

Université de Montréal

Étude théorique d'une réaction  
d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre I

Par

Mathieu Morency

Département de chimie, Université de Montréal,

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de

M. Sc. en chimie computationnelle

Mai 2021

© Mathieu Morency, 2021



Université de Montréal

Unité académique : Chimie/Université de Montréal/Arts et Sciences

---

*Ce mémoire intitulé*

**Étude théorique d'une réaction  
d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre I**

*Présenté par*

**Mathieu Morency**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Radu Iftimie**

Directeur de recherche

**Shawn K. Collins**

Codirecteur

**Prénom Nom**

James D. Wuest

Matthias Ernzerhof

## Résumé

Ce mémoire porte sur l'étude théorique d'une réaction permettant la formation de macrocycles via une alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) (macro-CGS). Ce type de réaction implique le couplage entre un thiol et un carbone C(sp). Bien que le volet synthétique associé à cette réaction soit complété, jusqu'à ce jour aucune information n'existe concernant le mécanisme réactionnel. Des outils théoriques tels que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), la théorie de l'état de transition (TST) et les orbitales des liens naturels (NBO) ont été utilisés afin de mener cette étude à terme. Le mémoire comporte aussi un volet expérimental associé à la synthèse totale du macrocycle utilisé dans la réaction modèle.

Le mémoire débutera avec une introduction portant sur la liaison de type S-C(sp) et sur les macrocycles. Nous introduirons ensuite en quoi consiste une étude théorique de mécanisme réactionnel. L'objectif du projet et la stratégie de recherche seront ensuite établis.

L'introduction sera suivie d'un chapitre sur la méthodologie, dans lequel nous ferons un survol des concepts théoriques importants concernant le calcul de la structure électronique et la détermination des propriétés thermodynamiques d'un système chimique. Nous verrons ensuite les concepts théoriques importants qui ont été utilisés concernant la cinétique chimique et la modélisation de l'environnement chimique.

Ce chapitre sera suivi de la justification du choix de la méthode computationnelle. Pour ce faire, différentes propriétés chimiques ont été prédites et comparées avec les résultats expérimentaux en utilisant différentes méthodes de calculs de structure électronique.

Finalement, nous passerons aux résultats de la recherche, ce qui impliquera une courte section concernant la synthèse totale du macrocycle, une section concernant le profil énergétique des mécanismes examinés et une dernière section où nous proposerons une description des mécanismes les plus probables en se basant sur une analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO).

Les résultats de l'étude favorisent un mécanisme d' $\alpha$ -addition, mais un mécanisme d' $\alpha$ -cuprathiolation et d'addition oxydante - élimination réductrice seraient aussi à prendre en considération. Une étude expérimentale approfondie serait nécessaire afin de pouvoir obtenir plus d'informations concernant le mécanisme le plus probable.

**Mots-clés** : Mécanisme réactionnel, théorie de la fonctionnelle de la densité, orbitales de lien naturel, chimie organique, catalyse, thioalcyne, macrocycle, cuivre.

## Abstract

This thesis is about the theoretical study of a reaction allowing the formation of macrocycles via Cu(I) -catalyzed S-C(sp) coupling to form a macrocyclic alkynyl sulfide. This type of reaction involves the coupling between a thiol and a C(sp) carbon. Although the synthetic part of that reaction is complete, to date, no information exists regarding the reaction mechanism. Theoretical tools such as density functional theory (DFT), transition state theory (TST) and natural bond orbitals (NBO) were used in order to undertake this study. The thesis also includes an experimental part associated with the total synthesis of the macrocycle used in the model reaction.

The thesis will begin with an introduction on the S-C(sp) bond and on macrocycles in general. Afterwards, we will introduce the concept of theoretical study applied to a reaction mechanism. The goal and strategy of the study will then be established.

The introduction will be followed by a chapter on the methodology, in which we make an overview of important theoretical concepts concerning electronic structure calculations and thermodynamic properties of a chemical system. We will then discuss theoretical concepts that have been used in concert with chemical kinetics and chemical environment.

This chapter will be followed by a discussion on the choice of the computational method. For that purpose, different chemical properties were predicted and compared with experimental results using different electronic structure calculation methods.

Finally, we will discuss the results of the study on the reaction investigated, which include a short section concerning the total synthesis of the macrocycle, a section concerning the energy profile of the studied mechanisms and a section where we provide a description of the most probable mechanisms based on a natural bond orbital (NBO) analysis.

The results of the study are in favor of the  $\alpha$ -addition mechanism, but the  $\alpha$ -cuprathiolation and oxidative addition - reductive elimination mechanism should also be considered. Nevertheless, a

thorough experimental study would be necessary in order to be able to obtain more information about the mechanism.

Keywords: Reaction mechanism, density functional theory, natural bond orbitals, organic chemistry, catalysis, alkynyl sulfide, macrocycle, copper.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiii
Liste des schémas.....	xvii
Liste des sigles et abréviations.....	xix
Remerciements.....	xxv
1. Introduction.....	1
1.1 Liaison carbone-soufre.....	1
1.1.1 Généralités.....	1
1.1.2 Méthodes de synthèse de thioalcyne.....	2
1.2 Macrocycle.....	4
1.2.1 Généralités.....	4
1.2.2 Méthodes de synthèses de macrocycles.....	6
1.3 Recherche d'un mécanisme réactionnel.....	8
1.3.1 Considération philosophique.....	8
1.3.2 Définition et utilité.....	9
1.4 Objectifs de recherche.....	10
1.5 Stratégie d'étude.....	11
1.5.1 Stratégie du choix de la méthode.....	13



1.5.2 Mécanismes investigués.....	13
1.5.2.1 $\alpha$ , $\beta$ et halo - Addition .....	13
1.5.2.2 Addition oxydante – Élimination réductrice .....	15
1.6 Références .....	17
2. Méthodologie.....	23
2.1 Équation de Schrödinger.....	24
2.2 Calculs de structure électronique pour les molécules polyélectroniques et polyatomiques .....	26
2.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer.....	28
2.2.2 Méthode Hartree-Fock .....	31
2.2.2.1 Principe de Pauli.....	31
2.2.2.2 Approximation orbitalaire.....	32
2.2.2.3 Principe variationnel .....	34
2.2.2.4 Équation Hartree-Fock .....	36
2.2.2.5 Ensemble de bases .....	40
2.2.3 Méthodes post Hartree-Fock.....	41
2.2.3.1 Méthode d'interaction de configuration .....	42
2.2.3.2 Méthode de grappe couplée.....	43
2.2.3.3 Théorie de la perturbation Møller-Plesset.....	44
2.2.4 Théorie fonctionnelle de la densité.....	47
2.2.4.1 Théorèmes de Hohenberg-Kohn .....	47
2.2.4.2 Recherche par contrainte de Lieb et Levy.....	48
2.2.4.3 Polarisation de spin .....	49
2.2.4.4 Fonctionnelle pure et méthode Kohn-Sham.....	50

2.2.4.5	Fonctionnelle d'échange et corrélation .....	54
2.2.5	Développement de la fonctionnelle d'échange-corrélation .....	55
2.2.5.1	Le trou d'échange-corrélation.....	55
2.2.5.2	Approximation de la densité locale (LDA).....	58
2.2.5.3	Approximation du gradient de la densité .....	59
2.2.5.4	Fonctionnelles de type méta-GGA.....	60
2.2.5.5	Fonctionnelles hybrides et connexion adiabatique .....	61
2.2.5.6	Interactions de dispersion.....	64
2.3	Thermochimie.....	64
2.3.1	Mécanique statistique .....	65
2.3.1.1	Fonction de partition moléculaire.....	67
2.3.1.2	Fonction de partition électronique .....	70
2.3.1.3	Fonction de partition de translation .....	70
2.3.1.4	Fonction de partition de rotation .....	71
2.3.1.5	Fonction de partition de vibration .....	72
2.4	Cinétique chimique .....	74
2.4.1	Surface d'énergie potentielle .....	74
2.4.1.1	Sous-espaces d'états .....	75
2.4.2	Chemin réactionnel .....	78
2.4.3	Profil énergétique .....	80
2.4.4	Théorie de l'état de transition.....	82
2.4.5	Application de la TST .....	87
2.4.5.1	Temps de demi-vie.....	87
2.4.5.2	Détermination d'un mécanisme .....	88

2.5 Environnement chimique .....	89
2.5.1 Modèle de solvant explicite.....	90
2.5.2 Modèle de solvant implicite .....	91
2.5.2.1 Résolution numérique de l'équation de Poisson .....	96
2.5.2.2 Généralisation de Born .....	97
2.5.2.3 Performances générales.....	97
2.5.2.4 Modèle de solvation universelle.....	98
2.6 Références .....	99
3. Choix de la méthode.....	107
3.1 Considérations générales.....	107
3.2 Protocole de calcul.....	108
3.3 Étude comparative des méthodes de calcul.....	109
3.3.1 Propriétés géométriques.....	109
3.3.2 Enthalpie de dissociation.....	111
3.3.3 Enthalpie libre standard d'activation (ELSA) .....	113
3.4 Conclusion.....	118
3.4.1 Fonctionnelle M06.....	118
3.4.2 Protocole de calcul .....	119
3.5 Références .....	119
4. Résultats de l'étude mécanistique .....	123
4.1 Synthèse du macrocycle .....	123
4.1.1 Synthèse du fragment F1.....	124
4.1.2 Synthèse du fragment F2.....	124
4.1.3 Synthèse du précurseur macrocyclique .....	125

4.1.4 Synthèse du macrocycle .....	126
4.2 Résumé des hypothèses .....	127
4.2.1 Choix du ligand .....	127
4.2.2 Forme active du catalyseur.....	127
4.2.3 $\alpha$ , $\beta$ et halo - addition .....	128
4.2.4 $\alpha$ et $\beta$ – cuprathiolation.....	129
4.2.5 Addition oxydante – Élimination réductrice.....	130
4.3 Computational Insight into a Cu-Catalyzed Csp-S Coupling to Form a Macrocyclic Alkynyl Sulfide .....	133
4.3.1 ABSTRACT .....	137
4.3.2 INTRODUCTION.....	137
4.3.3 RESULTS AND DISCUSSION .....	140
4.3.4 CONCLUSIONS.....	148
4.3.5 EXPERIMENTAL SECTION .....	149
4.4 Orbitales de liaison naturelles .....	151
4.4.1 Définitions.....	151
4.4.2 Utilité des NBO dans les études mécanistiques .....	152
4.4.3 Généralités.....	152
4.4.4 Modèle des différents types d'interactions .....	153
4.4.5 Analyse NBO des mécanismes réactionnels.....	158
4.5 Références .....	166
5. Conclusion .....	171
5.1 Résumé des résultats.....	171
5.2 Perspectives futures .....	175

5.2.1	Contrôle de ligands .....	175
5.2.2	Spectroscopie RPE .....	175
5.2.3	Ordre de la réaction.....	176
5.2.4	Réaction bimoléculaire .....	176
5.2.5	Substituant aryle vs alkyle .....	178
5.3	Références .....	179
6.	Annexes .....	181

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.1</b> - Étude théorique d'un mécanisme réactionnel étape par étape. ....	12
<b>Tableau 3.1</b> - Comparaison entre les propriétés géométriques expérimentales et celles prédites par les différentes méthodes de calcul de structure électronique concernant le (tmphen)Cu(SMes). ....	111
<b>Tableau 3.2</b> – Comparaison entre la valeur prédite et expérimentale de l'énergie de dissociation de la liaison S-C du méthanethiol en utilisant différentes méthodes de calcul de structure électronique. ....	112
<b>Tableau 3.3</b> – Prédiction du ELSA pour une réaction de substitution nucléophile procédant via un mécanisme d'addition $\alpha$ (Figure 3.3) en utilisant différentes méthodes de calcul. ....	117
<b>Tableau 4.1</b> – Pourcentage de densité électronique ( $\% \rho$ ) représenté par l'ensemble NBO de types Lewis des états de transition des mécanismes étudiés. ....	158
<b>Tableau 5.1</b> – Résumé des ELSA <sub>globale</sub> et des TS caractéristiques des mécanismes investigués pour la réaction macro-CGS. ....	172
<b>Tableau 6.1</b> - Comparaison entre les propriétés géométriques expérimentales et celles prédites par différentes méthodes de calcul de structure électronique concernant le dimère de (phen)Cu( $\mu$ -SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ). <sup>a</sup> ....	181



## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b> – Les différents types de liaison carbone-soufre représentés en utilisant le modèle de Lewis.....	1
<b>Figure 1.2</b> – Stratégies de synthèse de macrocycle basées sur différents agents liants.....	7
<b>Figure 1.3</b> - Mécanismes d'addition associés à la triphilicité d'un halogénoalcyne.....	14
<b>Figure 1.4</b> – Mécanisme d'addition oxydante-élimination réductrice considérée dans le cas d'une réaction bimoléculaire simple.....	16
<b>Figure 2.1</b> – A : Précurseur linéaire (A). B : Complexe $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$ . Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. Les atomes sont représentés par un code de couleur avec C: gris, N: bleu, Cu: vert, P: orange, F: rose, O: rouge, S: jaune. ....	27
<b>Figure 2.2</b> – Connexion adiabatique. ....	62
<b>Figure 2.3</b> – Représentation des sous-espaces associés au réactif (rouge) et au produit (vert) qui sont séparés par la surface de division (bleu). Cette dernière représente le sous-espace de l'état de transition, aussi appelé le « complexe activé » de la réaction. ....	76
<b>Figure 2.4</b> – Chemin réactionnel tracé sur la PES associée à la réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ .....	79
<b>Figure 2.5</b> – Profil énergétique de la réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ .....	81
<b>Figure 2.6</b> – Profil énergétique d'un mécanisme comportant plusieurs étapes élémentaires successives. ....	82
<b>Figure 2.7</b> – Profil énergétique d'une transformation élémentaire partant du réactif <i>a</i> vers le produit <i>b</i> en passant par l'état de transition $a^\ddagger$ .....	83
<b>Figure 2.8</b> – Mécanisme multi-étapes séparé en deux blocs : Bloc 1 et Bloc 2, avec leur ELSA respectives : $\Delta\text{GB}1\text{o}^\ddagger$ et $\Delta\text{GB}2\text{o}^\ddagger$ . ....	89
<b>Figure 2.9</b> – Systèmes chimiques fortement influencés par la solvataion : A. Équilibre kéto-énol du 4-hydroxypyridine <sup>105</sup> , B. réarrangement de Claisen de l'éther allyle vinylique <sup>106</sup> , C. Réaction de Menshutkin <sup>107</sup> .....	90
<b>Figure 2.10</b> – Précurseur linéaire modélisé dans un continuum diélectrique.....	92



**Figure 3.1** – A : Géométrie du complexe (tmphen)Cu(SMes) utilisé dans l'étude comparative des méthodes de calcul. B : Complexe de cuivre impliqué dans les mécanismes réactionnels investigués. La géométrie du complexe a été obtenue avec le niveau de théorie M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ. Les couleurs associées aux différents atomes sont Cu : cuivre, S: jaune, O: rouge clair, Br : rouge foncé, N: bleu, C : gris, H : blanc. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.....110

**Figure 3.2** – Cycle thermodynamique permettant de calculer le  $DH^{\circ}_{298}$  du méthanethiol (encadré bleu pointillé). .....112

**Figure 3.3** – Hypothèse du mécanisme d' $\alpha$ -addition pour une réaction d'alkynylation de thiol entre le (chloroéthynyl)benzène et le (4-méthylbenzyl)thiolate de sodium dans du DMF à -25 °C selon Miller et al.<sup>23</sup> .....113

**Figure 3.4** – Profil énergétique du mécanisme d' $\alpha$ -addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp /SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C :gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. ....114

**Figure 3.5** – Profil énergétique du mécanisme de  $\beta$ -addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp /SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C :gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. ....115

**Figure 3.6** – Profil énergétique du mécanisme d'halo-addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp /SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C :gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.....116

**Figure 4.1** – Macrocycle synthétisé avec la méthode macro-CGS. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, O: rouge, N: bleu, C : gris, H : blanc. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. ....123

**Figure 4.2** – Ligand dtbbpy (11) et ligand bpy (12). .....127

**Figure 4.3** – Cycles catalytiques simplifiés associés aux mécanismes d' $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition et halo-addition. ....128

<b>Figure 4.4</b> – Cycles catalytiques simplifiés associés aux mécanismes d'α-cuprathiolation et de β-cuprathiolation.....	129
<b>Figure 4.5</b> – Cycle catalytique associé au mécanisme d'addition oxydante-élimination réductrice.....	130
<b>Figure 4.6</b> – Selected methods for the formation of alkynyl sulfides (ring size indicated in red).....	138
<b>Figure 4.7</b> – Possible reaction mechanisms for the formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via addition to a bromoalkyne. Reaction conditions: Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10 mol %), dtbbpy (20 mol %), 2,6-lutidine (2 equiv.), MeCN (5 mM), rt, 18 h, slow addition over 12 h.....	139
<b>Figure 4.8</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the uncatalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	141
<b>Figure 4.9</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an α-addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	142
<b>Figure 4.10</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an α-cuprathiolation mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	143
<b>Figure 4.11</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via a β-addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	144
<b>Figure 4.12</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via a β-cuprathiolation mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	145
<b>Figure 4.13</b> – Computed Gibbs energy profile (G° at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via a halo-addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	146
<b>Figure 4.14</b> – Computed Gibbs energy profile (G at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an oxidative addition/reductive elimination mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol <sup>-1</sup> .....	148

<b>Figure 4.15</b> – Exemple d’une interaction purement donneur/accepteur entre un atome A (donneur) et un atome B (accepteur) transposé dans la représentation de Lewis.....	156
<b>Figure 4.16</b> – Détermination du type d’interaction entre le cuivre et le soufre dans l’intermédiaire F en se basant sur une analyse NBO. ....	157
<b>Figure 4.17</b> – Analyse NBO de l’étape limitante associée au mécanisme d’ $\alpha$ -addition. ....	159
<b>Figure 4.18</b> – Analyse NBO de l’étape limitante associée au mécanisme d’ $\alpha$ -cuprathiolation...	161
<b>Figure 4.19</b> – Analyse NBO de l’étape limitante associée au mécanisme OARE. ....	164
<b>Figure 5.1</b> – Différents ligands bipyridine testés pour la réaction bimol-CGS.....	175
<b>Figure 5.2</b> – Intermédiaire CC du mécanisme OARE. A : structure de Lewis classique en attribuant le degré d’oxydation du cuivre selon la définition de l’IUPAC. B : structure de Lewis et degré d’oxydation du cuivre déduits du modèle d’analyse NBO proposé.....	176
<b>Figure 6.1</b> - Géométrie optimisée du complexe dimérique (phen)Cu( $\mu$ -SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) obtenue avec le niveau de théorie M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ. Les atomes d’hydrogène ne sont pas représentés par soucis de clarté. ....	181

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.1</b> – Régiosélectivité d'un groupement thioalcyne causée par la délocalisation des électrons du soufre. ....	1
<b>Schéma 1.2</b> – Alkynylation de thiol.....	2
<b>Schéma 1.3</b> – Alkynylation de thiol via un réactif d'éthynylbenziodoxolone (EBX). ....	3
<b>Schéma 1.4</b> – Alkynylation de thiol via une catalyse métallaphotorédox.....	3
<b>Schéma 1.5</b> – Alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) impliquant un alcyne terminal et un thiosulfonate. ....	3
<b>Schéma 1.6</b> – Alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) impliquant un thiol et un bromoalcyne.....	4
<b>Schéma 1.7</b> – Schéma simplifié démontrant la formation d'un complexe bioactif dans le cas d'un précurseur linéaire (orange) et de son homologue cyclique (vert). ....	5
<b>Schéma 1.8</b> – Schéma général d'une synthèse multi-étapes permettant de former un macrocycle. ....	6
<b>Schéma 1.9</b> – Rendement obtenu lors de la synthèse du macrocycle peptidique <b>1</b> en utilisant la catalyse métallaphotorédox et la méthode CGS. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. Le code de couleur utilisé pour représenter les atomes est C: gris, N: bleu, O: rouge, S: jaune, H: blanc, Br : rouge foncé.....	10
<b>Schéma 1.10</b> – Schéma général de la macrocyclisation effectuée via une réaction d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) (macro-CGS) dont le mécanisme est inconnu. ....	11
<b>Schéma 1.11</b> – Réaction de substitution nucléophile sur un carbone de type C(sp) par un thiolate.....	13
<b>Schéma 2.1</b> – Processus autocohérent dans la recherche des orbitales qui minimisent l'énergie du système dans le cadre de la méthode Hartree-Fock. ....	39
<b>Schéma 2.2</b> – Chemin reliant la densité $\rho$ au le potentiel externe $v_{ext}$ .....	48
<b>Schéma 2.3</b> – Processus autocohérent dans la recherche des orbitales qui minimisent l'énergie dans le cadre de la méthode Kohn-Sham. ....	53

