ya, Yb et Yc selon les modes σ et β . Tel que les torsions sont faible pour l'angle $\Phi_{C_5C_6C_7C_8}$ des produits exo- β pour toutes les réactions a, b et c. et élevés pour les autres produits et sont très proches pour les états de transition. Pour l'angle dièdre $\Phi_{C_1C_2C_3C_4}$ les torsions sont assez faibles pour les réactifs, les états de transition et les produits, ceci peut expliquer que le fragment diène est sous la forme Z. Autrement, ces angles dièdres changent les signes du isomère α à l'isomère β et l'inverse pour les états de transition et les produits exo et endo, ces changements sont dus principalement au changement de la face d'attaque en haut et en dessous au cour de l'état de transition pour avoir deux isomères différents exo- α et endo- β . A ajouté que les torsions sont plus élevé au angle dièdre $\Phi_{C_5C_6C_7C_8}$ ce qui explique que la rotation de du fragment diénophile autour du fragment diène pour prendre la géométrie la plus stable est se fait à cet angle. D'après les résultats des angles dièdres $\Phi_{C_1C_2C_3C_4}$ et $\Phi_{C_5C_6C_7C_8}$ données aux tableaux 1 à 3 et les autres résultats discutés auparavant, on peut conclure que la forme du fragment diène Z et la géométrie de l'alcène Z ou E ainsi la fonction amide attaché avec eux jouent le rôle prédominant pour déterminer le composé majoritaire et non pas la nature des substituants ou bien les fonctions terminaux Z (CN, CO₂R) du fragment diénophile.

Le mode de fréquence imaginaire correspondant aux coordonnées de réactions est extension entre les deux atomes de carbones formant les deux nouveaux liens à savoir la liaison C₁-C₈ et la liaison C₄-C₇. Les caractéristiques des états de transition sont données à la figure 1. Et les valeurs des fréquences imaginaires I sont données aux différents états de transition exo(α,β) et endo(α,β) comme suit en cm⁻¹:

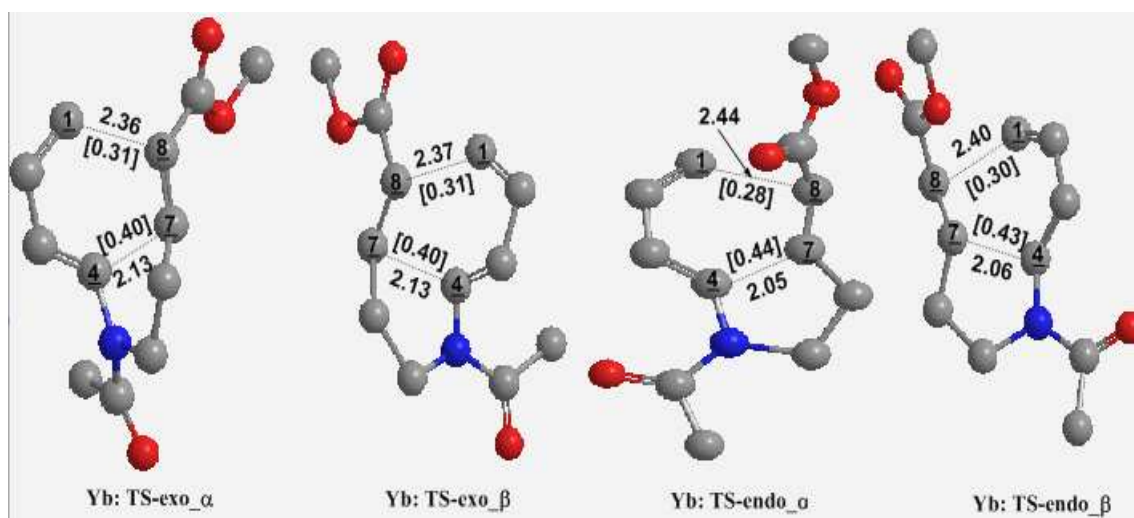
$\{I(\text{TSexo-}\alpha), I(\text{TSexo-}\beta)\}, \{I(\text{TSEND-}\alpha), I(\text{TSEND-}\beta)\}$: Ya: [(493.907i, 508.968i), (515.208i, 512.110i)]; Yb: [(490.250i, 499.567i), (521.314i, 513.779i)]; Yc: [(489.157i, 476.435i), (521.734i, 534.658i)].

D'après les résultats récapitulés dans la figure 1, on remarque que :

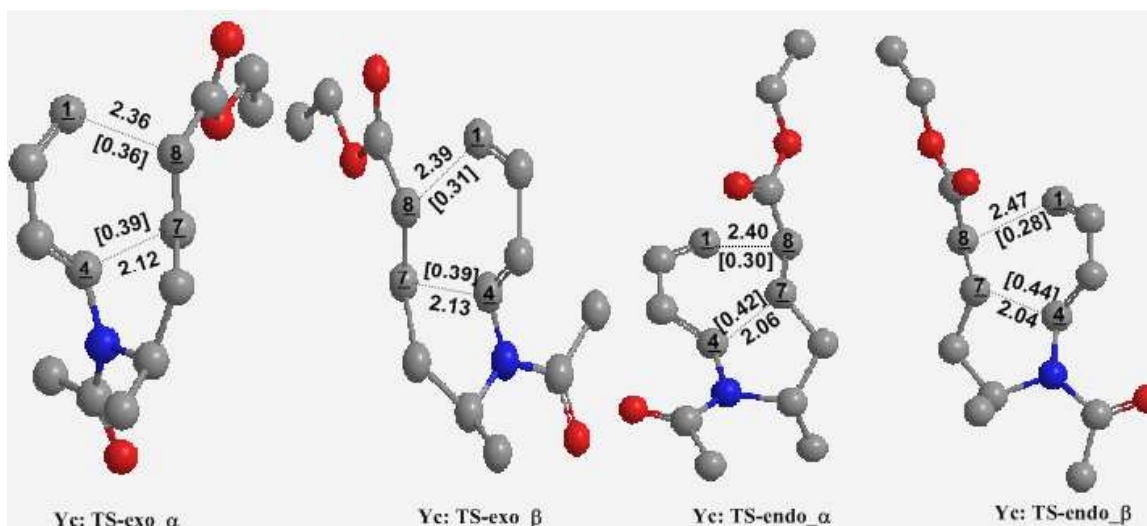
- D'après les géométries de structures de l'état de transition des systèmes Ya, Yb et Yc. On observe que les distances interatomiques internes C₇-C₄ de l'isomère exo (α,β) et de l'isomère endo (α,β) sont plus courts à celles des distances interatomiques extérieures C₁-C₈. Et par conséquent, ils sont formés premièrement,
- Pour TS-Exo (α,β) et TS-Endo (α,β), les ordres de liaison sont assez différents (donnés entre brackets). Donc, les deux processus sont asynchrones (formation d'une liaison est avancée par rapport à la deuxième). Cependant, le processus passant par le TS-Endo est légèrement asynchrone que celui passant par le TS-Exo.



Composé Ya



Composé Yb



Composé Yc

Figure 1 : Etats de transition de la réaction IMDA des systèmes Ya, Yb et Yc, calculés en phase gazeuse et à la température de 160°C. Les hydrogènes sont omis. Les distances de liaisons formées sont données en Å, et les ordres de liaison présentent entre brackets.

3.2 ENERGIES

Les résultats de l'énergie relative ΔE des réactifs Ya, Yb et Yc calculés en phase gazeuse au niveau B3LYP/6-31g (d, p) à la température 433K est donnée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Les énergies relatives du composé Ya, Yb et Yc calculés au niveau de base B3LYP/6-31g (d, p) à la température 433K en phase gazeuse

Systèmes	Ya	Yb	Yc
Energies relative (u.a)	-690.928552	-747.932989	-826.567289

Les résultats de l'énergie ΔE_r , l'enthalpie ΔH_r et l'enthalpie libre ΔG_r de la réaction; l'énergie d'activation ΔE^\ddagger , l'enthalpie d'activation ΔH^\ddagger et l'enthalpie libre d'activation ΔG^\ddagger à 433.15 K en présence du solvant toluène de l'isomère Exo (α , β) et l'isomère, β) des systèmes Ya, Yb et Yc, sont listés aux tableaux 4(a, b).

Tableau 4a : Les énergies des réactions et les énergies d'activations de la réaction IMDA (α) du composé Ya, Yb et Yc calculés au niveau B3LYP/6-31g (d, p) à la température 433K et en présence du solvant toluène, Les énergies sont données en kcal/mol.