<b>Schéma 2.4</b> – Réaction de substitution nucléophile de type $S_N2$ .	75
<b>Schéma 2.5</b> – Séquence d'équations chimiques associées à une étape élémentaire dans le cadre de la théorie de l'état de transition.	84
<b>Schéma 4.1</b> – Rétrosynthèse du macrocycle 1.	123
<b>Schéma 4.2</b> – Synthèse multi-étapes du fragment F1.	124
<b>Schéma 4.3</b> – Synthèse multi-étapes du fragment F2.	125
<b>Schéma 4.4</b> – Synthèse multi-étapes du précurseur linéaire 2.	126
<b>Schéma 4.5</b> – Formation du complexe métallique $Cu^I(bpy)_2PF_6$ ( <b>14</b> ) à partir du complexe métallique $Cu^I(MeCN)_4PF_6$ ( <b>13</b> ). Les couleurs associées aux différents atomes sont N: bleu, C : gris, P : orange, F : rose, Cu : vert. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.	128
<b>Schéma 5.1</b> – Réaction macro-CGS.	171
<b>Schéma 5.2</b> – Hypothèse Miller et al. concernant une réaction d'alkynylation de thiol entre le (chloroéthynyl)benzène et le (4-méthylbenzyl)thiolate de sodium dans du DMF à $-25\text{ }^\circ\text{C}$ . <sup>1</sup>	172
<b>Schéma 5.3</b> – Résumé des mécanismes les plus probables concernant la réaction macro - CGS.	174
<b>Schéma 5.4</b> – Schéma de la réaction bimoléculaire d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) (bimol-CGS) dont le mécanisme réactionnel est inconnu.	177
<b>Schéma 5.5</b> – Formation du dimère de cuivre(I) ( <b>18</b> ) à partir du thiol, de la 2,6-lutidine (LutH) et du complexe de cuivre initial.	177
<b>Schéma 5.6</b> – Formes de résonance du (bromoéthynyl)benzène.	178
<b>Schéma 5.7</b> – Forme de résonance du 1-bromoprop-1-yne.	179

## Liste des sigles et abréviations

4-CzIPN : 1,2,3,5-Tétrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzène  
A : Énergie libre de Helmholtz  
AC : Connexion adiabatique  
bpy : 2,2'-bipyridyl  
B3LYP : Fonctionnelle GGA hybride de Becke Lee-Yang-Parr  
BD : Orbitale liante à deux centres atomiques  
BD\* : Orbitale antiliante à deux centres atomiques  
BLYP : Fonctionnelle GGA de Becke Lee-Yang-Parr  
BO : Born-Oppenheimer  
bimol-CGS : alkynylation de thiol bimoléculaire catalysée au cuivre(I)  
CA : Complexe activé  
CC : Grappe couplée  
CGS : Réaction d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) développée par Collins, Godin et Santandrea  
CI : Interaction de configuration  
COSMO : *Conductor-like screening model*  
C-PCM : *Conductor-like polarizable continuum model*  
CR : Orbitales des électrons de cœur à un centre  
CTST : Théorie de l'état de transition conventionnelle  
dtbbpy : 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl  
DFT : Théorie fonctionnelle de la densité  
EBX : Éthynylbenziodoxolone  
EDS : Équation de Schrödinger  
ELSA : Enthalpie libre standard d'activation  
EP : Équation de Poisson  
FFC : Fragments de fermeture de cycle  
G : Énergie libre de Gibbs  
GB : Généralisation de Born  
GGA : Approximation générale du gradient  
HF : Hartree-Fock  
Lut : 2,6-lutidine  
LV : paires d'électrons isolées de valences  
LYP : Lee-Yang-Parr  
M06 : Fonctionnelle méta-GGA hybride du Minnesota de 2006  
MST : Miertus, Scrocco et Tomasi  
MPPT : Théorie de la perturbation de Møller-Plesset  
NBO : Orbitale de lien naturel  
KS : Kohn-Sham  
LANL2DZ : Ensemble de bases de Los Alamos

LDA : Approximation locale de la densité  
P : Pression  
PBE : Fonctionnelle GGA de Perdew-Burke-Ernzerhof  
PBE0 : Fonctionnelle GGA hybride de Perdew-Burke-Ernzerhof  
PES : Surface d'énergie potentielle  
PW91 : Fonctionnelle de Perdew-Wang de 1991  
QHOA : Approximation de l'oscillateur harmonique  
RSPT : Théorie de la perturbation de Rayleigh – Schrödinger  
RY\* : Orbitale de Rydberg à un centre  
SLN : Structure de Lewis naturelle  
SMD : Méthode de solvatation universelle  
TPSS : Fonctionnelle méta-GGA de Tao, Perdew, Staroverov, Scuseria  
TPSSh : Fonctionnelle méta-GGA hybride de Tao, Perdew, Staroverov, Scuseria  
TST : Théorie de l'état de transition  
U : Énergie interne  
V : Volume  
XantPhos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène  
ZPVE : Énergie de vibration du point zéro

*LET US REMEMBER, PLEASE,  
THAT THE SEARCH FOR THE CONSTITUTION  
OF THE WORLD IS ONE OF THE GREATEST  
AND NOBLEST PROBLEMS PRESENTED  
BY NATURE.*

*-- GALILEO*





*À Danielle, Gilles et Olivier*



## Remerciements

Ces trois dernières années ne furent pas de tout repos. L'aboutissement de ce projet de maîtrise représente une de mes plus grandes réalisations. J'ai l'impression d'avoir contribué, du moins un peu, à l'avancement de la science, ce qui me remplit de fierté. Mon parcours de maîtrise m'a permis de côtoyer des scientifiques hors paires, qui ont tous eu un impact positif sur mon développement personnel et professionnel. De plus, tous ces gens ont fait en sorte de rendre mon environnement de travail plus agréable. J'aimerais donc utiliser ces quelques lignes pour témoigner toute la reconnaissance que j'ai envers ces gens, qui ont contribué de près ou de loin, dans ma vie personnelle ou professionnelle, au bon déroulement de mes études de maîtrise.

J'aimerais tout d'abord remercier tout le personnel de l'Université de Montréal, qui permet aux étudiants d'avoir accès à plusieurs services et offre la possibilité de travailler dans un environnement propice à la réussite.

J'aimerais maintenant passer à des remerciements plus personnels en commençant par remercier le Professeur Shawn K. Collins. Merci, Shawn, d'avoir contribué à mener ce projet à terme. Tes connaissances et tes conseils furent d'un aide incommensurable. Merci de m'avoir épaulé durant ma maîtrise. De plus, tu es celui qui m'a permis de vivre ma première expérience dans le monde de la recherche scientifique, et je t'en serai toujours reconnaissant. J'aimerais ensuite remercier le groupe de recherche du Professeur Collins que j'ai pu côtoyer : Émilie Morin, Clémentine Minozzi, Shawn Parisien-Colette, Antoine Caron, Xavier Abel-Snape, Javier Guerrero-Morales, Corentin Cruché, Sacha Nguyen Thanh et Christina Gagnon. Merci à tous pour votre convivialité et pour les beaux moments que nous avons passés ensemble. J'aimerais remercier spécialement Jeffrey Santandrea et Éric Godin, qui ont été mes superviseurs stages d'été pendant mes études de premier cycle. Merci pour votre patience et pour m'avoir transmis de bonnes habitudes de travaille.

J'aimerais remercier le Professeur Nikolay Kornienko et le Dr Nina Heidari, avec qui j'ai eu la chance de collaborer. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de contribuer à votre projet de recherche.

Je voudrais maintenant remercier le Professeur James D. Wuest. Merci, Jim, pour ta vision rafraîchissante de la chimie. Je me considère chanceux d'avoir reçu ton enseignement. Contre toute attente, durant mon parcours de maîtrise j'ai eu la chance de débiter un projet de recherche avec toi et Sébastien. Merci de m'avoir fait confiance et de vouloir continuer de travailler avec moi pendant la période estivale. C'est toujours un plaisir de pouvoir discuter avec toi. Je ressors toujours grandi de nos réunions. D'autre part, j'aimerais remercier Sébastien Néron et Johann Sosoe. Sébastien, nos parcours se sont croisés sans que je m'y attende et j'en suis bien heureux. Yohann, je vais m'ennuyer de nos discussions sur la science et sur nos échanges concernant les répliques cultes du cinéma. Bonne continuation à vous deux.

J'aimerais remercier le Professeur Christian Pellerin. Je me considère chanceux d'avoir reçu ton enseignement, tu fais définitivement partie des professeurs avec qui j'ai eu le plus d'affinité. De plus, je suis plus que reconnaissant et fier d'avoir été ton répétiteur pour le cours de chimie physique. J'aurais aimé qu'on échange davantage. Une collaboration avec toi manque définitivement à mon curriculum vitae. Ce n'est que partie remise! Bonne continuation Christian.

Merci au Professeur Matthias Ernzerhoff. Merci de m'avoir fait réfléchir. Nos discussions de corridor furent bien agréables à l'époque où nous étions installés au pavillon Roger-Gaudry. J'ai eu la chance d'être votre répétiteur dans différents cours de chimie physique et je vous remercie de m'avoir fait confiance, ce fut un plaisir.

Dans notre groupe de recherche, nous n'étions que trois, ce qui n'est pas nombreux comparé à certains autres groupes. Cependant, la force d'un groupe ne réside pas dans la quantité de personnes qui en font partie, elle dépend plutôt dans la qualité de ces membres. Ainsi, je me considère chanceux d'avoir fait partie du groupe de recherche du Professeur Iftimie. J'aimerais remercier Félix Legault St-Germin. Je n'aurais pas pu espérer mieux comme collègue de travail. J'ai passé de très bons moments à tes côtés. Bonne continuation mon ami.

J'aimerais maintenant faire un remerciement très spécial au Professeur Radu Iftimie. Lorsque j'ai débuté mes études en chimie, j'étais tiraillé entre le désir d'aller étudier en médecine ou en physique. Tout a basculé pendant ma deuxième année d'études, où j'ai eu la chance de suivre ton cours sur la chimie quantique. Ton enseignement a été une révélation pour moi. À ce moment, dans mon cœur, je savais que je voulais faire des études en chimie théorique. Ma tête ne l'avait tout simplement pas encore accepté. À la fin de mes études de premier cycle, le tout s'est concrétisé et j'ai finalement décidé d'entamer mes études de maîtrise à tes côtés. Je n'ai jamais regretté mon choix une femtoseconde. Merci, Radu, pour ces trois belles années. Je n'aurais pas pu espérer avoir un meilleur mentor et directeur de recherche. Ta patience et ta générosité n'ont d'égale que ton niveau de compétence et de rigueur scientifique. Je garde un très bon souvenir des heures passées dans ton bureau à griffonner des équations dans le but de comprendre une théorie scientifique ou une observation expérimentale. Merci de prendre le temps de remettre les choses en place quand je ne comprends pas bien une théorie. Merci de me transmettre ton savoir et ta rigueur scientifique. Le destin est peut-être indéterminable, mais je serais honoré d'entamer des études doctorales à tes côtés. Bonne continuation.

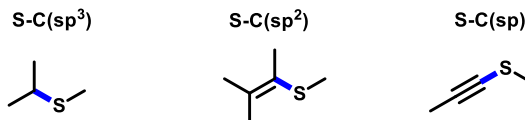
En terminant, j'aimerais remercier mes amis et ma famille, qui m'ont offert leur support tout au long de mes études. J'aimerais faire un remerciement spécial à mes parents, Gilles et Danielle, et à mon frère Olivier, qui sont toujours présents pour moi, et ce peu importe la situation dans laquelle je me trouve. Je vous aime.

# 1. Introduction

## 1.1 Liaison carbone-soufre

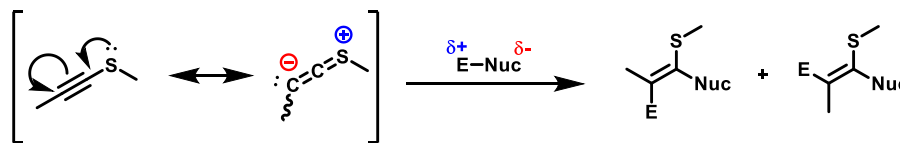
### 1.1.1 Généralités

Les composés organiques à base de soufre ont une place importante dans le domaine des matériaux<sup>1</sup> et dans le domaine biomédical<sup>2-3</sup>. Au sens de la théorie de valence<sup>4</sup>, l'hybridation du carbone permet de former trois différents types de liaisons carbone-soufre (**Figure 1.1**) : S-C(sp), S-C(sp<sup>2</sup>) et S-C(sp<sup>3</sup>).



**Figure 1.1** – Les différents types de liaison carbone-soufre représentés en utilisant le modèle de Lewis.

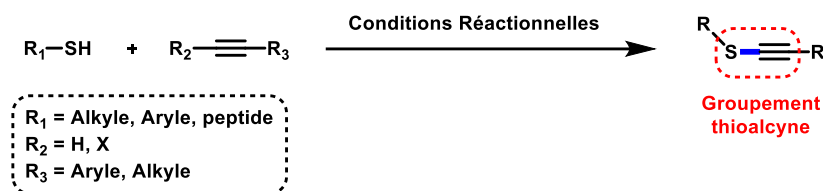
Parmi ces trois possibilités, la liaison S-C(sp) offre certains avantages synthétiques. En effet, la polarisation de la triple liaison générée par la conjugaison du soufre permet un meilleur contrôle sur la chimio-, stéréo- et régiosélectivité (**Schéma 1.1**).<sup>5-6</sup>



**Schéma 1.1** – Régiosélectivité d'un groupement thioalcyne causée par la délocalisation des électrons du soufre.

Le terme thioalcyne est utilisé pour caractériser un composé possédant une liaison de type S-C(sp). Ce type de fragment fait partie du groupe des alcynes hétérosubstitués. Un autre avantage concernant les thioalcynes est qu'ils peuvent être facilement fonctionnalisés via des réactions d'annulation ou d'addition.<sup>5-13</sup> Il est donc pertinent d'approfondir nos connaissances chimiques

par rapport à ce type de groupement fonctionnel et d'élaborer de nouvelles méthodes de synthèse permettant de former ce type de groupement sur une plus grande variété de substrats possible. Une stratégie de synthèse simple consiste à effectuer une alkynylation de thiol. Cette stratégie consiste à trouver des conditions réactionnelles permettant de faire réagir un alcyne avec un thiol pour former une liaison de type S-C(sp), et donc obtenir le groupement thioalcyne (**Schéma 1.2**).



**Schéma 1.2** – Alkynylation de thiol.

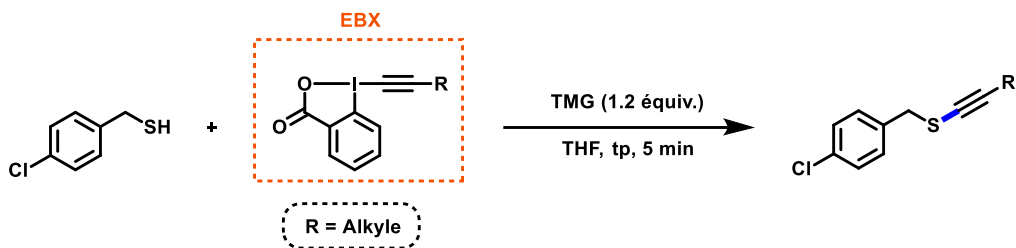
Les dernières années ont été assez prolifiques concernant le développement de méthodes d'alkynylation de thiol.<sup>14</sup> En général, les méthodes de synthèse modernes impliquent la catalyse chimique et sont développées de manière à respecter les autres principes de la chimie verte.<sup>15</sup> Dans la prochaine section, nous ferons un survol des différentes méthodes d'alkynylation en mettant l'accent sur les méthodes modernes.

### 1.1.2 Méthodes de synthèse de thioalcynes

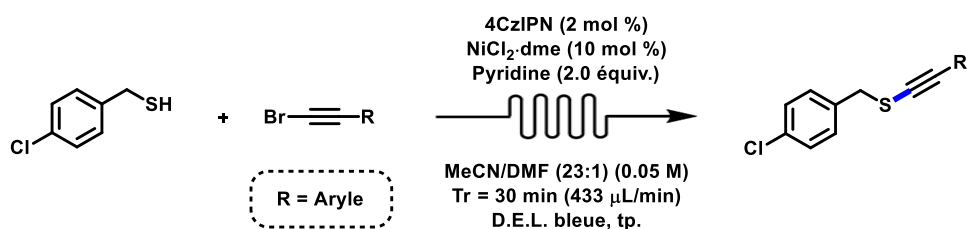
La première méthode d'alkynylation de thiol documentée remonte en 1952 et consiste à une déshydrohalogénéation.<sup>16</sup> Ensuite, des méthodes de substitution nucléophile<sup>17-20</sup>, de substitution électrophile<sup>21-23</sup> et d'inversion de polarisation (Umpolung)<sup>24-31</sup> ont fait leur apparition. Parmi les méthodes plus récentes, on peut mentionner la méthode développée par Waser et al. qui implique un réactif d'éthynylbenziodoxolone (EBX) (**Schéma 1.3**).<sup>27-28</sup>

Quelques années plus tard, une méthode catalytique de type métallaphotorédox a été développée par Collins et al. (**Schéma 1.4**).<sup>29</sup> Il s'agit d'une méthode qui implique un catalyseur de nickel(II) ainsi que le 4CzIPN qui agit de catalyseur photochimique. De plus, cette méthode a été optimisée afin de pouvoir être appliquée en flux continu.



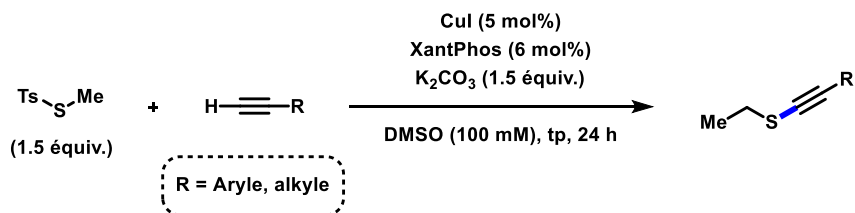


**Schéma 1.3** – Alkynylation de thiol via un réactif d'éthynylbenziodoxolone (EBX).



**Schéma 1.4** – Alkynylation de thiol via une catalyse métallaphotorédox.

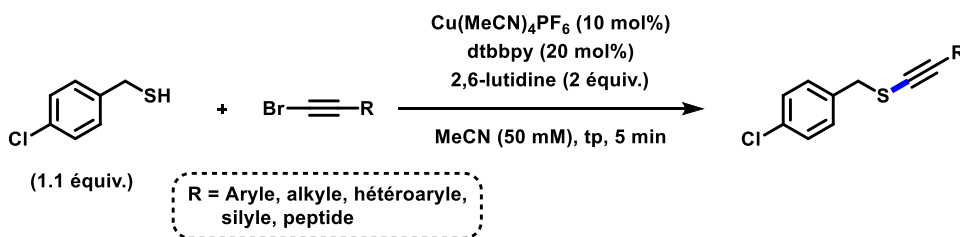
Les deux méthodes mentionnées ci-haut sont complémentaires dans leur spécificité, c'est-à-dire que la méthode EBX est spécifique aux alcynes alkyles alors que la catalyse métallaphotorédox est spécifique aux alcynes aryles. Une troisième méthode, développée par Hosoya et al., consiste en une catalyse au cuivre(I) qui implique un alcyne terminal et un thiosulfonate (**Schéma 1.5**).<sup>30</sup>



**Schéma 1.5** – Alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) impliquant un alcyne terminal et un thiosulfonate.

Il est avantageux de choisir le cuivre en tant que catalyseur puisqu'il s'agit d'un métal économique et abondant.<sup>32-33</sup> Une autre méthode utilisant une catalyse au cuivre(I) a récemment été

développée par Collins et al., mais cette fois-ci en impliquant un thiol et un bromoalcyne (**Schéma 1.6**).<sup>31</sup> Pour fins de simplification, lorsque nous ferons allusion à cette méthode, l'acronyme CGS sera utilisé. Les lettres CGS (Collins, Godin, Santandrea) sont associées aux noms des chercheurs ayant contribué de façon majoritaire au développement de la méthode. Outre que la nature des substrats, le ligand métallique et la base utilisée pour la méthode CGS diffèrent de ceux utilisés par Hosoya. En effet, la méthode CGS utilise le 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbbpy) comme ligand et la 2,6-lutidine comme base alors que la méthode de Hosoya utilise le 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (XantPhos) comme ligand et du carbonate de potassium comme base.