Y	Energie de la réaction						Energie d'activation					
	Exo- α			Endo- α			Exo- α			Endo- α		
	ΔE_r	ΔH_r	ΔG_r	ΔE_r	ΔH_r	ΔG_r	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
a	-18.801	-21.008	-13.378	-16.488	-17.664	-10.377	27.822	26.361	32.069	29.925	28.424	34.594
b	-19.113	-21.302	-13.919	-17.073	-19.180	-10.912	26.803	25.306	31.030	29.255	27.876	34.739
c	-22.646	-25.065	-16.293	-19.561	-21.734	-13.996	22.120	20.508	27.709	24.464	23.117	29.759

Tableau 4b : Les énergies des réactions et les énergies d'activations de la réaction (β) du composé Ya, Yb et Yc calculés au niveau de base B3LYP/6-31g(d, p) à la température 433K et en présence du solvant toluène, Les énergies sont données en kcal/mol.

Y	Energie de la réaction						Energie d'activation					
	Exo- β			Endo- β			Exo- β			Endo- β		
	ΔE_r	ΔH_r	ΔG_r	ΔE_r	ΔH_r	ΔG_r	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
a	-18.734	-20.306	-13.118	-15.937	-17.312	-9.952	27.868	26.587	32.714	29.986	28.296	34.854
b	-18.840	-20.811	-13.213	-17.006	-18.745	-10.315	27.134	26.067	32.679	29.465	27.122	34.812
c	-22.236	-24.554	-15.680	-18.786	-21.345	-13.215	22.692	20.968	28.009	24.589	22.132	30.344

A la suite des résultats regroupés dans les tableaux 4 et 4(a, b) des énergies et la thermochimie des réactions Ya, Yb et Yc, on voit que ces réactions sont stéréosélectives et ils conduisent au composé privilégié; l'exo, selon les deux modes α et β . donc:

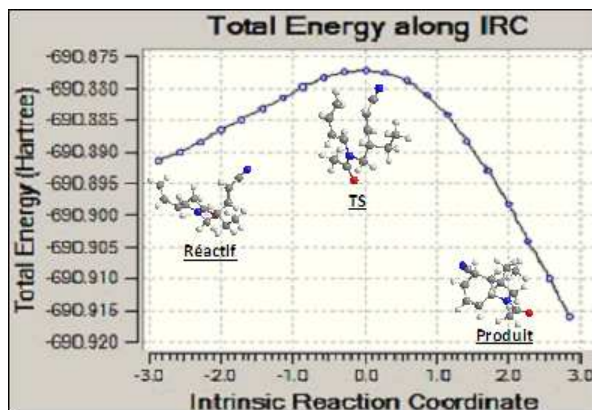
$-\Delta E^\ddagger(\text{TS-Exo}(\alpha, \beta)) < \Delta E^\ddagger(\text{TS-Endo}(\alpha, \beta))$; ce qui montre que le produit exo est plus favorisé cinétiquement par rapport au produit endo. Par conséquent, la cyclisation exo est plus facile à réaliser par rapport à la cyclisation endo.

$-\Delta E(\text{Pd-Exo}(\alpha, \beta)) < \Delta E(\text{Pd-Endo}(\alpha, \beta))$ et $\Delta H_f(\text{Pd-Exo}(\alpha, \beta)) < \Delta H_f(\text{Pd-Endo}(\alpha, \beta))$; ce qui montre que le produit exo est plus favorisé thermodynamiquement par rapport au produit endo.

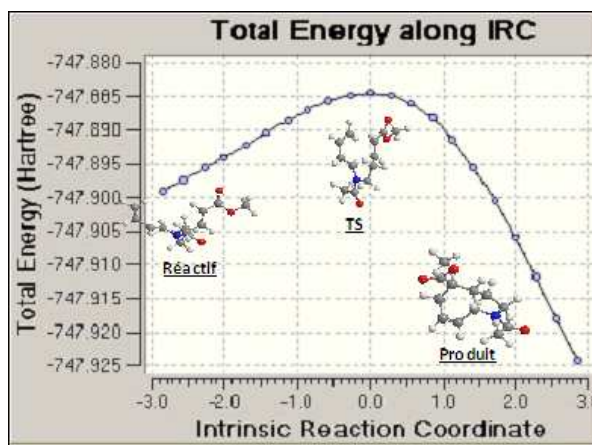
Par conséquent, le produit Exo est plus stable par rapport au produit Endo. Par la suite l'isomère endo est défavorisé, ceci rend l'isomère exo plus avantageux. Autrement, les énergies d'activation de l'isomère exo- α est légèrement élevé par rapport à celle de l'isomère exo- β , alors il est plus stable et par la suite le plus majoritaire.