**Schéma 1.6** – Alkylation de thiol catalysée au cuivre(I) impliquant un thiol et un bromoalcyne.

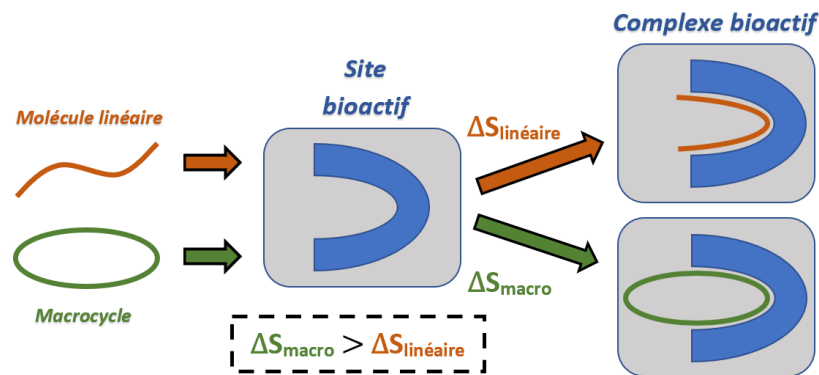
La méthode de CGS démontre une possibilité d'application sur des hétéroalcyne, des alcyne aryles, alkyles et silyles. Cette méthode offre aussi la possibilité de fonctionnaliser des peptides, dont la cystéine, qui a servi d'exemple d'application. D'autre part, cette méthode implique des conditions douces et un court temps de réaction.

## 1.2 Macrocycle

### 1.2.1 Généralités

Les macrocycles sont définis comme étant des molécules cycliques de grosseur moyenne dont la chaîne cyclique principale contient au moins douze atomes.<sup>34</sup> Ils sont retrouvés dans la nature et sont souvent utilisés pour leurs propriétés biopharmaceutiques.<sup>35</sup> La propriété bioactive d'un substrat est souvent visualisée en utilisant l'analogie de la clé et de la serrure.<sup>36-38</sup> Dans cette

analogie, le rôle de la clé est attribué au substrat et le rôle de la serrure est joué par le site bioactif. Ainsi, la bioactivité d'un substrat dépend de sa capacité à adopter une conformation spatiale qui est spécifique à un site bioactif. La formation du complexe bioactif (site actif – substrat) implique un changement de conformation du substrat et du site actif ainsi qu'une réorganisation du solvant. C'est ce qui définit la contribution entropique du procédé. Toutefois, les interactions entre les différentes composantes de la molécule et du site actif doivent aussi être prises en compte lors de la formation du complexe bioactif. C'est ce qui définit la contribution enthalpique du procédé. La combinaison de la contribution entropique et enthalpique définit l'affinité de liaison entre la molécule et le site actif.<sup>39-41</sup>



**Schéma 1.7** – Schéma simplifié démontrant la formation d'un complexe bioactif dans le cas d'un précurseur linéaire (orange) et de son homologue cyclique (vert).

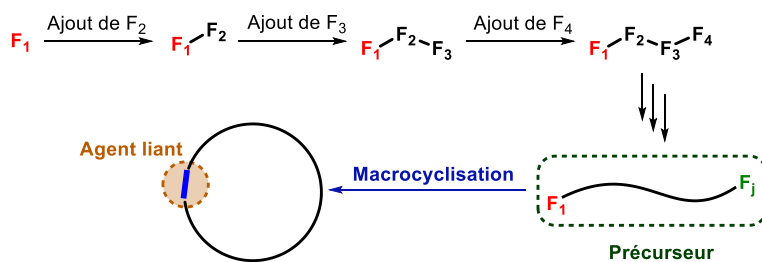
Les macrocycles ont l'avantage de pouvoir être synthétisés de manière à posséder une topologie spatiale spécifique.<sup>42-45</sup> En général, cet avantage permet d'obtenir une capacité bioactive supérieure à leur homologue linéaire.<sup>46 47</sup> Cette distinction entre les précurseurs linéaires et leur homologue cyclique est souvent expliquée par le fait que le coût entropique ( $\Delta S$ ) associé au processus de liaison est plus élevé dans le cas du précurseur linéaire (**Schéma 1.7**). Cependant, il a été démontré que dans certains cas, une meilleure affinité de liaison était obtenue en raison de la contribution enthalpique et non entropique.<sup>48</sup> Finalement, les macrocycles peuvent offrir un avantage concernant la perméabilité cellulaire<sup>49</sup>, la résistance face à la dégradation protéolytique et possèdent en général de meilleures propriétés pharmacocinétiques par rapport à leur

homologue linéaire.<sup>47, 50-51</sup> Il est donc pertinent de développer des méthodes de synthèse permettant d'accéder à une variété de macrocycles.

### 1.2.2 Méthodes de synthèses de macrocycles

Un macrocycle peut être obtenu à la suite d'une synthèse en plusieurs étapes (**Schéma 1.8**).<sup>52-53</sup>

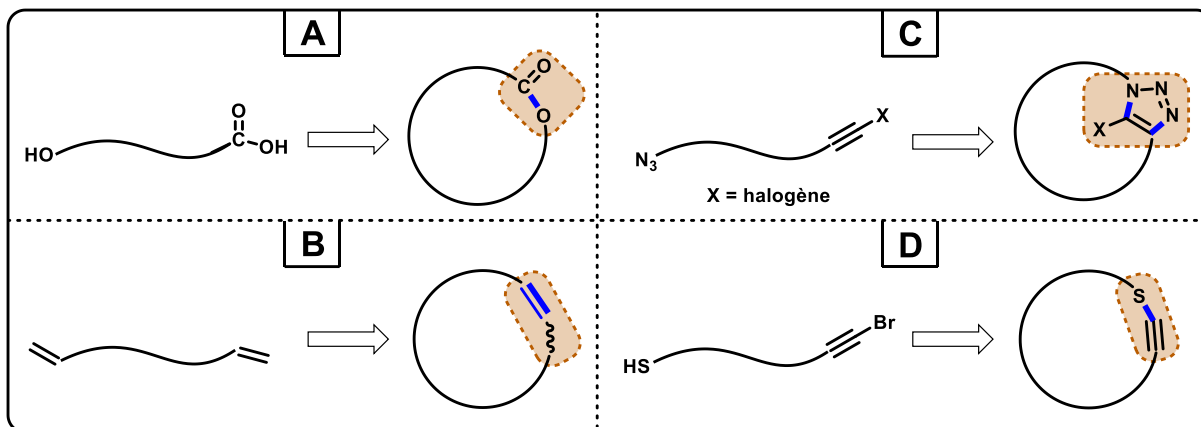
Une stratégie simple est de procéder d'abord par la fonctionnalisation successive d'une molécule jusqu'à l'obtention d'un précurseur linéaire (vert). À ce stade, la charpente de la molécule n'est plus modifiée et on procède à la macrocyclisation, c'est-à-dire à la fermeture de cycle. La stratégie de la macrocyclisation consiste à faire réagir ensemble deux groupements fonctionnels nommés « fonctions de fermeture de cycle » (FFC), qui sont préalablement insérés dans le précurseur. Dans le **Schéma 1.8**, les FFC sont représentés par  $F_1$  et  $F_j$  où  $j$  représente le nombre de fonctions chimiques ajoutées. La macrocyclisation génère une nouvelle fonction chimique qui sert d'agent liant et qui joue un rôle stratégique concernant la topologie finale adoptée par le macrocycle.<sup>54</sup>



**Schéma 1.8** – Schéma général d'une synthèse multi-étapes permettant de former un macrocycle.

Dans le cas d'une mise en application pharmaceutique, la possibilité d'ajuster la conformation spatiale du macrocycle permet d'augmenter son affinité de liaison et sa spécificité pour un site actif plutôt qu'un autre.<sup>48</sup> Cette propriété permet de diminuer le risque d'effet secondaire et permet d'obtenir une meilleure efficacité pharmaceutique.<sup>50, 54</sup>

Les stratégies de synthèse de macrocycles sont en continuel développement. Nous en avons résumé quelques-unes à la **Figure 1.2**.



**Figure 1.2** – Stratégies de synthèse de macrocycle basées sur différents agents liants.

Une macrolactonisation (**Figure 1.2-A**) permet de générer un agent liant ester en utilisant un acide hydroxycarboxylique comme précurseur macrocyclique.<sup>55</sup> Il est aussi possible d'effectuer une métathèse d'oléfine pour former un agent liant alcénique (**Figure 1.2-B**).<sup>56-57</sup> Ensuite, une macrocyclisation effectuée par cycloaddition permet de former un agent liant de type triazole. Par exemple, une méthode développée par Medal et al. implique une cycloaddition catalysée au cuivre(I) entre un halogénoalcyne et un azoture (**Figure 1.2-C**).<sup>58</sup>

Les agents liants mentionnés jusqu'à présent ont leurs propres avantages, que ce soit au niveau de la géométrie obtenue ou au niveau des interactions potentielles avec un site actif.<sup>54</sup> Cependant, de manière générale, ces fonctions chimiques ne sont pas exploitées pour leur capacité à subir des transformations subséquentes. Une fonction chimique qui posséderait une telle flexibilité chimique permettrait de modifier le macrocycle de manière à lui donner de nouvelles propriétés physico-chimiques.<sup>47, 50, 54</sup> Nous avons vu en début d'introduction que la fonction thioalcyne offre cette possibilité. Parmi les méthodes de synthèse présentées en introduction, seules la catalyse métallaphotorédox<sup>29</sup> et la méthode CGS<sup>59</sup> ont démontré la capacité d'effectuer une alkylation de thiol macrocyclique (**Figure 1.2-D**).

En ce qui concerne ces deux méthodes, des informations sur le mécanisme réactionnel ont été obtenues uniquement dans le cas de la catalyse métallaphotorédox.<sup>60</sup> Il serait donc intéressant de se pencher sur la question du mécanisme associé à la réaction CGS.

## 1.3 Recherche d'un mécanisme réactionnel

### 1.3.1 Considération philosophique

L'élaboration d'un mécanisme réactionnel peut être comparée à l'élaboration d'une théorie scientifique. Les deux sont basés sur des hypothèses, sur des arguments empiriques et sur des modèles conceptuels. Ils sont proposés afin de pouvoir faire des prédictions et mieux comprendre le comportement de la nature. Il existe toutefois une contrainte philosophique quant à la véracité d'une théorie scientifique, c'est-à-dire que celle-ci ne peut jamais être prouvée comme étant vraie ou fausse au sens absolu. Dans une réflexion concernant les mécanismes enzymatiques, Albert Einstein a écrit :

« Aucune expérience, même si celle-ci est effectuée un très grand nombre de fois, peut prouver que j'ai raison, mais une seule expérience suffit à prouver que j'ai tort. »<sup>61</sup>

Cet aphorisme nous dit qu'on ne peut jamais considérer une théorie comme étant vraie, et ce en raison du fait que celle-ci est mise à l'épreuve à chaque fois qu'une expérience est effectuée. Toutefois, toujours selon l'aphorisme d'Einstein, il serait correct d'écarter une théorie dans le cas où celle-ci ne prédit pas les résultats attendus. Cependant, les résultats qui mèneraient à cette conclusion seraient basés sur des faits expérimentaux qui eux-mêmes ont été déduits d'autres théories. Basé sur ces arguments, il serait donc impossible de prouver qu'une théorie est vraie ou fausse. Nous pouvons directement transposer ce raisonnement dans le cas de la recherche d'un mécanisme réactionnel. Le débat philosophique entourant ce sujet mène à des réflexions intéressantes sur notre interprétation de la chimie empirique. Un article sur ce sujet a même été publié par Allen Buskirk et Hediye Baradaran.<sup>62</sup> Cependant, ces questions métaphysiques ne nous empêchent pas de faire de la « bonne » chimie pour autant. Un mécanisme n'est peut-être pas « prouvable » au sens philosophique, mais celui-ci peut être défini comme étant prouvable au sens scientifique, c'est-à-dire par l'expérience, l'observation, la comparaison, le raisonnement et l'application de modèles théoriques.<sup>63</sup>

### 1.3.2 Définition et utilité

Selon l'IUPAC, un mécanisme réactionnel est défini comme suit :

« Une description détaillée du processus menant des réactifs aux produits, ce qui comprend une caractérisation aussi complète que possible de la composition, de l'énergie relative, de la structure et d'autres propriétés des intermédiaires réactionnels, des réactifs, des produits et des états de transitions. »<sup>64</sup>

De plus, le mécanisme proposé doit être cohérent avec toutes les données expérimentales disponibles telles que la loi de vitesse, la stéréochimie et la stœchiométrie. Cette définition n'écarte pas la possibilité d'avoir plusieurs mécanismes cohérents. Dans ce cas, cela signifie que les données expérimentales disponibles ne permettent pas d'écarter les hypothèses proposées jusqu'à concurrence d'un seul mécanisme. Cette définition est donc rigoureuse, mais nous permet de garder une flexibilité scientifique. En ce sens, tout comme dans le cas d'une théorie scientifique, un mécanisme peut toujours être amélioré de manière à être plus complet et mieux décrit.

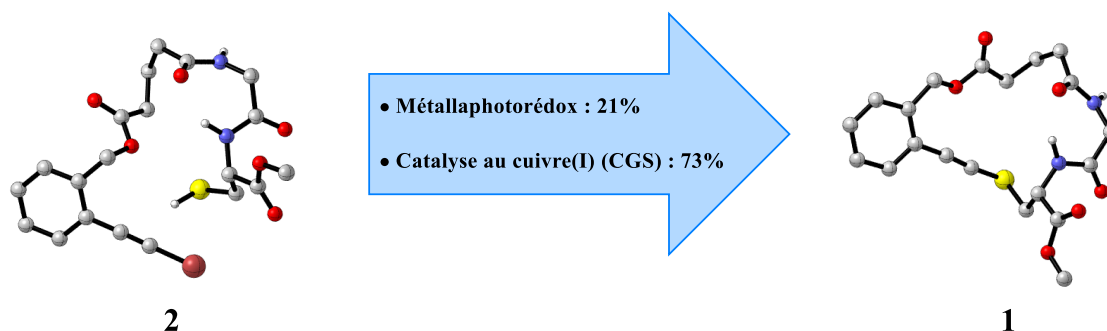
L'assertion de la non-prouvabilité peut donner l'impression qu'il est futile de tenter de chercher de l'information en ce qui concerne un mécanisme réactionnel. Cette assertion devrait être nuancée afin de mettre en évidence l'utilité et les avantages que l'on peut tirer de la recherche et de l'élaboration et d'un mécanisme réactionnel.

1. Le processus de recherche d'un mécanisme permet de mettre en application les modèles chimiques et de les valider. Comme modèle chimique, on peut penser à la structure de Lewis, l'état d'oxydation ou le formalisme des flèches de déplacement d'électrons.
2. Une étude mécanistique permet aussi de mettre en application les théories physiques comme la théorie de l'état de transition, la théorie de la fonctionnelle de la densité et les fondements physiques sur lesquels elles s'appuient comme la mécanique quantique et la mécanique statistique.
3. D'un point de vue pratique, les informations connues concernant un mécanisme réactionnel permettent de mieux prédire le comportement chimique des espèces étudiées et de développer l'intuition chimique.

4. Finalement, la compréhension d'un mécanisme réactionnel donne la possibilité d'optimiser une réaction chimique de manière plus éclairée, ce qui permettrait de réduire les coûts environnemental et monétaire associés au processus d'essai-erreurs expérimentales.

## 1.4 Objectifs de recherche

Le macrocycle **1** (**Schéma 1.9**) a été synthétisé pour une première fois lors d'un stage de recherche avec le groupe du Professeur Collins. À cette époque, la méthode métallaphotorédox<sup>59</sup> (**Schéma 1.4**) était sur le point d'être complétée. Mon projet de recherche, en tant que stagiaire, fut de synthétiser le macrocycle **1** en utilisant la méthode métallaphotorédox, ce qui a été accompli avec un rendement de 21% (**Schéma 1.9**).

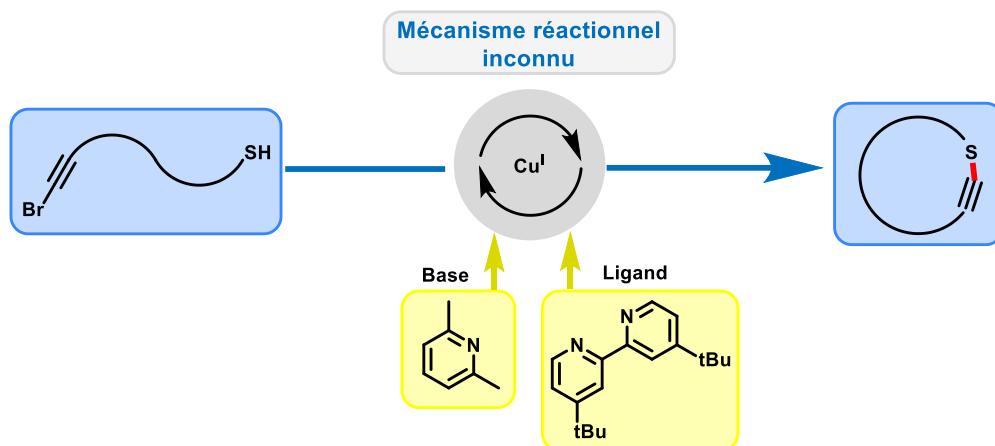


**Schéma 1.9** – Rendement obtenu lors de la synthèse du macrocycle peptidique **1** en utilisant la catalyse métallaphotorédox et la méthode CGS. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. Le code de couleur utilisé pour représenter les atomes est C: gris, N: bleu, O: rouge, S: jaune, H: blanc, Br : rouge foncé.

L'année suivante, la méthode CGS avait déjà fait ses preuves concernant les réactions bimoléculaires (**Schéma 1.6**). Toutefois, aucun essai de macrocyclisation n'avait encore été effectué. À titre comparatif le macrocycle **1** était un bon candidat à tester puisque celui-ci avait déjà été obtenu avec la méthode métallaphotorédox. Le macrocycle a finalement été synthétisé avec un rendement de 73%, ce qui est largement supérieur au rendement obtenu avec la catalyse métallaphotorédox (**Schéma 1.9**). Voyant ce résultat prometteur, le groupe de recherche a ensuite été en mesure de démontrer l'étendue de la méthode CGS en synthétisant une vaste gamme de macrocycles.<sup>59</sup> Cependant, aucune information concernant le mécanisme réactionnel n'avait encore été obtenue (**Schéma 1.10**). L'objectif du projet de recherche venait de se



consolider. Cet objectif consistait à effectuer une étude théorique du mécanisme de la méthode CGS dans le cadre de la formation d'un macrocycle (macro-CGS) en utilisant le précurseur linéaire **2** (Schéma 1.9) comme substrat modèle.



**Schéma 1.10** – Schéma général de la macrocyclisation effectuée via une réaction d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) (macro-CGS) dont le mécanisme est inconnu.

## 1.5 Stratégie d'étude

La mise en application de la théorie sur les systèmes chimiques est devenue chose courante depuis les 30 dernières années.<sup>65-66</sup> Les méthodes de calcul de la structure électronique ont grandement évoluées au fil des ans avec de nouveaux modèles basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité<sup>67</sup>, et aussi en raison de l'efficacité croissante des ordinateurs<sup>68</sup>. Un des avantages de la chimie computationnelle est qu'il est possible d'obtenir des informations qui sont parfois inaccessibles expérimentalement, soit en raison de la limitation des techniques d'analyse ou pour des raisons cinétiques.<sup>69</sup> Dans le cas des mécanismes réactionnels, on peut penser aux états de transition qui ne peuvent être isolés expérimentalement, mais qui peuvent être modélisés en utilisant la chimie computationnelle.<sup>69</sup> En effet, les logiciels de visualisations<sup>70-71</sup> permettent d'examiner les géométries des états de transition associés aux mécanismes proposés, ce qui permet de mieux rationaliser la réactivité. D'autre part, les prédictions peuvent servir de guide dans les essais expérimentaux futurs. Par exemple, le fait de prédire théoriquement un

intermédiaire réactionnel pourra servir à motiver la mise au point d'une expérience afin de tenter d'isoler et/ou d'observer celui-ci.<sup>72-73</sup>

L'étude théorique du mécanisme de la réaction macro-CGS a été faite en plusieurs étapes. Celles-ci sont énumérées dans le **tableau 1.1**.

**Tableau 1.1** - Étude théorique d'un mécanisme réactionnel étape par étape.

1	Choisir et valider une méthode de calcul approprié pour le système chimique étudié.
2	Optimiser la géométrie des réactifs et des produits.
3	Calculer l'énergie de Gibbs de la réaction et s'assurer que celle-ci est exergonique.
4	Faire une liste de mécanismes potentiels et anticiper les intermédiaires et les états de transition impliqués pour chaque mécanisme.
5	Cibler l'état de transition potentiellement associée à l'étape limitante pour chaque mécanisme.
6	Faire l'optimisation de la géométrie de l'état de transition du point 5 ainsi que les intermédiaires qui la précèdent.
7	Calculer l'enthalpie libre standard d'activation (ELSA) ( $\Delta G^{0\ddagger}$ ) pour les différents mécanismes.
8	Comparer les valeurs obtenues avec la prédiction fournie par la théorie de l'état de transition (TST) et éliminer les mécanismes qui ne concordent pas avec la prédiction.
9	Recommencer les étapes 6 à 8 pour les mécanismes restants en examinant le reste du chemin réactionnel.
10	Faire une étude des orbitales de liens naturelles (NBO) et une étude de population afin de pouvoir rationaliser les mécanismes dans le cadre de la structure de Lewis et du formalisme des flèches de déplacement d'électrons.