3.3 DÉTERMINATION DU CHEMIN RÉACTIONNEL (INTRINSIC REACTION COORDINATE).

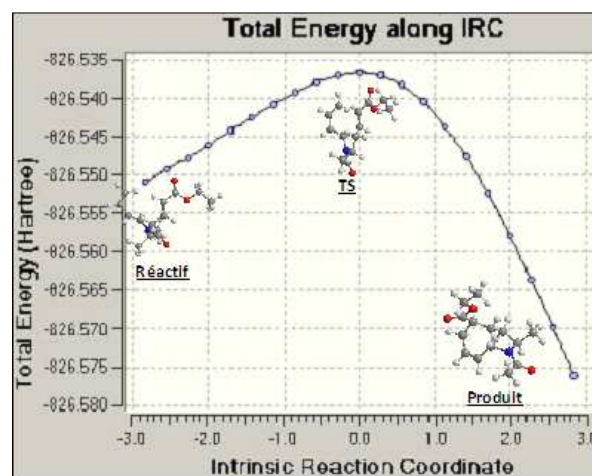
La localisation d'un état de transition peut être suivie par un calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) afin de déterminer le chemin réactionnel de la réaction et connecter le TS aux deux minima (réactif et produit). L'IRC correspondant au processus favorisé expérimentalement et théoriquement pour les deux sens Reverse (vers le produit) et Forward (vers le réactif) est présentés dans la figure 2 pour l'isomère exo_α . Pour les systèmes Ya, Yb et Yc.



Composé Ya



Composé Yb



Composé Yc

Figure 2: Calcul IRC globale de la réaction IMDA des systèmes Ya, Yb et Yc dans les deux directions (vers le produit et le réactif) pour le composé majoritaire Exo_α (TS-exo), calculés en phase gazeuse.

REMARQUE :

L'optimisation complète de la dernière structure obtenue avec un calcul IRC (direction vers le produit et réactif) des systèmes Ya, Yb et Yc, nous à donne une structure quasiment identique à celle de produit final et du réactif de départ. Ce résultat confirme l'inexistence d'un intermédiaire réactionnel. Donc, ces réaction suivent des mécanismes concertés et asynchrones.

3.4 UTILISATION DU PRINCIPE DE LA DURETÉ MAXIMALE.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) nous amène de calculé le principe MHP aux états de transition, qui stipule que « **La dureté maximale correspond à la stabilité maximale** », nous avons trouvé les résultats motionnés dans le tableau 5.

Tableau 5: les énergies HOMO, LUMO et la dureté globale des isomères exo et endo et suivant les modes α et β

Systèmes	Mode	HOMO	LUMO	η -exo	HOMO	LUMO	η -endo
Ya	α	-0.23000	-0.06757	0.16243	-0.22020	-0.05791	0.16229
	β	-0.23378	-0.06145	0.16233	-0.21875	-0.05952	0.15923
Yb	α	-0.22539	-0.05585	0.16953	-0.21491	-0.04894	0.16596
	β	-0.22237	-0.05489	0.16748	-0.22062	-0.05517	0.16545
Yc	α	-0.22345	-0.05324	0.17021	-0.21219	-0.04326	0.16893
	β	-0.22193	-0.05206	0.16987	-0.22586	-0.05910	0.16676

Les résultats montrent que les duretés globales des TS-exo des modes α et β sont plus élevées que celles des TS-endo; ce qui implique que les états de transition TS-exo sont plus durs que les états de transition TS-endo et par conséquent le régioisomère Exo est plus stable que celui Endo. D'autre part, la dureté de l'isomère exo $_{\alpha}$ est supérieur à celui de l'isomère exo $_{\beta}$ pour tout les systèmes étudiés Ya, Yb et Yc, ce qui signifié qu'il est le produit majoritaire, ceci est en accord avec les résultats du calcul de barrière d'activation.