Le **tableau 1.1** pourrait très certainement servir de guide à tout chimiste qui chercherait à faire l'étude théorique d'un mécanisme réactionnel. Il est toutefois important de se rappeler qu'il est impératif de combiner les résultats théoriques à une étude expérimentale exhaustive pour

pouvoir arriver à des conclusions rigoureuses concernant le mécanisme. En ce qui concerne les stratégies expérimentales, l'article de Miller et al. fait un excellent survol sur le sujet.<sup>72</sup>

### 1.5.1 Stratégie du choix de la méthode

Au chapitre 2 : *Méthodologie*, nous donnerons plus d'information quant aux théories et aux modèles utilisés pour notre étude mécanistique. Le chapitre 3 : *Choix de la méthode*, porte sur les résultats qui ont permis de choisir et de valider la méthode de calcul utilisée. Pour y arriver, nous avons comparé différentes méthodes de calcul de structure électronique avec lesquelles nous avons prédit les propriétés expérimentales suivantes :

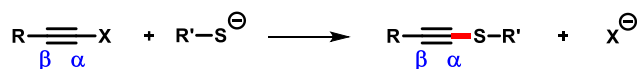
1. Propriétés géométriques
2. Enthalpie de dissociation ( $DH^{\circ}_{298}$ )
3. Enthalpie libre standard d'activation (ELSA) ( $\Delta G^{\circ\dagger}$ )

Le choix de la méthode a été basé sur ces résultats et sur les informations disponibles dans la littérature concernant l'efficacité générale des méthodes sur des complexes métalliques et sur la précision concernant la prédiction des barrières d'activations.

### 1.5.2 Mécanismes investigués

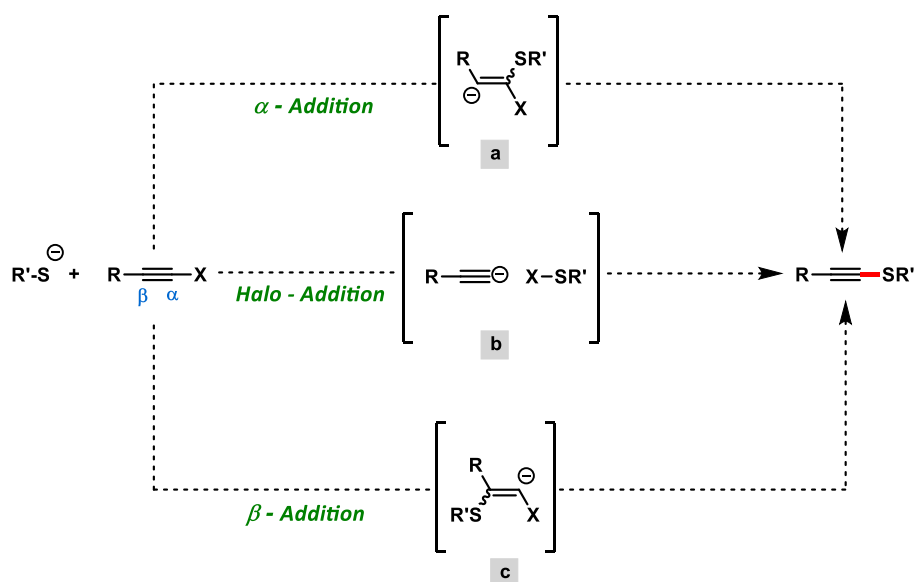
#### 1.5.2.1 $\alpha$ , $\beta$ et halo - Addition

L'arrivée des premières méthodes de synthèses d'alkynylation de thiol effectuées par voie de substitution nucléophile (**Schéma 1.11**) a engendré un débat intéressant concernant le mécanisme réactionnel.



**Schéma 1.11** – Réaction de substitution nucléophile sur un carbone de type C(sp) par un thiolate.

Au **Schéma 1.11**, les groupements R et R' sont en générale des alkyles ou aryles et X est un halogène.<sup>74</sup> Les premières études cinétiques ont suggéré que cette réaction pouvait procéder via différents mécanismes dépendamment de la nature du solvant, du nucléophile, de l'halogène et des substituants R et R'.<sup>74</sup> Différents produits et intermédiaires ont pu être observés en modifiant les conditions réactionnelles, ce qui a conduit les chercheurs de l'époque à proposer trois différents mécanismes d'addition.<sup>18, 74</sup> Ces mécanismes se produisent par une attaque du thiolate sur un des trois sites électrophiles de l'alcyne : le carbone  $\alpha$ <sup>75-76</sup> (**Figure 1.3-a**), l'halogène<sup>77</sup> (**Figure 1.3-b**) ou le carbone  $\beta$ <sup>78</sup> (**Figure 1.3-c**).



**Figure 1.3** - Mécanismes d'addition associés à la triphilicité d'un halogénoalcyne.

En effet, la triphilicité des halogénoalcynes suggère la possibilité d'une telle réactivité. La réaction effectuée dans un solvant protique comme le méthanol est particulièrement intéressante. Le milieu réactionnel engendre la protonation du carbanion apparaissant sur chacun des intermédiaires (**Figure 1.3 – a, b, c**), ce qui leur donne une stabilité suffisante pour être observés.<sup>18</sup> En effet, les trois intermédiaires ont été observés, mais évoluant à un rythme différent. Outre les corrélations faites entre les données cinétiques basées sur la nature du solvant et du groupe partant, il n'y avait aucune preuve rigoureuse concernant le mécanisme le plus probable pour un

substrat donné. Une stratégie simple consisterait à utiliser une méthode spectroscopique combinée à des pièges chimiques afin d'isoler un des intermédiaires. Néanmoins, les pièges chimiques sont généralement utilisés pour isoler un intermédiaire spécifique.<sup>73, 79</sup> Ainsi, cette stratégie peut être trompeuse, car la ségrégation imposée par le piège chimique isolerait probablement un intermédiaire, mais cet intermédiaire pourrait ne pas être celui associé au mécanisme favorisé par le système. L'absence de méthodes empiriques pour étudier la nature du mécanisme a eu pour conséquence une perte d'intérêt pour ce type de réaction et rien n'a été dit à ce sujet depuis le début des années 70. Toutefois, les outils computationnels nous permettent aujourd'hui d'apporter une contribution théorique à ce débat. Ceci a été profitable au projet de recherche à deux niveaux :

1. Nous avons testé les mécanismes d'addition de la **Figure 1.3** sur une réaction bimoléculaire non catalysée dont la constante de vitesse a été déterminée expérimentalement.

Ce premier point a contribué à la validation du choix de la méthode de calculs en plus de consolider l'hypothèse des chercheurs de l'époque concernant le mécanisme proposé.

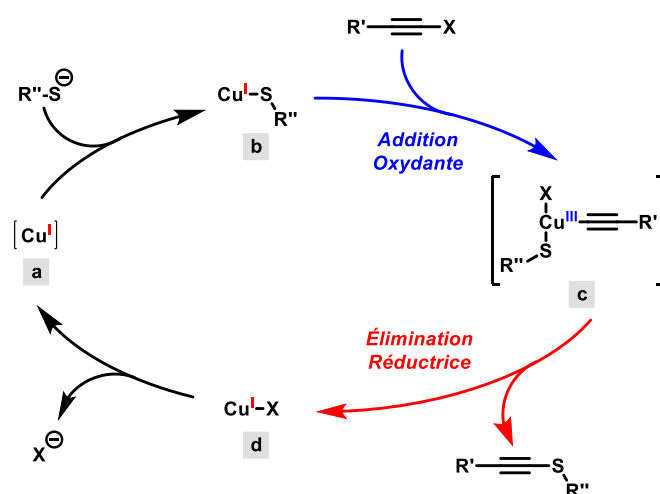
2. Nous avons transposé les mécanismes d'addition de la **Figure 1.3** dans le cas de la réaction macro-CGS.

En effet, bien que ces mécanismes aient été proposés pour une réaction non catalysée, il est possible que l'alkynylation de thiol macrocyclique procède via des mécanismes similaires dans le cas de la réaction macro-CGS.

### 1.5.2.2 Addition oxydante – Élimination réductrice

Une autre voie mécanistique qui a été examinée est l'addition oxydante - élimination réductrice (OARE). Ce mécanisme a été représenté à la **Figure 1.4** sous la forme d'un cycle catalytique simplifié en utilisant les réactifs de la réaction d'alkynylation du **Schéma 1.11**. Le point de départ du mécanisme est le catalyseur de cuivre retrouvé en solution (**Figure 1.4-a**). La première étape consiste à la coordination du thiolate sur le catalyseur de cuivre (**Figure 1.4-b**). Ensuite, l'halogénoalcyne s'insère au catalyseur métallique suite à un bris du lien C(sp)-X. Le catalyseur

forme alors deux nouveaux liens de coordination dont un avec le carbone C(sp) de l'alcyne et un avec l'halogène (**Figure 1.4-c**). Selon la convention sur le degré d'oxydation<sup>64</sup>, le métal passe alors à un état d'oxydation supérieur pour chaque nouvelle coordination effectuée, d'où le terme « addition oxydante ». L'étape suivante constitue le processus inverse, mais en impliquant la formation du nouveau lien S-C(sp). Lors de cette étape, le catalyseur de cuivre retrouve son état d'oxydation initiale suite à la combinaison du thiolate avec le groupement alcyne (**Figure 1.4-d**), d'où le terme « élimination réductrice ». Finalement, l'halogène (X) est expulsé sous sa forme anionique pour régénérer le catalyseur de départ (**Figure 1.4-a**).



**Figure 1.4** – Mécanisme d'addition oxydante-élimination réductrice considérée dans le cas d'une réaction bimoléculaire simple.

Ce type de mécanisme est souvent proposé en catalyse métallique<sup>80</sup> et plusieurs exemples existent dans la littérature en ce qui concerne l'implication du cuivre.<sup>81-83</sup> Cette hypothèse est raisonnable étant donné que les degrés d'oxydation de I et de III concernant le cuivre sont connus pour exister sous des formes stables<sup>84</sup>. Bien que le degré d'oxydation de III soit plus rare, celui-ci est retrouvé dans des complexes d'oxyde de cuivre(III)<sup>85</sup> ou de fluorure de cuivre(III)<sup>86</sup>. Ce degré d'oxydation a aussi été détecté au sein de protéines<sup>87</sup> et de complexes peptidiques<sup>88</sup>. Par conséquent, il est raisonnable de considérer le mécanisme OARE dans l'étude de la réaction macro-CGS.

## 1.6 Références

1. Boyd, D. A., Sulfur and Its Role In Modern Materials Science. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55 (50), 15486-15502.
2. Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N., Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (4), 1355-1387.
3. Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X., Sulfur Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2016**, 16 (11), 1200-16.
4. Anilkumar, G.; Saranya, S., Front Matter. In *Copper Catalysis in Organic Synthesis*, 2020; pp i-xxv.
5. Ding, S.; Song, L. J.; Wang, Y.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Wu, Y. D.; Sun, J., Highly Regio- and Stereoselective Hydrosilylation of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (19), 5632-5635.
6. Kong, W.; Che, C.; Kong, L.; Zhu, G., Copper-catalyzed regio- and stereoselective hydroallylation of thioalkynes with allylboronates: a facile and convenient synthesis of 1, 4-dienes. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (21), 2780-2782.
7. Minehan, T. G., Tandem bond-forming reactions of 1-alkynyl ethers. *Accounts of Chemical Research* **2016**, 49 (6), 1168-1181.
8. Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P., Ynamides in ring forming transformations. *Accounts of Chemical Research* **2014**, 47 (2), 560-578.
9. Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimbürger, J.; Henry, N.; Jouvin, K., A Journey in the Chemistry of Ynamides: from Synthesis to Applications. *Chemistry Letters* **2016**, 45 (6), 574-585.
10. Destito, P.; Couceiro, J. R.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L., Ruthenium-Catalyzed Azide-Thioalkyne Cycloadditions in Aqueous Media: A Mild, Orthogonal, and Biocompatible Chemical Ligation. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56 (36), 10766-10770.
11. Zhang, Y.-Q.; Zhu, X.-Q.; Chen, Y.-B.; Tan, T.-D.; Yang, M.-Y.; Ye, L.-W., Synthesis of Isothiochroman-3-ones via Metal-Free Oxidative Cyclization of Alkynyl Thioethers. *Organic Letters* **2018**, 20 (23), 7721-7725.
12. Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N., An Asymmetric Redox Arylation: Chirality Transfer from Sulfur to Carbon through a Sulfonium [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56 (8), 2212-2215.
13. Bello, D.; O'Hagan, D., Lewis acid-promoted hydrofluorination of alkynyl sulfides to generate  $\alpha$ -fluorovinyl thioethers. *Beilstein journal of organic chemistry* **2015**, 11 (1), 1902-1909.
14. Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K., A synthetic guide to alkynyl sulfides. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, 18 (26), 4885-4893.
15. Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (1), 301-312.
16. Arens, J.; Doornbos, T., The chemistry of acetylenic ethers XVI. Acetylenic thioethers. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1956**, 75 (4), 481-486.

17. Brandsma, L.; Wijers, H.; Arens, J., Chemistry of acetylenic ethers. LXI: A simple method for the preparation of acetylenic thioethers, selenoethers and telluroethers (Preliminary publication). *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1962**, *81* (7), 583-584.
18. Miller, S. I.; Dickstein, J. I., Nucleophilic substitution at acetylenic carbon. The last holdout. *Accounts of Chemical Research* **1976**, *9* (10), 358-363.
19. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A., Lithium thioalkynolates and its reaction with carbonyl compounds. *Chemistry Letters* **1979**, *8* (5), 535-536.
20. Zheng, W.; Zheng, F.; Hong, Y.; Hu, L., A one-pot synthesis of alkynyl sulfides from terminal alkynes. *Heteroatom Chemistry* **2012**, *23* (1), 105-110.
21. Voets, M.; Smet, M.; Dehaen, W., Synthesis of alkynyl sulfides resulting from a novel ring cleavage of 5-chloro-1, 2, 3-thiadiazoles in the presence of organometallic reagents. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1999**, (11), 1473-1476.
22. Talavera, G.; Pena, J.; Alcarazo, M., Dihalo (imidazolium) sulfuranes: A versatile platform for the synthesis of new electrophilic group-transfer reagents. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (27), 8704-8707.
23. Peña, J.; Talavera, G.; Waldecker, B.; Alcarazo, M., Alkynylthioimidazolium Salts: Efficient Reagents for the Synthesis of Alkynyl Sulfides by Electrophilic Thioalkynylation. *Chemistry—A European Journal* **2017**, *23* (1), 75-78.
24. Godoi, B.; Speranca, A.; Back, D. F.; Brandao, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G., Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and Their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2 H-Benzopyrans. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (9), 3469-3477.
25. Doroszuk, J.; Musiejuk, M.; Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D., Convenient and efficient synthesis of functionalized unsymmetrical alkynyl sulfides. *RSC Advances* **2016**, *6* (107), 105449-105453.
26. Reeves, J. T.; Camara, K.; Han, Z. S.; Xu, Y.; Lee, H.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H., The reaction of grignard reagents with bunte salts: a thiol-free synthesis of sulfides. *Organic Letters* **2014**, *16* (4), 1196-1199.
27. Frei, R.; Waser, J., A highly chemoselective and practical alkynylation of thiols. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (26), 9620-9623.
28. Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P.-A.; Chauvier, C. m.; Waser, J. r. m., Fast and highly chemoselective alkynylation of thiols with hypervalent iodine reagents enabled through a low energy barrier concerted mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (47), 16563-16573.
29. Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K., Photochemical Dual-Catalytic Synthesis of Alkynyl Sulfides. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *129* (40), 12423-12427.
30. Kanemoto, K.; Yoshida, S.; Hosoya, T., Synthesis of Alkynyl Sulfides by Copper-Catalyzed Thiolation of Terminal Alkynes Using Thiosulfonates. *Organic Letters* **2019**, *21* (9), 3172-3177.
31. Godin, E. r.; Santandrea, J.; Caron, A.; Collins, S. K., General Cu-Catalyzed Csp-S Coupling. *Organic Letters* **2020**, *22* (15), 5905-5909.
32. Gordon, R. B.; Bertram, M.; Graedel, T. E., Metal stocks and sustainability. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**, *103* (5), 1209-1214.



33. Bahadir, A. M.; Duca, G., *The Role of Ecological Chemistry in Pollution Research and Sustainable Development*. Springer Netherlands: 2009.
34. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *Compendium of chemical terminology*. Blackwell Science Oxford: 1997; Vol. 1669.
35. Frank, A. T.; Farina, N. S.; Sawwan, N.; Wauchope, O. R.; Qi, M.; Brzostowska, E. M.; Chan, W.; Grasso, F. W.; Haberfield, P.; Greer, A., Natural macrocyclic molecules have a possible limited structural diversity. *Molecular Diversity* **2007**, *11* (3), 115-118.
36. Platis, D.; Sottriffer, C. A.; Clonis, Y.; Labrou, N. E., Lock-and-key motif as a concept for designing affinity adsorbents for protein purification. *Journal of Chromatography A* **2006**, *1128* (1-2), 138-151.
37. McDonald, K. P.; Hua, Y.; Lee, S.; Flood, A. H., Shape persistence delivers lock-and-key chloride binding in triazolophanes. *Chemical Communications* **2012**, *48* (42), 5065-5075.
38. Tripathi, A.; Bankaitis, V. A., Molecular docking: From lock and key to combination lock. *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications* **2017**, *2* (1).
39. Breslauer, K. J.; Remeta, D. P.; Chou, W.-Y.; Ferrante, R.; Curry, J.; Zaunczkowski, D.; Snyder, J. G.; Marky, L. A., Enthalpy-entropy compensations in drug-DNA binding studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1987**, *84* (24), 8922-8926.
40. Lafont, V.; Armstrong, A. A.; Ohtaka, H.; Kiso, Y.; Mario Amzel, L.; Freire, E., Compensating enthalpic and entropic changes hinder binding affinity optimization. *Chemical Biology & Drug Design* **2007**, *69* (6), 413-422.
41. Freire, E., Do enthalpy and entropy distinguish first in class from best in class? *Drug Discovery Today* **2008**, *13* (19-20), 869-874.
42. Roxburgh, C. J., The syntheses of large-ring compounds. *Tetrahedron* **1995**, *51* (36), 9767-9822.
43. Matsuda, H.; Watanabe, S.; Yamamoto, K., New Macrocyclic Musk Compounds. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1* (12), 1985-1991.
44. Kraft, P., Aroma chemicals IV: musks. *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances* **2005**, 143.
45. Aimetti, A. A.; Shoemaker, R. K.; Lin, C.-C.; Anseth, K. S., On-resin peptide macrocyclization using thiol-ene click chemistry. *Chemical Communications* **2010**, *46* (23), 4061-4063.
46. Khan, A. R.; Parrish, J. C.; Fraser, M. E.; Smith, W. W.; Bartlett, P. A.; James, M. N., Lowering the entropic barrier for binding conformationally flexible inhibitors to enzymes. *Biochemistry* **1998**, *37* (48), 16839-16845.
47. Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K., The exploration of macrocycles for drug discovery—an underexploited structural class. *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, *7* (7), 608-624.
48. DeLorbe, J. E.; Clements, J. H.; Whiddon, B. B.; Martin, S. F., Thermodynamic and structural effects of macrocyclic constraints in protein-ligand interactions. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *1* (8), 448-452.
49. Bogdan, A. R.; Davies, N. L.; James, K., Comparison of diffusion coefficients for matched pairs of macrocyclic and linear molecules over a drug-like molecular weight range. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9* (22), 7727-7733.

50. Mallinson, J.; Collins, I., Macrocycles in new drug discovery. *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *4* (11), 1409-1438.
51. Giordanetto, F.; Kihlberg, J., Macrocyclic drugs and clinical candidates: what can medicinal chemists learn from their properties? *Journal of medicinal chemistry* **2014**, *57* (2), 278-295.
52. Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R., *Modern supramolecular chemistry: strategies for macrocycle synthesis*. John Wiley & Sons: 2008.
53. Laughrey, Z. R.; Gibb, B. C., Macrocycle synthesis through templation. *Templates in Chemistry II* **2005**, 67-125.
54. Marsault, E.; Peterson, M. L., *Practical medicinal chemistry with macrocycles*. Wiley Online Library: 2017.
55. Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M., Macrolactonizations in the total synthesis of natural products. *Chemical Reviews* **2006**, *106* (3), 911-939.
56. Tsuji, J.; Hashiguchi, S., Application of olefin metathesis to organic synthesis. Syntheses of civetone and macrolides. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21* (31), 2955-2958.
57. Hughes, D.; Wheeler, P.; Ene, D., Olefin Metathesis in Drug Discovery and Development • Examples from Recent Patent Literature. *Organic Process Research & Development* **2017**, *21* (12), 1938-1962.
58. Roice, M.; Johannsen, I.; Meldal, M., High capacity poly (ethylene glycol) based amino polymers for peptide and organic synthesis. *QSAR & Combinatorial Science* **2004**, *23* (8), 662-673.
59. Godin, É.; Nguyen Thanh, S.; Guerrero-Morales, J.; Santandrea, J.; Caron, A.; Minozzi, C.; Beaucage, N.; Rey, B.; Morency, M.; Abel-Snape, X., Synthesis and Diversification of Macrocyclic Alkynediyl Sulfide Peptides. *Chemistry—A European Journal* **2020**, *26* (64), 14575-14579.
60. Oderinde, M. S.; Frenette, M.; Robbins, D. W.; Aquila, B.; Johannes, J. W., Photoredox mediated nickel catalyzed cross-coupling of thiols with aryl and heteroaryl iodides via thiyl radicals. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (6), 1760-1763.
61. Cox, M. M.; Nelson, D. L., *Lehninger principles of biochemistry*. Wh Freeman: 2008.
62. Buskirk, A.; Baradaran, H., Can reaction mechanisms be proven? *Journal of Chemical Education* **2009**, *86* (5), 551.
63. Gower, B., *Scientific Method: A Historical and Philosophical Introduction*. Taylor & Francis: 2012.
64. Muller, P., Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry* **1994**, *66* (5), 1077.
65. Parrill, A. L.; Lipkowitz, K. B., *Reviews in Computational Chemistry, Volume 30*. Wiley Online Library: 2017.
66. McArdle, S.; Endo, S.; Aspuru-Guzik, A.; Benjamin, S. C.; Yuan, X., Quantum computational chemistry. *Reviews of Modern Physics* **2020**, *92* (1), 015003.
67. Englisch, H.; Englisch, R., Hohenberg-Kohn theorem and non-V-representable densities. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **1983**, *121* (1-2), 253-268.
68. Pattnaik, P. K.; Rautaray, S. S.; Das, H.; Nayak, J., Progress in computing, analytics and networking. *Proceedings of ICCAN* **2017**, 710.

69. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 6,8*. John Wiley & Sons: 2013.
70. Foresman, J. B.; Frisch, A., *Exploring chemistry with electronic structure methods*. Third edition. ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
71. Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations. <https://www.chemcraftprog.com>.
72. Meek, S. J.; Pitman, C. L.; Miller, A. J. M., Deducing Reaction Mechanism: A Guide for Students, Researchers, and Instructors. *Journal of Chemical Education* **2016**, *93* (2), 275-286.
73. Hent, A.; Andraos, J., *Strategies and Solutions to Advanced Organic Reaction Mechanisms: A New Perspective on McKillop's Problems*. Elsevier Science: 2019.
74. Patai, S., The chemistry of the carbon-carbon triple bond. Part 2. John Wiley & Sons, Inc.: Chichester (England), 1978.
75. Fujii, A.; Dickstein, J. I.; Miller, S. I., Nucleophilic substitution at an acetylenic carbon. Carbon versus halogen attack by phosphorus nucleophiles. *Tetrahedron Letters* **1970**, *11* (39), 3435-3438.
76. Ziegler, G. R.; Welch, C.; Orzech, C.; Kikkawa, S.; Miller, S. I., Nucleophilic substitution at an acetylenic carbon: acetylenic thioethers from haloalkynes and sodium thiolates. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (11), 1648-1651.
77. Arens, J., Chemistry of acetylenic ethers, 64: Some remarks concerning the "nucleophilic substitution at an acetylenic carbon". *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1963**, *82* (2), 183-188.
78. Delavarenne, S.; Viehe, H., *The Chemistry of Acetylenes, Chap. 10*. Marcel Dekker: New York, 1969.
79. Smith, M. B., *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. John Wiley & Sons: New Jersey, 2020.
80. Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Wiley: 2011.
81. Sambriago, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C., Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (10), 3525-3550.
82. Soria-Castro, S. M.; Andrada, D. M.; Caminos, D. A.; Argüello, J. E.; Robert, M.; Peñéñory, A. B., Mechanistic insight into the Cu-catalyzed C-S cross-coupling of thioacetate with aryl halides: A joint experimental-computational study. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (21), 11464-11473.
83. Andrada, D. M.; Soria-Castro, S. M.; Caminos, D. A.; Argüello, J. E.; Peñéñory, A. B., Understanding the Heteroatom Effect on the Ullmann Copper-Catalyzed Cross-Coupling of X-Arylation (X= NH, O, S) Mechanism. *Catalysts* **2017**, *7* (12), 388.
84. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., *Chemistry of the Elements*. Elsevier: 2012.
85. Brauer, G., *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry V2, "Potassium Cuprate (III)"*. Elsevier: 2012; Vol. 2.
86. Holleman, A., *Inorganic Chemistry*, N. Wiberg (Ed.), translated by M. Eagleson, W. Brewer. Academic Press/De Gruyter, San Diego/Berlin: 2001.
87. Lewis, E. A.; Tolman, W. B., Reactivity of dioxygen-copper systems. *Chemical Reviews* **2004**, *104* (2), 1047-1076.

88. McDonald, M. R.; Fredericks, F. C.; Margerum, D. W., Characterization of copper (iii)-tetrapeptide complexes with histidine as the third residue. *Inorganic Chemistry* **1997**, *36* (14), 3119-3124.

## 2. Méthodologie

La matière à l'échelle atomique se comporte de manière bien différente des phénomènes que l'on peut observer à l'œil nu. En effet, il y a plus de 100 ans, l'observation de certains phénomènes comme la radiation du corps noir, l'effet photo-électrique ou la stabilité de l'atome ne pouvait s'expliquer en faisant appel à la mécanique classique de Newton et de Maxwell. Ce constat incita Max Planck, un physicien qui tentait de rationaliser le spectre du corps noir, à postuler que l'échange d'énergie ( $E$ ) entre la lumière et la matière ne pouvait se faire que par quanta d'énergie ( $h\nu$ )<sup>1</sup>,

$$E = nh\nu ; \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (1)$$

où  $h$  représente la constante de Planck et de  $\nu$  la fréquence de la lumière. Afin d'expliquer l'effet de seuil observé dans l'effet photo-électrique, l'idée de Planck inspira Albert Einstein à proposer que la lumière soit elle-même composée de quanta.<sup>2</sup> Grâce à ce concept de quantification de l'énergie, la radiation du corps noir et l'effet photo-électrique pouvaient maintenant être rationalisés. Niels Bohr utilisa aussi ce concept pour pouvoir expliquer le spectre et la stabilité de l'atome d'hydrogène.<sup>3</sup> C'était la naissance de la physique quantique.

### Postulats de la mécanique quantique

1. Le formulation de Dirac d'un état quantique
2. Le principe de correspondance
3. Le principe de quantification
4. L'interprétation probabiliste de Max Born
5. Le principe de réduction du paquet d'ondes
6. L'Équation de Schrödinger

Suivant la logique d'Einstein, la lumière pouvait donc être caractérisée par un comportement corpusculaire, mais aussi par ses propriétés ondulatoires. Par exemple, la propriété ondulatoire de la lumière se reflète dans l'expérience des fentes de Young qui permet d'observer un patron d'interférence.<sup>4</sup> Il existe donc une dualité onde-particule dans le comportement de la lumière.

D'autre part, les travaux théoriques de Louis De Broglie<sup>5-6</sup> confirmés par les expériences de Davisson-Germer<sup>7</sup> et Thomson<sup>8</sup> ont démontré que cette dualité existe aussi pour des particules de matière comme les électrons. Ces conclusions, très incohérentes d'un point de vue classique, poussèrent de jeunes physiciens à bâtir le formalisme de la mécanique quantique qui est basée sur six postulats<sup>9</sup> (voir page précédente).

Cette nouvelle physique révolutionna la science, notamment la chimie, une science qui s'intéresse au comportement des électrons dans les atomes et les molécules. D'autre part, les réactions chimiques observées à l'échelle macroscopique s'effectuent dans des systèmes caractérisés par un nombre gigantesque d'atomes ou de molécules. Afin d'obtenir une description complète pour de tels systèmes, il est nécessaire de faire appel à la mécanique statistique.<sup>10</sup> Cette branche de la physique permet de mettre en relation les propriétés macroscopiques aux propriétés microscopiques d'un ensemble de particules. Un des exploits rendus possibles par cette branche de la physique est la preuve théorique de l'existence de l'atome, qui a été accomplie par Einstein et vérifiée expérimentalement par Jean Perrin.<sup>11</sup>

Ce chapitre a pour but de faire un survol des concepts et des théories physiques qui permettent de faire l'étude théorique d'un système chimique. Certains sujets seront brièvement discutés afin de mettre l'accent sur les théories et les modèles qui sont en lien avec l'étude mécanistique présentée dans ce mémoire. Nous débuterons notre discussion en abordant la mécanique quantique et la mécanique statistique appliquée à la chimie (thermochimie). Finalement, nous terminerons par une discussion sur la cinétique chimique et sur la modélisation de l'environnement chimique.

## **2.1 Équation de Schrödinger**

Déjà avant l'élaboration du formalisme de la mécanique quantique, le modèle atomique de Niels Bohr supplanta celui de Rutherford, qui était basé sur la mécanique classique. Le modèle de Bohr est basé sur le principe que les électrons sont stables sur des orbites caractérisées par des moments angulaires qui ne peuvent prendre que des valeurs discrètes.<sup>3</sup> Bien que ce modèle permît de faire un grand pas en avant concernant notre compréhension sur le comportement de

l'atome, c'est l'application des postulats de la mécanique quantique qui permettra une description exacte de l'atome. Entre autres, ces postulats impliquent que pour connaître les propriétés d'un système quantique, il est nécessaire de connaître la fonction d'onde qui lui est associée.<sup>9</sup> Cette fonction d'onde, souvent représentée par le symbole  $\Psi$ , est obtenue en trouvant la solution de l'équation de Schrödinger (EDS). La forme générale de cette équation est donnée par l'équation **(2)**<sup>9</sup>,

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \left[ \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}(t) \right] \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (2)$$

où  $\mathbf{r}$  représente le vecteur associé aux coordonnées spatiales d'un objet quantique,  $m$  la masse de l'objet,  $t$  le temps,  $\hbar$  la constante de Planck réduite,  $i = \sqrt{-1}$  et  $\nabla^2$  le Laplacien. Le terme entre crochets du côté droit de l'équation représente l'Hamiltonien  $\hat{H}$ . Celui-ci inclut l'opérateur de l'énergie cinétique  $\hat{T}$  (premier terme) et l'opérateur de l'énergie potentielle  $\hat{V}(t)$  (deuxième terme). L'Hamiltonien  $\hat{H}$  est donc l'opérateur associé à l'énergie totale du système et l'équation **(2)** peut se réécrire selon l'équation **(3)**.<sup>9</sup>

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \hat{H} \Psi(\mathbf{r}, t) \quad (3)$$

Dans le cas d'un atome ou d'une molécule, les particules en question sont les noyaux et les électrons. Ces particules possèdent une caractéristique intrinsèque à l'origine de leur magnétisme, c'est-à-dire l'état de spin.<sup>9</sup> Cette caractéristique n'est pas représentée de manière explicite dans l'équation **(3)**, mais nous verrons plus tard que la considération explicite de l'état de spin est essentielle pour obtenir une description complète de l'électron et aussi afin de respecter la propriété d'antisymétrie de la fonction d'onde. Bien que l'EDS s'applique à tout système suffisamment petit pour nécessiter une description quantique<sup>9</sup>, nous nous concentrerons sur l'étude des électrons et des noyaux atomiques. L'équation **(2)** représente la forme la plus générale de l'équation de Schrödinger, car celle-ci implique une dépendance avec

le temps. Il s'agit de la forme non relativiste qui est, en première approximation, adéquate pour décrire bon nombre de systèmes quantiques quand  $\mathbf{r}$  dépend du temps de manière explicite.<sup>12</sup> Il est toutefois possible de simplifier l'équation (2) en considérant  $\Psi$  comme étant une onde stationnaire, ce qui se réduit à l'EDS indépendante du temps (4),

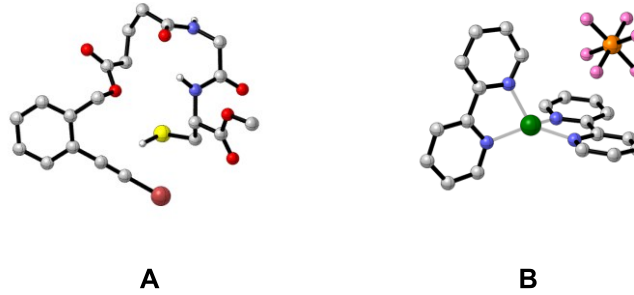
$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}) = E \Psi(\mathbf{r}) \quad (4)$$

où  $E$  représente l'énergie totale de la particule décrite par  $\Psi$ . L'équation (4) demeure exacte dans la mesure où  $\hat{H}$  est indépendant du temps. Il s'agit d'une équation aux dérivées partielles, mais au sens de la mécanique quantique il s'agit aussi d'une équation aux valeurs propres. En effet, dans l'équation (4) l'application de  $\hat{H}$  sur  $\Psi$  renvoie  $\Psi$  multipliée par une constante ( $E$ ). D'après les principes de correspondance et de quantification,  $\hat{H}$  est un opérateur associé à un observable, l'énergie totale, et la valeur de cette observable est obtenue si l'opérateur est appliqué à la fonction d'onde exacte qui décrit l'état du système.<sup>9</sup> En trouvant les solutions de l'équation (4), on obtient les états propres et les énergies propres correspondantes qui sont associées à la représentation physique de  $\hat{H}$ . La forme de l'EDS dépend donc du système physique étudié.

## 2.2 Calculs de structure électronique pour les molécules polyélectroniques et polyatomiques

La **Figure 2.1** représente la géométrie de deux molécules qui sont impliquées dans la réaction CGS étudiée dans notre projet de recherche. Le précurseur linéaire (**Figure 2.1-A**) comprend 53 atomes et 256 électrons et le catalyseur de cuivre (**Figure 2.1-B**) possède 48 atomes et 262 électrons. Ces deux systèmes sont largement plus complexes que les systèmes pour lesquelles l'EDS peut être résolue de manière exacte.<sup>9</sup> Dans cette section, nous ferons un survol des modèles qui ont été développés afin de pouvoir résoudre l'EDS pour de tels systèmes. Le but n'est pas de prouver l'origine des équations qui seront présentées, mais bien de comprendre leur signification et les approximations qu'elles impliquent.





**Figure 2.1** – A : Précurseur linéaire (A). B : Complexe  $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$ . Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté. Les atomes sont représentés par un code de couleur avec C: gris, N: bleu, Cu: vert, P: orange, F: rose, O: rouge, S: jaune.

Afin de comprendre l'ampleur du problème associé aux systèmes polyélectroniques et polyatomiques, nous allons nous intéresser au cas général d'une molécule composée de  $M$  noyaux et de  $N$  électrons. Dans ce cas, l'Hamiltonien électrons-noyaux ( $\hat{H}_{en}$ ) s'écrit selon l'équation (5).

$$\hat{H}_{en} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{\hat{r}_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{i>j}^N \frac{1}{\hat{r}_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{\hat{R}_{AB}} \quad (5)$$

$$= \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}$$

Dans l'équation (5),  $M_A$  est le ratio de la masse d'un noyau A par rapport à la masse d'un électron. Le premier terme du membre droit représente l'opérateur associé à l'énergie cinétique des électrons ( $\hat{T}_e$ ), le deuxième terme est l'opérateur associé à l'énergie cinétique des noyaux ( $\hat{T}_n$ ), le troisième terme représente l'attraction électrostatique électrons-noyaux ( $\hat{V}_{en}$ ), le quatrième représente la répulsion électrostatique entre les électrons ( $\hat{V}_{ee}$ ) et le dernier terme représente la répulsion électrostatique entre les noyaux ( $\hat{V}_{nn}$ ). Les grandeurs  $r_{iA}$ ,  $r_{ij}$  et  $R_{AB}$  représentent la distance entre un électron  $i$  et un noyau A, entre un électron  $i$  et un électron  $j$ , et entre un noyau

A et un noyau B respectivement. Il est à noter que les unités atomiques ont été utilisées pour simplifier l'écriture de l'Hamiltonien et seront les unités de choix pour ce qui suit.<sup>12</sup>

### 2.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer

Les termes impliquant la contribution des noyaux peuvent être grandement simplifiés en utilisant l'approximation de Born-Oppenheimer (BO).<sup>12</sup> Cette approximation suppose que les électrons se déplacent dans un champ électrique généré par les noyaux qui sont fixés les uns par rapport aux autres. Cette approximation est valable en raison de la masse des noyaux qui est beaucoup plus grande par rapport à la masse d'un électron. Tel que représenté par l'équation **(6)**, il est donc possible d'écrire la fonction d'onde sous la forme d'un produit entre une fonction d'onde nucléaire  $\Psi_n\{\mathbf{R}\}$  et une fonction d'onde électronique  $\Psi_e(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\})$ .

$$\Psi_{en} \stackrel{BO}{\approx} \Psi_n\{\mathbf{R}\}\Psi_e(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\}) \quad (6)$$

Dans l'équation **(6)**,  $\{\mathbf{r}\}$  et  $\{\mathbf{R}\}$  représentent l'ensemble des coordonnées des électrons et des noyaux respectivement. Dans la fonction d'onde électronique  $\Psi_e$ , les électrons sont traités selon la mécanique quantique, alors que les noyaux sont traités de manière classique. Le traitement quantique des noyaux est considéré uniquement dans  $\Psi_n\{\mathbf{R}\}$ . Les trois simplifications majeures qui découlent de l'approximation BO sont les suivants<sup>12</sup> :

1. L'équation de Schrödinger pour  $\Psi_e$  est résolue pour des coordonnées nucléaires fixes. Ainsi,  $\Psi_e$  dépend des coordonnées nucléaires, mais seulement de manière paramétrique.
2. La répulsion nucléaire électrostatique  $V_{nn}\{\mathbf{R}\}$  est considérée constante et est caractéristique de la géométrie  $\{\mathbf{R}\}$ .
3. La dépendance de la position des électrons dans l'Hamiltonien électrons-noyaux **(5)** est approximée en considérant la position moyenne des électrons autour des noyaux.

Dans ce contexte, l'Hamiltonien électronique est défini par l'équation **(7)** et on doit résoudre l'EDS associée à  $\Psi_e$  qui est défini par l'équation **(8)**.

$$\hat{H}_e^{BO} \approx - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{\hat{r}_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{i>j}^N \frac{1}{\hat{r}_{ij}}$$

$$\approx \hat{T}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee}$$
(7)

$$\hat{H}_e \Psi_e = E_e \Psi_e$$
(8)

Dans l'équation **(8)**,  $E_e$  représente l'énergie électronique associée à un potentiel généré par des coordonnées nucléaires fixes. Autrement dit, une nouvelle solution de l'EDS **(8)** est obtenue pour toute nouvelle configuration nucléaire.

La combinaison de l'énergie électronique  $E_e$  à l'énergie de répulsion électrostatique nucléaire  $V_{nn}\{\mathbf{R}\}$  **(9)** définit la surface d'énergie potentielle  $\mathcal{E}_{PES}\{\mathbf{R}\}$  **(10)**. Nous reviendrons sur ce concept dans la section 2.6 : *Cinétique chimique*.

$$V_{nn}\{\mathbf{R}\} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$
(9)

$$\mathcal{E}_{PES}\{\mathbf{R}\} = E_e\{\mathbf{R}\} + V_{nn}\{\mathbf{R}\}$$
(10)

L'énergie  $\mathcal{E}_0$  associée à un minimum géométrique est obtenue en minimisant  $\mathcal{E}_{PES}\{\mathbf{R}\}$ .

$$\mathcal{E}_{PES\min}\{\mathbf{R}\} = \mathcal{E}_0$$
(11)

La minimisation de  $\mathcal{E}_{PES}\{\mathbf{R}\}$  est en fait une optimisation géométrique. Cette optimisation est effectuée selon un processus itératif implanté sous la forme d'algorithme dans les logiciels de calculs de structures électroniques.<sup>13</sup> L'algorithme modifie la géométrie en examinant la variation

de l'énergie par rapport aux différents degrés de liberté de la molécule. La configuration nucléaire est alors modifiée de manière itérative, et ce jusqu'à ce que la norme du gradient de l'énergie atteigne une valeur arbitraire qui est suffisamment petite pour pouvoir considérer que la géométrie est un minimum sur la surface d'énergie potentielle.<sup>14</sup> Cependant, la minimisation de  $\mathcal{E}_{\text{PES}}\{\mathbf{R}\}$  peut être effectuée seulement si la solution de l'équation **(8)** est connue. Les prochaines sections porteront sur les modèles utilisés pour arriver à résoudre cette équation.