4 CONCLUSION

Dans le présent travail, la réaction intramoléculaire Diels-Alder [4 + 2] de triène-amide des systèmes Ya, Yb et Yc sont étudiés théoriquement au moyen de la méthode DFT à la procédure B3LYP avec le niveau de base 6-31G** à la température 433K et en présence du solvant toluène. Le calcul d'énergie de la réaction et l'énergie d'activation, montre que le produit exo (α , β) est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement par rapport au produit endo (α , β). Ce qui donne une préférence de la forme Exo selon les deux modes α et β . Ceci est confirmé par le calcul du principe de la dureté globale. Autrement, les substituants (R1, R2, R3, R4 et Z) n'ont aucun effet sur la stéréosélectivité de la réaction. En effet, la géométrie des fragments diène et diénophile et leurs attachements avec la fonction amide jouent un rôle prédominant pour la détermination de la stéréochimie du produit final. Le calcul de l'indice de Wiberg et l'analyse IRC, nous ont permis de confirmer que les liaisons C₄C₇ et C₁C₈ sont formées en même temps avec une vitesse de formation déférentes, et par la suite la réaction IMDA pour la préparation du produit de l'hexahydroindole est suivie par un processus concerté et asynchrone.

REFERENCES

- [1] H. C. Brown et A. M. S.alunkhe, Tetrahedron Lett, 34, 1265, 1993.
- [2] F. Brion, C. Marie, R. Mackeiewicz, J. M. Roul et J. Buendia, Tetrahedron Lett, 33, 4889, 1992.
- [3] S. M. Boger et D. L. Weinreb, "Hetero Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis Academic: San Diego", 1987.
- [4] W. Carruthers, "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Pergamon, Oxford, UK", 1990.
- [5] W. Oppolzer, Angew. Chem, Int, Ed. Engl, 33, 497, 1984; W. Carruthers, "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis", Pergamon, Oxford 1990; H. U. Ressig, "Organic Synthesis Highlights, VCH, Weinheim", 71, 1991; H. B. Kagan and O. Riant, Chem. Rev, 92, 1007, 1992; R. D. Stipanovic, Environ. Sci. Res, 44, 319, 1992; U. Pindur, G. Lutz et C. Otto, Chem. Rev, 93, 741, 1993; C. J. Li, Chem. Rev, 93, 2023, 1993; S. Laschat, Angew. Int, Ed. Chem, 35, 289, 1996; A. Kumar, Chem. Rev., 1, 101, 2001; F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro et J. Eur, Org. Chem, 2, 439, 2001.
- [6] R. G. Carlson, Annu. Rep. Med. Chem, 9, 270, 1970; W. Oppolzer, W. Angew. Chem, Int. Ed. Engl, 16, 10, 1977; G. Brieger and J. N. Bennett, Chem, Rev, 80, 63, 1980.

- [7] D. F. Taber, "Intramolecular Diels-Alder and alder Ene reactions", Springer-Verlag. Berlin, Vol 18, 1984.
- [8] W. Oppolzer, L. Bieber et E. Francotte, *Tetrahedron, Lett*, 11, 981, 1978.
- [9] W. R. Roush et S. E. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5200, 1981; K. C. Nicolaou et R. L. Magolda, *J. Org. Chem*, 46, 1506, 1981; W. R. Roush et A. G. Mayers, *ibid*, 46, 1509, 1981; M. P. Edwards, S. V. Ley, et S. G. Lister, *Tetrahedron. Lett*, 22, 361, 1981; B. M. Trost, D. O'Krongly, et J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7595, 1980; W. Oppolzer et W. Frostle, *ibid*, 58, 590, 1975, 58.
- [11] H. W. Gschend, A. O. Lee, et H. P. Meier, *J. Org. Chem*, 38, 2169, 1973; B. Nader, R. W. Frank, et S. M. Weinreb, *ibid*, 102, 1153, 1980; W. R. Roush, *ibid*, 102, 1390, 1980; W. R. Roush, *J. Org. Chem*, 44, 4008, 1979; D. F. Taber et B. P. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 3992, 1979.
- [10] E. Wenkert et K. Naemura, *Synth. Commun*, 3, 45, 1973; J. J. Bajorek et J. k. Sutherland, *J. Chem. Soc, Chem. Commun*, 1, 1559, 1975; G. Frater, *Tetrahedron Lett*, 4517, 1976; W. Oppolzer, R. Achini, E. Pfenniger, et H. P. Wever, *Helv. Chim. Ed. Engl*, 11, 294, 1972; H. W. Gschwend, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1763, 1973.
- [12] S. G. Pane, J. M. Hensel, et P. L. Fuchs, "Chiral and Stereochemical Control via Intramolecular Diels-Alder of Z Dienes", *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5719, 1982.
- [13] A. K. Musser et P. L. Fuchs, "Cytochalasin Support Studies", *J. Org. Chem. Soc.*, 103, 2112, 1981.
- [14] H. O. House et T. J. Cronin, *Org. Chem*, 30, 1061, 1965.
- [15] N. K. Houk et T. C. Wu, *Tetrahedron Lett*, 26, 2293, 1985.
- [16] N. K. Houk et Y. T. Lin, *Tetrahedron, Lett*, 26, 2293, 1985.
- [17] W. Oppolzer et W. Frosst, *Helv. Chim. Acta*, 58, 591, 1975.
- [18] H. Garmes et N. Knouzi, "Synthèse des triène-amides à partir des azides homoallyliques, Cycloaddition Diels-Alder", Thèse, 1995.
- [19] P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev*, 136, 864, 1964.
- [20] W. Kohn et L. J. Sham, *Phys. Rev*, 140, 1133, 1965.
- [21] J. C. Slater, "Quantum Theory of Molecular and Solids". Vol. 4, "The Self-Consistent Field for Molecular and Solids, McGraw-Hill", New York, 1974.
- [22] J. A. Pople, P. M. W. Gill, et B. G. Johnson, *Chem. Phys. Lett*, 199, 557, 1992.
- [23] A. D. Becke, *J. Chem. Phys*, 98, 5648, 1993.
- [24] R. G. Parr et R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512, 1983.
- [25] R. G. Parr et W. Wang, "Density Theory for atoms and Molecules". Oxford University Press. Oxford, 1989.
- [26] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ*, 64, 561, 1987.
- [27] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2092, 1988.
- [28] Z. Zhou et R. G. Parr. R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 7371, 1989.
- [29] L. S. Bartell, *J. Chem. Educ*, 45, 754, 1968.
- [30] J. K. Burdett, B. K. Coddens, et G. V. Kulkarni, *Inorg. Chem*, 27, 3259, 1988.
- [31] R. G. Parr et P. K. Chattaraj, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 1854, 1994.
- [32] R. G. Pearson, *J. Chem. Educ*, 76, 267, 1999.
- [33] R. G. Pearson, *Acc. Chem. Res*, 26, 250, 1993.
- [34] R. G. Pearson, *Inorg. Chem*, 27, 734, 1988.
- [35] R. G. Pearson, "Chemical Hardness. Applications from Molecules to Solids", Wiley VCH Verlag GMBH. Weinheim. Oxford, 1997.
- [36] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta*, 781, 781, 1992.
- [37] P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, P. Jaque et A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A*, 103, 9307, 1999.
- [38] P. K. Chattaraj, *Proc. Indian Natl Sci. Acad, Part A*, 62, 503, 1996.
- [39] P. W. Ayers et R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2010, 2000.
- [40] Gaussian 09, 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. Cioslowski, et D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [41] J. Tomasi et M. Persico, *Chem. Rev*, 94, 2027, 1994; B. Y. Simkin et I. Sheikhet, "Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach", Ellis Horwood, London, 1995.
- [42] J. Baker, *J. Comput. Chem*, 7, 385, 1986.

- [43] H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 77, 3676, 1982.
- [44] H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3, 214, 1982.
- [45] C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel et M. J. Frisch, *J. Comp. Chem.*, 17, 49, 1996.
- [46] K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, 24, 1083, 1968.
- [47] E. D. Glendering, A. E. Reed, J. E. Carpenter et F. Weinhold, NBO. ver. 3.1. TCI. University of Wisconsin. Madison, 1998.
- [48] (a) C. Gonzalez et H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.*, 94, 5523, 1990.
(b) C. Gonzalez et H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 95, 5853, 1991.
- [49] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23, 1833, 1955.
- [50] E. D. Glendering, A. E. Reed, J. E. Carpenter et F. Weinhold, NBO, ver.3.1; Gaussian, Inc. Pittsburgh. PA, 1998.