Une fois que l'optimisation géométrique est complétée, on obtient l'Hamiltonien électrons-noyaux défini par l'équation **(12)**,

$$\hat{H}_{en} \stackrel{BO}{\approx} \left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + V_{nn}\{\mathbf{R}_0\} + \langle \Psi_e | \hat{H}_e | \Psi_e \rangle \right] \quad (12)$$

$$\stackrel{BO}{\approx} \left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \mathcal{E}_0 \right]$$

où  $\{\mathbf{R}_0\}$  correspond à l'ensemble des coordonnées des noyaux associé au minimum géométrique. Finalement, la fonction d'onde nucléaire est obtenue en solvant l'ESD représentée par l'équation **(13)**,

$$\hat{H}_{en} \Psi_n\{\mathbf{R}_0\} = \left[ -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \mathcal{E}_0 \right] \Psi_n\{\mathbf{R}_0\} \quad (13)$$

$$= E_{BO}\{\mathbf{R}_0\} \Psi_n\{\mathbf{R}_0\}$$

où  $E_{BO}$  correspond à l'énergie totale du système obtenue dans le cadre de l'approximation Born-Oppenheimer. En général, l'équation **(13)** est résolue en utilisant l'approximation de l'oscillateur harmonique quantique (QHOA) et permet d'obtenir la contribution associée à la vibration, à la rotation et à la translation de la molécule.<sup>13, 15</sup>

## 2.2.2 Méthode Hartree-Fock

Un des grands défis de la chimie théorique se situe dans la résolution de l'équation **(8)**. En effet, la difficulté vient de la corrélation électronique, qui apparaît pour tout système chimique composé de plus d'un électron. Celle-ci se reflète dans le terme associé à la répulsion électrostatique entre les électrons  $\hat{V}_{ee}$ . La présence de ce terme ne permet pas de pouvoir séparer l'Hamiltonien électronique  $\hat{H}_e$  en fonction des coordonnées respectives des électrons. Aucune méthode analytique connue ne permet de pouvoir résoudre l'équation **(8)** dans le cas d'un Hamiltonien non séparable.<sup>12, 16</sup> Il est donc nécessaire d'utiliser d'autres stratégies basées sur des approximations afin d'obtenir une solution qui se rapproche de la solution exacte.

La méthode Hartree-Fock est la première méthode à avoir été développée afin de proposer une solution raisonnable et facilement implantable au niveau computationnel.<sup>12, 17-18</sup> L'arrivée de cette méthode est considérée comme un point tournant dans la chimie computationnelle. En effet, l'approche sur laquelle se base cette méthode a souvent été utilisée comme patron de travail et comme méthode de référence dans l'application de nouvelles méthodes.<sup>12, 16</sup> La méthode Hartree-Fock implique quatre concepts importants :

- Le principe de Pauli
- L'approximation orbitale (produit Hartree)
- Le principe variationnel
- L'équation Hartree-Fock et le processus autocohérent

### 2.2.2.1 Principe de Pauli

Tel que mentionné en début de chapitre, les électrons possèdent une propriété magnétique intrinsèque caractérisée par leur état de spin.<sup>9</sup> L'état de spin d'un électron peut prendre deux valeurs : +1/2 et -1/2. Par convention, les deux états propres associés à ces deux valeurs sont souvent représentés par les vecteurs  $|\alpha\rangle$  et  $|\beta\rangle$  respectivement.<sup>12</sup>

$$\langle\alpha|\alpha\rangle = \langle\beta|\beta\rangle = 1 \quad (14)$$

$$\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0 \quad (15)$$

L'orthonormalité des états de spin est démontrée par les égalités **(14)** et **(15)**. Ici, pour représenter le produit scalaire nous avons utilisé la notation de Dirac, qui est valide autant dans le cas d'un spectre discret ou continu. Afin d'avoir une description complète de l'état d'un électron, il est impératif de considérer les coordonnées spatiales  $\mathbf{r}$  et les coordonnées de spin  $\omega$  qui lui sont associés.<sup>12</sup> Ces deux informations mises ensemble sont représentées par la coordonnée  $\mathbf{x}$  :

$$\mathbf{x} = \{\mathbf{r}, \omega\} \quad (16)$$

Les particules possédant un spin demi-entier, comme les électrons, font partie de la famille des fermions. Une caractéristique de la fonction d'onde associée aux fermions est qu'elle doit avoir la propriété d'antisymétrie. Cette propriété vient du principe de Pauli, qui implique qu'une permutation des coordonnées  $\mathbf{x}$  entre deux fermions doit donner la même fonction d'onde de départ, mais de signe opposé.<sup>9</sup> Cette propriété est résumée par l'équation **(17)**,

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = -\Psi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (17)$$

où les coordonnées de l'électron  $i$  sont permutées avec celles de l'électron  $j$ . Ainsi, la fonction d'onde doit être à la fois une solution de l'EDS, mais doit aussi être antisymétrique par rapport à une permutation d'électrons.

### 2.2.2.2 Approximation orbitalaire

L'approximation orbitalaire constitue un point de départ dans la représentation de la fonction d'onde. Cette approximation suppose que les électrons n'interagissent pas entre eux et que chacun occupe un état spatial ( $\varphi$ ) et un état de spin ( $\sigma$ ) qui lui est propre. Le terme « orbitale » est utilisé pour faire appel à l'état spatial ( $\varphi$ ) d'un électron alors que le terme spinorbitale ( $\chi$ ) est utilisé pour faire appel à la combinaison de son état spatial et de son état de spin. Selon

l'approximation orbitalaire, la fonction d'onde est alors représentée sous la forme d'un produit ( $\Psi_{AO}$ ), souvent appelé « produit Hartree »<sup>12</sup>, qui est défini par l'équation **(18)**,

$$\begin{aligned} \Psi_{AO}\{\mathbf{x}_i\} &= \chi_a(\mathbf{x}_1)\chi_b(\mathbf{x}_2) \dots \chi_k(\mathbf{x}_N) \\ &= \varphi_a(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1})\varphi_b(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2}) \dots \varphi_k(\mathbf{N}-\mathbf{1})\alpha(\mathbf{N}-\mathbf{1})\varphi_k(\mathbf{N})\beta(\mathbf{N}) \end{aligned} \quad \text{(18)}$$

où N représente le nombre total d'électrons et  $k = N/2$ . La seule condition pour qu'une telle représentation soit acceptable est que les fonctions associées aux orbitales  $\{\varphi\}$  doivent être une solution de l'EDS. La notation utilisée dans la dernière forme de l'équation **(18)** permet d'étiqueter les électrons plus facilement dans les spinorbitales qui les caractérisent. La fonction d'onde, telle que décrite par l'équation **(18)**, ne respecte pas la propriété d'antisymétrie. Une fonction d'onde antisymétrique construite à partir du produit Hartree est ce que l'on appelle un déterminant de Slater ( $\Phi$ ), dont la forme générale est donnée par l'équation **(19)**,

$$\Phi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_a(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1}) & \varphi_a(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2}) & \varphi_a(\mathbf{3})\alpha(\mathbf{3}) & \dots & \varphi_a(\mathbf{N})\alpha(\mathbf{N}) \\ \varphi_a(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1}) & \varphi_a(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2}) & \varphi_a(\mathbf{3})\beta(\mathbf{3}) & \dots & \varphi_a(\mathbf{N})\beta(\mathbf{N}) \\ \varphi_b(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1}) & \varphi_b(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2}) & \varphi_b(\mathbf{3})\alpha(\mathbf{3}) & \dots & \varphi_b(\mathbf{N})\alpha(\mathbf{N}) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \varphi_k(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1}) & \varphi_k(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2}) & \varphi_k(\mathbf{3})\beta(\mathbf{3}) & \dots & \varphi_k(\mathbf{N})\beta(\mathbf{N}) \end{vmatrix} \quad \text{(19)}$$

où le facteur multiplicatif représente la constante de normalisation. Prenons l'exemple de l'état fondamental de la molécule  $H_2$  où les deux électrons se trouvent dans un état caractérisé par une orbitale de type 1s. Dans ce cas, le déterminant de Slater pour la molécule  $H_2$  est donné par l'équation **(20)**.

$$\begin{aligned}\Phi(\mathbf{H}_2) &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \varphi_{1s}(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1}) & \varphi_{1s}(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2}) \\ \varphi_{1s}(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1}) & \varphi_{1s}(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2}) \end{vmatrix} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \left\{ [\varphi_{1s}(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2})] - [\varphi_{1s}(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2})] \right\}\end{aligned}\tag{20}$$

Pour vérifier la propriété d'antisymétrie de la fonction d'onde, il suffit de permuter les coordonnées des électrons 1 et 2 ( $P_{1\leftrightarrow 2}$ ).

$$\begin{aligned}P_{1\leftrightarrow 2} \Phi(\mathbf{H}_2) &= \frac{1}{\sqrt{2}} \left\{ [\varphi_{1s}(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2})\varphi_{1s}(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1})] - [\varphi_{1s}(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2})\varphi_{1s}(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1})] \right\} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \left\{ -[\varphi_{1s}(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2})] + [\varphi_{1s}(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2})] \right\} \\ &= -\frac{1}{\sqrt{2}} \left\{ [\varphi_{1s}(\mathbf{1})\alpha(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\beta(\mathbf{2})] - [\varphi_{1s}(\mathbf{1})\beta(\mathbf{1})\varphi_{1s}(\mathbf{2})\alpha(\mathbf{2})] \right\} \\ &= -\Phi(\mathbf{H}_2)\end{aligned}\tag{21}$$

Selon la démonstration (21), la permutation des coordonnées des deux électrons cause une inversion de signe de la fonction d'onde initiale. La fonction d'onde est donc antisymétrique par rapport à la permutation d'électrons.

### 2.2.2.3 Principe variationnel

Une manière d'aborder le problème des systèmes polyélectroniques est de consentir au fait que la solution exacte soit inaccessible et de tenter d'obtenir la meilleure solution possible pour une fonction d'onde d'essai. Nous aborderons ici seulement le cas de la recherche de l'état fondamentale. L'astuce est d'utiliser une forme mathématique qui inclut des paramètres que l'on pourra varier. On minimise alors l'énergie du système en fonction de ces paramètres afin



d'approximer l'énergie de l'état fondamentale du système. C'est ce qu'on appelle la méthode variationnelle. En général cette méthode est utilisée pour trouver une solution à l'EDS dans un contexte de minimisation linéaire.<sup>12</sup> L'idée est de représenter les orbitales ( $\varphi$ ) comme une combinaison linéaire de fonction mathématique ( $\phi_\mu$ ) qui sont multipliées par un coefficient  $c_\mu$ ,

$$\varphi(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^B c_\mu \phi_\mu(\mathbf{r}) \quad (22)$$

où  $\varphi$  constitue une solution exacte de l'EDS dans la limite d'une base complète, c'est-à-dire lorsque  $B$  tend vers l'infinie. La stratégie est d'utiliser une valeur finie pour  $B$  pour laquelle  $\varphi$  ne change plus significativement avec l'ajout de fonction  $\phi_\mu$  supplémentaire.<sup>12</sup> En utilisant cette représentation mathématique, ce sont les coefficients  $c_\mu$  qui donnent la flexibilité variationnelle à la minimisation de l'énergie de la fonction d'onde. La meilleure solution possible pour une fonction d'onde d'essai  $\Psi_{\text{var}}$  est obtenue lorsque la variation de l'énergie  $E$  par rapport aux coefficients tend vers zéro<sup>12</sup>,

$$\frac{\partial E[\Psi_{\text{var}}]}{\partial c_\mu} \rightarrow 0 \quad (23)$$

L'équation (23) met l'emphasis sur le fait que l'énergie  $E$  est une fonction de la fonction d'onde, autrement dit  $E$  est une fonctionnelle de  $\Psi_{\text{var}}$ . Cette caractéristique est représentée de manière explicite par l'équation (24)<sup>12</sup>,

$$\begin{aligned} E[\Psi_{\text{var}}] &= \frac{\langle \Psi_{\text{var}} | \hat{H}_e | \Psi_{\text{var}} \rangle}{\langle \Psi_{\text{var}} | \Psi_{\text{var}} \rangle} \\ &= \frac{\int_{\mathbf{x}_1} \dots \int_{\mathbf{x}_N} \Psi_{\text{var}}^*(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) \hat{H}_e \Psi_{\text{var}}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_1 \dots d\mathbf{x}_N}{\int_{\mathbf{x}_1} \dots \int_{\mathbf{x}_N} \Psi_{\text{var}}^*(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi_{\text{var}}(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_1 \dots d\mathbf{x}_N} \end{aligned} \quad (24)$$

où le terme au dénominateur nous assure que la condition de normalisation de la fonction d'onde est respectée. La méthode Hartree-Fock (HF) consiste à minimiser l'énergie associée à une fonction d'onde  $\Phi$ , qui possède la forme d'un déterminant de Slater **(19)**. La minimisation de l'énergie d'une telle fonction d'onde donne l'énergie HF et la fonction d'onde HF :  $E_{\text{HF}}$  et  $\Phi_{\text{HF}}$  respectivement.<sup>12</sup>

$$\begin{aligned} E[\Phi] &= \min_{\Phi} \langle \Phi | \hat{H}_e | \Phi \rangle \\ &= E_{\text{HF}} \end{aligned} \quad (25)$$

L'application de la méthode variationnelle est basée sur le principe variationnel. Ce principe nous dit que l'énergie de l'état fondamental  $E_{\text{var},0}$  associée à une fonction d'onde d'essai  $\Psi_{\text{var},0}$  ne sera jamais inférieure à celle de l'énergie de l'état fondamental  $E_0$  associée à la fonction d'onde exacte  $\Psi_0$ .<sup>12</sup> Autrement dit, il s'agit d'une ligne directrice dans la recherche de la fonction d'onde de l'état fondamentale.

$$\begin{aligned} \frac{\langle \Psi_{\text{var},0} | \hat{H}_e | \Psi_{\text{var},0} \rangle}{\langle \Psi_{\text{var},0} | \Psi_{\text{var},0} \rangle} &\geq \frac{\langle \Psi_0 | \hat{H}_e | \Psi_0 \rangle}{\langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle} \\ E_{\text{var},0} &\geq E_0 \end{aligned} \quad (26)$$

#### 2.2.2.4 Équation Hartree-Fock

En appliquant la méthode du multiplicateur de Lagrange pour résoudre l'équation **(25)** et en utilisant  $\hat{H}_e$  défini par l'équation **(7)**, on obtient l'équation aux valeurs propres **(27)**. Celle-ci est connue sous le nom de l'équation de Fock.<sup>17-18</sup>

$$\left. \begin{aligned} \hat{F}_i \chi_i(\mathbf{1}) &= \hat{T} \chi_i(\mathbf{1}) + \hat{V}_{en} \chi_i(\mathbf{1}) + \hat{J} \chi_i(\mathbf{1}) - \hat{K} \chi_i(\mathbf{1}) \\ &= \epsilon_i \chi_i(\mathbf{1}) \end{aligned} \right\} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (27)$$

Les opérateurs  $\hat{T}$ ,  $\hat{V}_{\text{en}}$ ,  $\hat{J}$  et  $\hat{K}$  retrouvés dans l'équation (26) sont définis par les équations (28), (29), (30) et (31) respectivement.<sup>12</sup>

$$\hat{T} = \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \Leftrightarrow \quad \text{opérateur énergie cinétique} \quad (28)$$

$$\hat{V}_{\text{en}} = - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \Leftrightarrow \quad \text{opérateur coulombien attractif} \quad (29)$$

$$\hat{J} = \sum_{j=1}^{\text{occ}} \int_{\mathbf{x}_2} \frac{\chi_j^*(\mathbf{2}) \chi_j(\mathbf{2})}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \quad \Leftrightarrow \quad \text{opérateur coulombien répulsif} \quad (30)$$

$$\hat{K} \chi_i(\mathbf{1}) = \left[ \sum_{j=1}^{\text{occ}} \int_{\mathbf{x}_2} \frac{\chi_j^*(\mathbf{2}) \chi_i(\mathbf{2})}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \right] \chi_j(\mathbf{1}) \quad \Leftrightarrow \quad \text{opérateur d'échange} \quad (31)$$

La sommation dans l'opérateur coulombien répulsif (30) et l'opérateur d'échange (31) se fait sur toutes les spinorbitales occupées (occ). L'opérateur Fock ( $\hat{F}_i$ ) est un opérateur effectif dont les états propres sont les spinorbitales ( $\chi_i$ ) qui minimisent l'énergie associée à un déterminant de Slater.<sup>12</sup>

Selon l'équation (30), l'opérateur  $\hat{J}$  est représenté sous la forme d'un potentiel électrostatique moyen qui est généré par la probabilité de présence de chaque électron pris un à un. Il s'agit d'une approximation puisqu'en réalité la répulsion entre les électrons devrait impliquer que la probabilité de retrouver un électron en un point de l'espace soit influencée de manière «instantanées» par la présence des autres électrons. C'est ce que l'on appelle la corrélation électronique. Cependant, l'équation (27) soit obtenue à partir d'une fonction d'onde ayant la forme d'un déterminant de Slater, qui est construit à partir du produit Hartree. Nous avons vu que, dans le produit Hartree, chaque électron est décrit par une fonction qui est indépendante

de la position des autres électrons. Autrement dit, les électrons sont décorrélés. La définition d'une fonction  $f$  non corrélée qui dépend de deux variables  $x$  et  $y$  est donnée par l'équation **(32)**,

$$f(x, y) = g(x) \cdot h(y) \quad (32)$$

La non-corrélation vient du fait qu'il est possible d'exprimer la fonction  $f$  par le produit de deux fonctions  $g$  et  $h$  qui sont indépendantes l'une de l'autre.<sup>19</sup> Une fonction d'onde représentée par le produit Hartree est de la forme de l'équation **(32)**, ce qui explique l'absence de corrélation électronique dans l'équation de Fock **(27)**. En conséquence, l'énergie Hartree-Fock n'inclut pas la contribution de la corrélation électronique et surévalue l'énergie du système par rapport à l'énergie exacte.<sup>12</sup>

L'opérateur  $\hat{K}$  **(31)** apparaît en raison du fait que la fonction d'onde est représentée par un déterminant de Slater. La contribution de ce terme à l'énergie totale du système se nomme « énergie d'échange ». Il s'agit d'un effet de stabilisation qui est directement lié au critère d'exclusion de Pauli, qui stipule que deux électrons possédant un même état de spin ne peuvent occuper le même état spatial.<sup>12</sup> Cette contrainte physique, qui est incluse de manière implicite dans la fonction d'onde représentée par un déterminant de Slater, a pour conséquence de diminuer l'énergie d'un système par rapport à l'énergie qu'on obtiendrait en utilisant uniquement le produit Hartree. L'énergie d'échange est souvent associée à un type de corrélation communément appelée la corrélation de Fermi. Il est toutefois important de comprendre que cette corrélation est due à un effet totalement indépendant de la répulsion électrostatique.<sup>12</sup>

La résolution de l'équation de Fock pour toutes les spinorbitales se résume à résoudre l'équation matricielle de Roothaan-Hall<sup>12</sup> **(33)**,

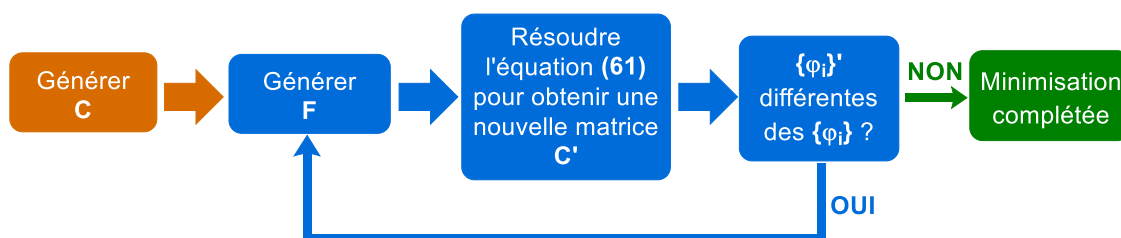
$$\mathbf{F}^\sigma \mathbf{C}^\sigma = \epsilon^\sigma \mathbf{S}^\sigma \mathbf{C}^\sigma \quad (33)$$

où les éléments matriciels de  $\mathbf{F}^\sigma$  et  $\mathbf{S}^\sigma$  sont définis selon l'équation **(34)** et **(35)** respectivement.

$$F_{\mu\nu}^{\sigma} = \langle \phi_{\mu}\sigma | \hat{F} | \phi_{\nu}\sigma \rangle \quad (34)$$

$$S_{\mu\nu}^{\sigma} = \langle \phi_{\mu}\sigma | \phi_{\nu}\sigma \rangle \quad (35)$$

La matrice **C** retrouvée dans l'équation (33) est une matrice  $B \times N_{\sigma}$  où chaque colonne représente les coefficients associés à la combinaison linéaire d'une orbitale  $\varphi$  et  $N_{\sigma}$  est le nombre d'électrons possédant un spin  $\sigma$ . La matrice  $\epsilon^{\sigma}$  est une matrice diagonale contenant les valeurs propres associées aux spinorbitales. Si les électrons du système sont considérés comme étant tous appariés, alors  $N_{\alpha} = N_{\beta}$  et l'équation (33) est symétrique par rapport à l'état de spin. Dans le cas contraire, celle-ci doit être résolue pour chaque état de spin.



**Schéma 2.1** – Processus autocohérent dans la recherche des orbitales qui minimisent l'énergie du système dans le cadre de la méthode Hartree-Fock.

Un aspect important de l'opérateur Fock vient du fait que, bien qu'il nous permette de trouver les orbitales qui minimisent l'énergie du système, celui-ci est construit à partir des orbitales. Il faut donc résoudre l'équation (33) de manière autocohérente. Ceci est effectué en appliquant un processus itératif, qui est résumé par le Schéma 2.1.

Lors du processus de minimisation, des orbitales supplémentaires sont aussi générées. Étant donné que ces orbitales ne sont pas occupées, on leur attribue le nom d'orbitale virtuelle. Celles-ci n'ont aucun impact sur l'énergie associée à la fonction d'onde Hartree-Fock, mais nous verrons qu'elles peuvent être utilisées pour obtenir la corrélation manquante.<sup>12</sup>

### 2.2.2.5 Ensemble de bases

En général, une orbitale  $\varphi$ , telle que nous l'avons définie par l'équation (22), est obtenue en utilisant une combinaison linéaire de fonction atomique  $\phi_{\mu}$ .<sup>20</sup> Ces fonctions atomiques sont générées par un ensemble de fonctions de bases qui est préalablement conçu pour rendre le processus de minimisation optimal.

Plusieurs ensembles de fonctions de bases ont été développés à cet effet et le choix d'un ensemble par rapport à un autre se fait en fonction du système physique, de l'algorithme de calcul, du type de calcul et des ressources computationnelles disponibles.<sup>16,20</sup> Les différents types d'ensembles de fonctions de bases se distinguent entre eux par la forme mathématique des fonctions utilisées pour construire l'ensemble proprement dit.<sup>21</sup> Ces fonctions mathématiques sont appelées des primitives.

Parmi les primitives les plus couramment utilisées dans le calcul de structure électronique, on retrouve les ondes planes<sup>22</sup>, les fonctions de type Slater et les fonctions de type gaussienne<sup>23</sup>. Les ondes planes trouvent leur utilité pour le calcul de système périodique. Pour ce qui est des molécules, les fonctions de type Slater ont l'avantage de bien caractériser le comportement des fonctions d'onde atomiques proche du noyau. Par contre, les intégrales à résoudre dans le processus autocohérent doivent être résolues de manière numérique, ce qui augmente le temps de calcul par rapport à une résolution analytique. Finalement, les fonctions de type gaussiennes ont été conçues pour obtenir un comportement équivalent des fonctions de type Slater, mais en utilisant des fonctions qui permettent de résoudre les intégrales du processus autocohérent de manière analytique. Le désavantage de ce type de primitives est qu'il est nécessaire d'utiliser plusieurs gaussiennes pour obtenir l'équivalence d'une seule fonction de type Slater.<sup>16, 20</sup>

Les ensembles de bases  $\{\phi_{\mu}\}$  utilisés pour notre étude ont été construits avec des primitives de type gaussiennes. Plus de détails à ce sujet seront donnés au chapitre 2 : *Choix de la Méthode*. Chaque fonction de base est exprimée par une combinaison linéaire de primitives,

$$\phi_{\mu} = \sum_p d_{\mu,p} g_p(\xi, r) \quad (36)$$

où les  $d_{\mu,p}$  sont les coefficients des primitives préalablement fixés pour chaque atome et les  $g_p$  sont les fonctions de type Gaussienne.<sup>16, 20</sup> La forme explicite d'une primitive de type gaussienne est représentée par l'équation (37),

$$g_p(\xi, r) = cx^n y^m z^l e^{-\xi r} \quad (37)$$

où  $r$  représente la distance par rapport au noyau de l'atome décrit par la fonction atomique  $\phi_{\mu}$ . Le paramètre  $\xi$  correspond à la valeur de l'exposant des primitives. Ce paramètre contrôle la diffusion et l'étroitesse des primitives. Les paramètres,  $n$ ,  $m$  et  $l$  dicte la forme de la primitive et  $c$  correspond à la constante de normalisation.<sup>20</sup> Le nombre de primitives  $p$  dépend s'il s'agit d'une fonction atomique associée à un électron de cœur ou de valence et dépend de l'ensemble de fonctions de bases choisies. En général, un plus grand ensemble de bases permet une meilleure description du système. Toutefois, le temps de calcul associé au processus autocohérent de la méthode Hartree-Fock augmente avec le nombre de fonctions de base total ( $B_{tot}$ ) selon  $B_{tot}^4$ .<sup>16, 20</sup>

### 2.2.3 Méthodes post Hartree-Fock

La méthode Hartree-Fock est reconnue comme une méthode pionnière dans le domaine de la chimie computationnelle. La procédure générale peut facilement être implantée sous la forme d'un algorithme. De plus, le fait de considérer la propriété d'antisymétrie dans la description de la fonction permet d'obtenir l'énergie d'échange exacte.<sup>12</sup> Toutefois, nous avons vu que cette méthode négligeait complètement l'énergie associée à la corrélation électronique.

La période post Hartree-Fock fut consacrée au développement de méthodes permettant de récupérer cette énergie de corrélation manquante. Parmi ces méthodes, nous en aborderons trois:

- La méthode d'interaction de configuration (CI)
- La méthode de grappe couplée (CC)
- La théorie de perturbation de Møller-Plesset (MPPT)

### 2.2.3.1 Méthode d'interaction de configuration

La méthode d'interaction de configuration (CI) consiste à utiliser une combinaison linéaire ( $\Omega$ ) de déterminants de Slater pour représenter la fonction d'onde d'essai<sup>24-26</sup> :

$$\Omega = \sum_{K=0}^D A_K \Phi_K \quad (38)$$

Dans l'équation **(38)**,  $\Phi_0$  représente le déterminant de Slater obtenu en utilisant la méthode Hartree-Fock ( $\Phi_{HF}$ ),  $\Phi_1$  représente un premier état excité,  $\Phi_2$  un deuxième état excité, ainsi de suite. Le nombre de déterminants maximal ( $D_{max}$ ) qu'il est possible de former dépend du nombre ( $L$ ) d'orbitales  $\varphi$  que l'on veut utiliser et du nombre d'électrons ( $N$ ) :

$$D_{max} = \frac{L!}{N!(L-N)!} ; L \geq N \quad (39)$$

Il est à noter que  $L$  est la somme des orbitales occupées et virtuelles générées lors d'un calcul Hartree-Fock. La méthode qui utilise l'équation **(39)** comme fonction d'onde d'essai avec  $D = D_{max}$  se nomme interaction de configuration complète « full CI ». Cette méthode est intéressante d'un point de vue théorique puisqu'elle permet, dans la limite d'une base ( $B$ ) infinie, de récupérer la totalité de l'énergie associée à la corrélation électronique ( $E_{corr}$ ) :

$$E_0 = E_{corr} + \mathcal{E}_{HF}^{B \rightarrow \infty} = \mathcal{E}_{full\ CI}^{B \rightarrow \infty} \quad (40)$$

où  $\mathcal{E}_{HF}^{B \rightarrow \infty}$  représente l'énergie Hartree-Fock dans la limite d'une base infinie et  $E_0$  est l'énergie exacte qui serait obtenue en utilisant la méthode « full CI » dans la limite d'une base infinie ( $\mathcal{E}_{full\ CI}^{B \rightarrow \infty}$ ). Cette méthode n'est pas utile en pratique, car elle est très coûteuse en temps de calcul



et aussi parce que la méthode ne possède pas les propriétés de cohérence et d'extensivité par rapport à la taille du système.<sup>16, 20</sup>

### 2.2.3.2 Méthode de grappe couplée

La méthode de la grappe couplée (CC) fait aussi intervenir les déterminants excités dans la construction de la fonction d'onde. Par contre, dans cette approche les déterminants excités sont générés en appliquant un opérateur sur la fonction d'onde Hartree-Fock. Cet opérateur est représenté sous la forme d'une expansion de Taylor.<sup>27-28</sup> Selon cette approche, la forme générale de la fonction d'onde  $\Omega_{CC}$  qui sera obtenue est donnée par l'équation (41).

$$\begin{aligned}\Omega_{CC} &= e^{\hat{A}}\Phi_{HF} \\ &= \left(1 + \hat{A} + \frac{1}{2}\hat{A}^2 + \dots\right)\Phi_{HF}\end{aligned}\tag{42}$$

Dans l'équation (41), c'est l'opérateur  $\hat{A}$  génère les déterminants excités. Par exemple, l'opérateur  $\hat{A}$  appliqué à la fonction d'onde Hartree-Fock se développe selon l'équation (42),

$$\hat{A}\Phi_{HF} = \sum_{ia}^L t_i^a \Phi_{HF}^{i \rightarrow a} + \sum_{ijab}^L t_{ij}^{ab} \Phi_{HF}^{ij \rightarrow ab}\tag{43}$$

où le premier terme du membre droit représente tous les déterminants excités simples, le deuxième terme du membre de droite représente les déterminants excités doubles et les  $t_i^a$  et  $t_{ij}^{ab}$  sont les coefficients d'expansion à déterminer. Lorsque l'expansion est tronquée à partir du deuxième terme, la méthode se nomme « grappe couplée utilisant les déterminants excités simples et doubles » (CCSD).<sup>28</sup> Cependant, il semble que pour être bien décrits, les systèmes incluant des liaisons multiples nécessitent l'inclusion des états triplement excités (CCSDT).<sup>29</sup>

Cette méthode est souvent considérée comme l'étalon d'or<sup>30</sup>, puisqu'elle permet de retrouver la corrélation électronique tout en respectant les propriétés de cohérence et d'extensivité par

rapport à la taille du système.<sup>20</sup> Bien que la méthode CC soit attrayante d'un point de vue théorique, celle-ci ne l'est pas d'un point pratique en raison de son coût élevé en temps de calcul. En effet, à titre indicatif, il a été démontré que pour un nombre de processeurs donnés, la relation de proportionnalité pour le temps de calcul ( $t_{calc}$ ) est donnée par l'équation **(43)**<sup>20</sup>,

$$t_{calc} \propto mO^3V^5 \quad (44)$$

où  $m$  est le nombre d'itérations,  $O$  le nombre d'orbitales occupées et  $V$  le nombre d'orbitales virtuelles. D'autre part, étant donné que la fonction d'onde est définie par une relation exponentielle avec les coefficients d'expansion, le processus de minimisation n'est pas basé sur la méthode variationnelle.<sup>20, 28</sup> En théorie, il est donc possible d'obtenir une énergie finale plus basse que l'énergie exacte. Toutefois, en générale, le fait que la base soit incomplète a pour effet de canceler cet possibilité.<sup>20, 28</sup>

### 2.2.3.3 Théorie de la perturbation Møller-Plesset

La méthode Théorie de la perturbation Møller-Plesset (MPPT) est le cas particulier de la théorie de la perturbation de Rayleigh–Schrödinger (RSPT)<sup>9, 31</sup> appliqué au modèle Hartree-Fock. Dans le cadre de la RSPT, l'Hamiltonien électronique  $\hat{H}_e$  est défini selon l'équation **(44)**,

$$\hat{H}_e = \hat{H}_0 + \lambda\hat{V}_p \quad (45)$$

où  $\hat{H}_0$  représente un Hamiltonien associé à au système non perturbé et  $\hat{V}_p$  représente la perturbation. Le paramètre  $\lambda$  permet d'ajuster l'amplitude de la perturbation pouvant varier de 0 à 1.<sup>9, 31</sup> On peut démontrer que la fonction d'onde Hartree-Fock est un état propre d'un Hamiltonien spécial  $\hat{H}_{HF}$  qui est représenté par l'équation **(45)**<sup>12, 32</sup>,

$$\hat{H}_{HF} = \sum_{i=1}^N \hat{F}_i \quad (46)$$

où  $\hat{F}_i$  est l'opérateur Fock propre à l'orbitale  $i$  et  $N$  est le nombre d'électrons. Dans le cadre de la MPPT, on pose alors que  $\hat{H}_0 = \hat{H}_{HF}$  et la perturbation  $\hat{V}_p$  représente l'effet de corrélation électronique. La stratégie est de résoudre l'EDS en représentant  $\hat{V}_p$  et  $\Psi$  (la fonction d'onde exacte) par une expansion en série de Taylor,<sup>12, 32</sup>

$$\begin{aligned}\hat{H}_e \Psi &= (\hat{H}_{HF} + \hat{V}_p) \Psi \\ &= E \Psi\end{aligned}\tag{47}$$

$$(\hat{H}_{HF} + \lambda \hat{V}_p)(\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \dots) = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \dots)(\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \dots)$$

En regroupant les termes du même ordre dans l'équation (46), il est possible d'obtenir les expressions pour les différents degrés de correction. Par exemple, l'énergie d'ordre 0 et la correction d'ordre 1 sont représentées par les équations (47) et (48).<sup>20</sup>

$$E^{(0)} = \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}_{HF} | \Psi^{(0)} \rangle\tag{48}$$

$$E^{(1)} = \langle \Psi^{(0)} | \hat{V}_p | \Psi^{(0)} \rangle\tag{49}$$

Il est possible de démontrer que la somme de l'énergie d'ordre 0 et de la correction d'ordre 1 équivaut à l'énergie Hartree-Fock (50).<sup>12, 20</sup>

$$\begin{aligned}E_{HF} &= \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}_{HF} | \Psi^{(0)} \rangle + \langle \Psi^{(0)} | \hat{V}_p | \Psi^{(0)} \rangle \\ &= \sum_{i=1}^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij} \langle ij || ji \rangle \\ &= E^{(0)} + E^{(1)}\end{aligned}\tag{50}$$

Le deuxième terme du membre de droite, à l'intérieur de la sommation, est une notation simplifiée qui sert à représenter une soustraction d'intégrales doubles des spinorbitales  $i$  et  $j$ . Cette notation est définie par les équations **(51)** et **(52)**<sup>20</sup> avec laquelle on obtient le terme de l'équation **(50)** en posant  $k = j$  et  $l = i$ .

$$\langle ij||kl \rangle = \langle ij|kl \rangle - \langle ij|lk \rangle \quad (51)$$

$$\langle ij|kl \rangle = \int_{\mathbf{x}_1} \int_{\mathbf{x}_2} \chi_i^*(\mathbf{x}_1) \chi_j^*(\mathbf{x}_2) \chi_k(\mathbf{x}_1) \chi_l(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \quad (52)$$

Le deuxième terme du membre de droite, à l'intérieur de la sommation, est une notation simplifiée qui sert à représenter une soustraction d'intégrales doubles des spinorbitales  $i$  et  $j$ . Cette notation est définie par les équations **(51)** et **(52)**<sup>20</sup> avec laquelle on obtient le terme de l'équation **(50)** en posant  $k = j$  et  $l = i$ .

La pertinence de la MPPT se trouve dans les termes d'ordre 2 et ceux d'ordres supérieurs. Par exemple, la correction à l'énergie d'ordre 2 est donnée par l'équation **(53)**<sup>12</sup>,

$$E^{(2)} = \frac{1}{4} \sum_{ij}^N \sum_{ab}^V \frac{|\langle ij||ab \rangle|^2}{\epsilon_a + \epsilon_b - \epsilon_i - \epsilon_j} \quad (53)$$

où la sommation sur  $i$  et  $j$  est effectuée sur les spinorbitales occupées ( $N$ ), la sommation sur  $a$  et  $b$  est effectuée sur les orbitales virtuelles ( $V$ ). La méthode associée à l'inclusion de la correction d'ordre 2 se nomme MP2.<sup>33</sup> Cette méthode constitue un compromis raisonnable par rapport aux méthodes CC et CI, car celle-ci permet de récupérer une grande partie de la corrélation électronique tout en étant applicable sur des systèmes de grosseur moyenne.<sup>16, 34</sup> Cependant, tout comme pour la méthode CC, l'énergie finale n'est pas obtenue en se basant sur la méthode variationnelle.<sup>20</sup> De plus, il est connu que MP2 ainsi que les corrections d'ordres supérieurs peuvent être problématiques en ce qui concerne le processus de convergence global.<sup>16</sup>

## 2.2.4 Théorie fonctionnelle de la densité

La grande force des méthodes post Hartree-Fock est qu'elles permettent, dans la limite de la complétude des modèles, de retrouver la corrélation électronique. Cependant, celles-ci ne sont pas pratiques pour effectuer des études exhaustives comme dans le cas d'une étude mécanistique impliquant des systèmes contenant des centaines d'électrons. Dans ce cas, le défi consiste à développer une méthode qui permettrait d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus avec les méthodes CI, CC et MPPT, mais dont le coût computationnel est comparable à la méthode Hartree-Fock. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) offre la possibilité d'accomplir cette tâche. Cette théorie propose d'utiliser la densité électronique ( $\rho$ ) en remplacement de la fonction d'onde en tant qu'objet physique représentatif du système chimique.<sup>16</sup>

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int_{\mathbf{r}_2} \dots \int_{\mathbf{r}_N} \Psi^*(\mathbf{r}, \dots, \mathbf{r}_N) \Psi(\mathbf{r}, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N \quad (54)$$

Le concept de la densité est élégant puisque le système est maintenant associé à un objet physique tangible, alors que la fonction d'onde est un objet abstrait. Il est aussi possible de définir les différentes propriétés chimiques d'un système en fonction de la densité.<sup>16</sup> Bien que l'élaboration de cette théorie précède la période post Hartree-Fock, plusieurs années ont été nécessaires avant d'arriver à obtenir des modèles efficaces.<sup>35</sup>

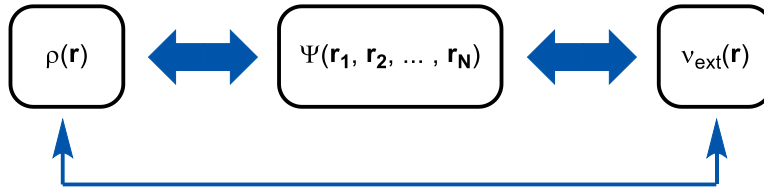
### 2.2.4.1 Théorèmes de Hohenberg-Kohn

Les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn constituent la base de la DFT.<sup>36</sup> Ces théorèmes ont permis d'établir une rigueur théorique quant à l'utilisation de la densité dans le calcul de la structure électronique.

**Théorème 1.** Il existe une densité électronique unique associée à l'état fondamental pour chaque potentiel électrique externe ( $v_{ext}$ ) généré par une configuration nucléaire donnée.

**Théorème 2.** Il existe une fonctionnelle universelle de la densité  $F[\rho]$  et la minimisation de celle-ci mène à l'énergie et à la densité associée à l'état fondamental d'un système chimique.

Le **Théorème 1** est résumé par le **Schéma 2.1**, qui démontre le chemin bidirectionnel reliant la densité au potentiel externe, qui sont aussi interreliés par l'intermédiaire de la fonction d'onde du système. Il est à noter que ce théorème peut être adapté aux états excités et aux états dégénérés.<sup>37</sup>



**Schéma 2.2** – Chemin reliant la densité  $\rho$  au le potentiel externe  $v_{ext}$ .

Le **Théorème 2** est résumé par l'équation (55). Il s'agit essentiellement de l'application du principe variationnel, mais en utilisant la densité électronique définie par le **Théorème 1**.

$$\begin{aligned}
 E_{\text{DFT}} &= \min_{\rho \rightarrow v_{ext}} \langle \Phi | \hat{H}_e | \Phi \rangle \\
 &= \min_{\rho \rightarrow v_{ext}} \langle \Phi | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} | \Phi \rangle \\
 &= \min_{\rho \rightarrow v_{ext}} \left\{ F[\rho] + \int_{\mathbf{r}} v_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\} \geq E_0
 \end{aligned}
 \tag{55}$$

La conclusion importante de ces théorèmes est que toutes les propriétés d'un système chimique se trouvant à l'état fondamental peuvent être déterminées en utilisant la densité électronique qui lui est associée.<sup>16</sup>

#### 2.2.4.2 Recherche par contrainte de Lieb et Levy

Selon l'équation (55), la recherche de  $F[\rho]$  est effectuée en imposant la contrainte d'une densité qui doit être représentative du potentiel externe. Ce critère est vague puisque toute fonction faisant partie de l'espace de Hilbert pourrait être considérée. Toutefois, Levy et Lieb proposèrent

un processus de minimisation en deux étapes<sup>38</sup> permettant de faciliter la recherche de la fonctionnelle universelle  $F[\rho]$  :

1. Minimisation en cherchant une fonction d'onde représentative de la densité associée à un système à N électrons
2. Minimisation en cherchant une densité représentative du potentiel externe de l'état fondamental

Ce processus de recherche par contraintes est résumé par l'équation (56).

$$\begin{aligned}
 E_{\text{DFT}} &= \min_{\rho \rightarrow v_{\text{ext}}} \left\{ \min_{\Phi \rightarrow \rho} \langle \Phi | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} | \Phi \rangle + \int_{\mathbf{r}} v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\} \\
 &= \min_{\rho \rightarrow v_{\text{ext}}} \left\{ \langle \Phi[\rho] | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} | \Phi[\rho] \rangle + \int_{\mathbf{r}} v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\} \\
 &= \min_{\rho \rightarrow v_{\text{ext}}} \left\{ F[\rho] + \int_{\mathbf{r}} v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\}
 \end{aligned} \tag{56}$$

Maintenant, il ne reste qu'à mettre en place un cadre rigide permettant de formuler et de minimiser la fonctionnelle universelle  $F[\rho]$ . C'est là où se trouve l'ampleur du défi derrière la DFT.

### 2.2.4.3 Polarisation de spin

Nous savons que la polarisation de spin a un impact sur les effets d'échange et corrélation.<sup>16</sup> Dans le contexte de la DFT, la polarisation de spin est prise en compte en utilisant la densité de spin ( $\rho^\sigma$ ). La densité de spin est souvent incluse dans  $F[\rho]$  sous la forme d'une polarisation de spin normalisée ( $\zeta$ ),

$$\zeta = \frac{\rho^\alpha(\mathbf{r}) - \rho^\beta(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} \tag{57}$$

où  $\rho^\alpha$  est la densité de spin alpha,  $\rho^\beta$  la densité de spin bêta et  $\rho$  la densité totale.<sup>16</sup> Il est à noter qu'à des fins de simplifications, les équations qui sont présentées dans cette section sont pour des systèmes ne présentant pas de polarisation de spin, c'est-à-dire que  $\rho^\alpha = \rho^\beta$ . Cependant, il

est important de garder en tête qu'en pratique les fonctionnelles de la densité sont construites de manière à pouvoir inclure la polarisation de spin.<sup>16</sup>

#### 2.2.4.4 Fonctionnelle pure et méthode Kohn-Sham

Walter Kohn et Lu Jeu Sham furent les premiers théoriciens à avoir mis en place un formalisme permettant d'obtenir la densité et l'énergie associée à l'état fondamental en utilisant le concept de la fonctionnelle universelle.<sup>39</sup> La forme pure de la fonctionnelle de la densité universelle au sens de Kohn et Sham (KS) est donnée par l'équation (58),

$$\begin{aligned} E_{\text{DFT}}^{\text{KS}}[\rho] &= T_{\text{KS}}[\rho] + V_{\text{en}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \\ &= F^{\text{KS}}[\rho] + V_{\text{en}}[\rho] \end{aligned} \quad (58)$$

où les fonctionnelles  $T_{\text{KS}}[\rho]$ ,  $V_{\text{en}}[\rho]$ ,  $J[\rho]$  et  $E_{\text{XC}}[\rho]$  sont définies par les équations (59) à (62) respectivement.<sup>16, 39</sup>

$$T_{\text{KS}}[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int_{\mathbf{r}} \varphi_i^*(\mathbf{r}) \nabla_i^2 \varphi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad \Leftrightarrow \quad \text{Énergie cinétique Kohn – Sham} \quad (59)$$

$$V_{\text{en}}[\rho] = \int_{\mathbf{r}} v_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad \Leftrightarrow \quad \text{Énergie attractive électrons – noyaux} \quad (60)$$

$$J[\rho] = \int_{\mathbf{r}} \int_{\mathbf{r}'} \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \quad \Leftrightarrow \quad \text{Énergie répulsive classique} \quad (61)$$

$$E_{\text{XC}}[\rho] = (T[\rho] - T_{\text{KS}}[\rho]) + E_{\text{X}}[\rho] + E_{\text{C}}[\rho] \quad \Leftrightarrow \quad \text{Énergie d'échange – corrélation} \quad (62)$$

$V_{\text{en}}$  et  $J$  ont la même signification que dans le cadre de la méthode Hartree-Fock, excepté qu'ici elles sont représentées sous la forme de fonctionnelles de la densité. La différence majeure avec



la méthode Hartree-Fock vient du fait que toutes les corrections par rapport au modèle considéré sont incluses dans la fonctionnelle d'échange-corrélation ( $E_{XC}[\rho]$ ). La forme explicite de cette fonctionnelle est la seule inconnue de l'équation **(57)**.<sup>16, 39</sup>

La méthode Kohn-Sham est basée sur le concept d'un système fictif qui possède la même densité électronique que celle du système réel. Dans ce système fictif, les effets associés aux interactions électrons-noyaux et électrons-électrons sont représentés sous la forme d'un potentiel effectif  $v_{KS}$ . Ce potentiel effectif est déterminé à partir de la densité selon l'équation **(63)**.<sup>16, 39</sup>

$$v_{KS}(\mathbf{r}_i) = v_{ext}(\mathbf{r}_i) + \int_{\mathbf{r}'} \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta[\rho]} \quad (63)$$

Dans l'équation **(63)**, le premier de terme du membre droit représente le potentiel électrique externe généré par les noyaux, le deuxième terme représente le potentiel électrique classique associé à la répulsion entre les électrons et le dernier terme représente le potentiel d'échange-corrélation.<sup>36, 39</sup> Ce dernier terme est obtenu à partir de la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}[\rho]$ , qui est construite à partir d'approximations, et qui sera le sujet de la prochaine section.

Dans le système fictif Kohn-Sham, il y a absence d'interaction entre les électrons, c'est-à-dire que l'Hamiltonien  $\hat{H}_{KS}$ , qui représente le système Kohn-Sham, est défini par une somme d'opérateurs monoélectroniques  $\hat{h}_i^{KS}$ .<sup>16, 39</sup>

$$\hat{H}_{KS} = \sum_{i=1}^N \hat{h}_i^{KS} \quad (64)$$

Les états propres associés à  $\hat{H}_{KS}$  sont des déterminants de Slater formés par des états monoélectroniques ( $\varphi_i^{KS}$ ) caractéristiques du système Kohn-Sham. Autrement dit, une orbitale Kohn-Sham  $\varphi_i^{KS}$  est un état propre de l'opérateur Kohn-Sham  $\hat{h}_i^{KS}$ .<sup>16, 39</sup>

$$\hat{h}_i^{KS} \varphi_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \varphi_i^{KS} \quad (65)$$

Étant donné que les orbitales Kohn-Sham sont représentatives du système Kohn-Sham, il va de soi que  $\hat{h}_i^{KS}$ , défini par l'équation (66), soit construit à partir du potentiel effectif  $v_{KS}$ ,

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{KS}(\mathbf{r}_i) \quad (66)$$

où le premier terme du membre de droit correspond à l'énergie cinétique d'un électron se trouvant dans l'état  $i$ . Finalement, l'énergie du système Kohn-Sham est la somme des valeurs propres associées aux orbitales Kohn-Sham.<sup>16, 39</sup>

$$E^{KS} = \sum_{i=1}^N \epsilon_i^{KS} \quad (67)$$

L'énergie cinétique Kohn-Sham ( $T_{KS}$ ) (59) représente l'énergie cinétique des électrons qui se trouvent sous l'influence du potentiel effectif  $v_{KS}$ . Dans l'expression de la fonctionnelle universelle représentée par l'équation (58), la correction à l'énergie cinétique du système Kohn-Sham ( $T_{KS}$ ) est incluse dans la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}[\rho]$ .<sup>16, 39</sup> La méthode Kohn-Sham constitue une solution alternative au problème de la fonctionnelle de l'énergie cinétique du système réel. En effet, les premiers essais concernant le développement de la fonctionnelle universelle incluait une fonctionnelle pour l'énergie cinétique exacte ( $T[\rho]$ ). Cependant, les approximations qui ont été proposées afin d'obtenir une expression pour  $T[\rho]$  ne donnèrent pas de résultats satisfaisants.<sup>40-41</sup>

L'équation (65) comporte des similarités avec l'équation de Fock. En effet, au même titre que l'opérateur Fock ( $\hat{F}_i$ ), l'opérateur Kohn-Sham ( $\hat{h}_i^{KS}$ ) est un opérateur monoélectronique dont les états propres sont les orbitales qui minimisent l'énergie du système. De plus, celles-ci servent à construire le déterminant de Slater qui permet d'obtenir la forme finale de la fonction d'onde. La

différence entre les méthodes HF et KS vient du potentiel effectif caractérisé par les orbitales KS, qui n'est pas le même que dans le cas de la méthode Hartree-Fock.<sup>16</sup>

D'autre part, la densité électronique doit être connue pour pouvoir calculer  $v_{KS}$  et construire  $\hat{H}_{KS}$ . Cependant, on peut démontrer que la densité électronique est définie à partir des orbitales Kohn-Sham ( $\varphi_i^{KS}$ ) selon l'équation (68).<sup>16, 39</sup>

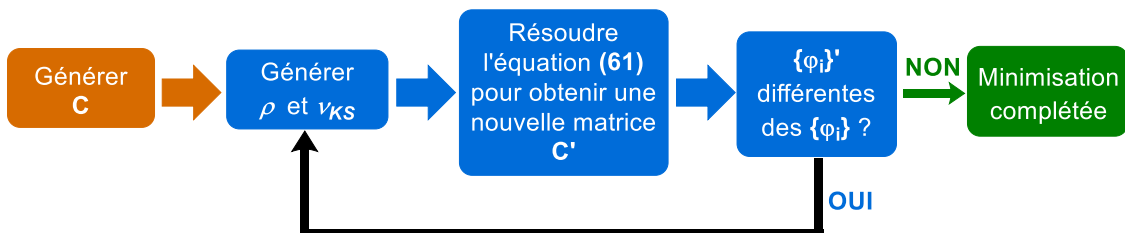
$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\varphi_i^{KS}(\mathbf{r})|^2 \quad (68)$$

Dans ce cas, la minimisation doit se faire selon un processus autocohérent similaire à celui de la méthode Hartree-Fock. Par contre, l'équation matricielle de Roothaan-Hall (33) doit être modifiée pour inclure la matrice Kohn-Sham ( $\mathbf{F}^{KS}$ ) en remplacement de la matrice de Fock ( $\mathbf{F}$ ). On obtient alors l'équation (69) avec les éléments matriciels de  $\mathbf{F}^{KS}$  définis par l'équation (70).<sup>16, 39</sup>

$$\mathbf{F}^{KS}\mathbf{C} = \epsilon\mathbf{S}\mathbf{C} \quad (69)$$

$$F_{\mu\nu}^{KS} = \langle \phi_\mu | \hat{h}^{KS} | \phi_\nu \rangle \quad (70)$$

Le processus autocohérent effectué dans le cadre de la méthode Kohn-Sham est résumé au Schéma 2.3.



**Schéma 2.3** – Processus autocohérent dans la recherche des orbitales qui minimisent l'énergie dans le cadre de la méthode Kohn-Sham.

### 2.2.4.5 Fonctionnelle d'échange et corrélation

L'équation de Fock est obtenue en minimisant l'énergie d'un système décrit par une fonction d'onde qui a la forme d'un déterminant de Slater.<sup>16</sup> Par conséquent, la méthode Hartree-Fock permet d'obtenir l'énergie d'échange exacte, ce qui n'est pas le cas en ce qui concerne la méthode Kohn-Sham. En effet dans le formalisme Kohn-Sham, l'énergie d'échange-corrélation est incluse dans la fonctionnelle  $E_{XC}[\rho]$ , qui doit être approximée.<sup>39</sup>

La fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}[\rho]$  représente l'élément de flexibilité de la DFT. En général, la fonctionnelle d'échange-corrélation est représentée par la somme d'une fonctionnelle pour l'énergie d'échange  $E_X[\rho]$  et d'une fonctionnelle pour l'énergie de corrélation  $E_C[\rho]$ . Dans ce cas,  $E_{XC}[\rho]$  est donnée par l'équation **(71)**<sup>16</sup>,

$$\begin{aligned} E_{XC}[\rho] &= E_X[\rho] + E_C[\rho] \\ &= \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_X(\rho) d\mathbf{r} + \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_C(\rho) d\mathbf{r} \\ &= \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}(\rho) d\mathbf{r} \end{aligned} \tag{71}$$

où  $\epsilon_X$  et  $\epsilon_C$  sont les densités d'énergie par particule pour l'énergie d'échange et de corrélation respectivement. Les expressions associées à  $\epsilon_X$  et  $\epsilon_C$  sont inconnues et doivent être construites basées sur des modèles et des approximations.

Parmi les exemples connus, la théorie de la perturbation appliquée au système Kohn-Sham<sup>42</sup>, le gaz d'électron homogène<sup>43-44</sup>, le trou d'échange-corrélation<sup>43, 45-49</sup> et la connexion adiabatique<sup>50-52</sup> sont des modèles qui permettent d'obtenir des expressions pour  $\epsilon_X$  et  $\epsilon_C$ . D'autre-part,  $E_{XC}[\rho]$  doit être construite de manière à respecter certaines contraintes qui découlent de la définition de l'énergie cinétique et potentielle réelles par rapport au système Kohn-Sham.<sup>53</sup> Les fonctionnelles sont généralement classées en fonction de l'approche et de l'approximation sur lesquelles celles-ci sont construites<sup>35</sup> :

- Approximation locale (LDA)
- Approximation générale du gradient (GGA)
- Méta-GGA
- GGA hybride
- Méta-GGA hybride
- Double hybride

Dans la prochaine section, ces familles de fonctionnelles seront vues une à une. Le but n'est pas de faire une évaluation exhaustive des fonctionnelles et des stratégies existantes, mais bien de comprendre l'aspect général par rapport à l'approche utilisée.

## 2.2.5 Développement de la fonctionnelle d'échange-corrélation

### 2.2.5.1 Le trou d'échange-corrélation

Le trou d'échange-corrélation est un objet physique qui permet de conceptualiser la corrélation de Fermi et la corrélation électronique dans le cadre de la méthode Kohn-Sham.<sup>16, 22</sup> Le terme associé au trou d'échange-corrélation peut être obtenu en partant de l'expression pour l'énergie d'interaction électron-électron exacte ( $V_{ee}$ ),

$$V_{ee} = \frac{1}{2} \int_{\mathbf{r}} \int_{\mathbf{r}'} \frac{P(\mathbf{r}, \mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \quad (72)$$

où  $P(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  est la densité de paire, qui est définie comme étant la probabilité de trouver simultanément un électron à une position  $\mathbf{r}$  dans un élément de volume  $d\mathbf{r}$  et un deuxième électron à une position  $\mathbf{r}'$  dans un élément de volume  $d\mathbf{r}'$ . La densité de pair classique  $P^{\text{class}}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  est donnée par l'équation (73).<sup>16, 22</sup>

$$P^{\text{class}}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}') \quad (73)$$

Le terme « classique » est employé en raison du fait que la densité de paire est représentée sous une forme non corrélée. De plus, si on utilise  $P^{\text{class}}$  pour exprimer  $V_{ee}$ , on obtient l'énergie de

répulsion classique ( $J$ ) retrouvée dans l'équation de Fock **(27)** et dans l'équation Kohn-Sham **(58)**.<sup>16, 22</sup>

Ainsi, la densité de paire classique doit être corrigée par un terme qui tient compte de la corrélation de Coulomb, de Fermi, ainsi que de la correction due à l'auto-interaction électronique.<sup>16, 22</sup> Une manière qualitative de visualiser cette correction est de considérer que chaque électron crée une réduction progressive de densité périphérique, c'est-à-dire un trou.<sup>16, 22</sup> Ce concept peut être appliqué en exprimant la densité de paire exacte en fonction de la densité de paire classique,

$$P(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}') + \rho(\mathbf{r}) h(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \quad (74)$$

où le deuxième terme du membre de droite représente le trou d'échange-corrélation et  $h(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  représente la fonction du trou.<sup>16</sup> La fonction du trou varie en fonction de la position  $\mathbf{r}$  (la localisation de l'électron) et en fonction de la position  $\mathbf{r}'$ , qui représente toute autre position autour du trou.

Il est à noter que  $P(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  et  $h(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  sont en général définie comme étant des fonctionnelle/fonction qui dépendent d'un paramètre  $\lambda$  :  $P^\lambda(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  et  $h^\lambda(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ . Le paramètre  $\lambda$  représente le degré de corrélation électronique effectif par rapport à un système totalement corrélé, c'est-à-dire que  $\lambda$  peut varier entre 0 (aucune corrélation électronique) et 1 (corrélation électronique totalement effective). Ici nous avons utilisé la définition de la fonction du trou et de la densité de paire pour  $\lambda = 1$ , mais nous verrons dans la sous section 2.2.5.5 l'utilité du paramètre  $\lambda$  dans la construction de certaines fonctionnelles.

Une condition importante que doit respecter  $h(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  est qu'un électron et son trou doivent constituer une entité neutre, ce qui permet, entre autres, de corriger l'auto-interaction électronique. Cette condition est remplie si  $h(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$  respecte le critère de normalisation définie par l'équation **(75)**.<sup>16, 22</sup>

$$\int_{\mathbf{r}'} h(\mathbf{r}, \mathbf{r}') d\mathbf{r}' = -1 \quad (75)$$

En utilisant le concept du trou d'échange-corrélation, l'équation (72) associée à l'énergie d'interaction électron-électron ( $V_{ee}$ ) peut être réécrite en utilisant la densité de paire (74)<sup>16, 22</sup> :

$$V_{ee} = \frac{1}{2} \int_{\mathbf{r}} \int_{\mathbf{r}'} \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + \frac{1}{2} \int_{\mathbf{r}} \int_{\mathbf{r}'} \frac{\rho(\mathbf{r}) h(\mathbf{r}; \mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \quad (76)$$

Dans l'équation (76), le premier terme du membre de droite représente l'énergie de répulsion classique retrouvée de manière explicite dans l'équation de Fock et de Kohn-Sham, alors que le deuxième terme apporte une correction afin de tenir compte de la corrélation de Coulomb et de Fermi, et qui permet aussi de corriger l'erreur associée à l'auto-interaction électronique.<sup>16, 22</sup>

En 1951, J.C. Slater fut un des premiers à employer le concept du trou afin d'obtenir une alternative à la méthode Hartree-Fock.<sup>43</sup> Celui-ci obtint une expression pour l'énergie d'échange qui est donnée par l'équation (77).

$$E_X^{\text{Slater}}[\rho] = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int_{\mathbf{r}} \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (77)$$

Cette expression est obtenue en considérant un trou d'échange décrit par une sphère caractérisée par un potentiel constant dont le rayon est proportionnel à la densité à la position  $\mathbf{r}$ .<sup>43</sup> Dans sa démarche, Slater négligea le trou de corrélation en utilisant l'argument que la correction à l'énergie classique associée à celui-ci est beaucoup moins importante que celle apportée par le trou d'échange.<sup>43</sup> D'autres approximations concernant le trou d'échange-corrélation vont mener à des expressions différentes pour  $E_{XC}[\rho]$ . Par exemple, Becke obtient une expression pour l'énergie d'échange en effectuant une moyenne sphérique du trou d'échange<sup>45</sup> alors que Perdew obtint une expression du trou d'échange-corrélation en utilisant le gradient de la densité<sup>46</sup>.

### 2.2.5.2 Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation locale de la densité implique que la densité d'énergie d'échange-corrélation par particule ( $\epsilon_{XC}$ ) évaluée au point  $\mathbf{r}$  dépend uniquement de la densité évaluée à ce point.<sup>16</sup> Jusqu'à ce jour, le modèle qui a été le plus utilisé pour décrire cette approximation est le modèle du gaz d'électrons homogène (HEG). Ce modèle est basé sur quatre critères<sup>16</sup> :

1. Les  $N$  électrons sont disposés de manière uniforme dans un volume  $V$ .
2. Les électrons n'interagissent pas entre eux.
3. Les électrons sont stabilisés par un milieu homogène de charge opposée.
4. La densité est une quantité finie, et ce même si  $N$  et  $V$  tendent vers l'infini.

La forme générale pour une fonctionnelle basée sur ce modèle est donnée par l'équation **(78)**,

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}^{HEG}(\rho) d\mathbf{r} \quad (78)$$

où  $\epsilon_{XC}^{HEG}$  est la densité d'énergie d'échange-corrélation pour un électron qui ferait partie du gaz d'électron homogène. La stratégie est de trouver une expression pour  $\epsilon_{XC}^{HEG}$  qui est représentative du HEG. Dans le cadre de ce modèle, la solution analytique de la densité d'énergie d'échange  $\epsilon_X^{HEG}$  est donnée par l'équation **(79)**.<sup>16</sup>

$$\epsilon_X^{HEG} = -\frac{9}{8} \alpha \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho(\mathbf{r})^{1/3} \quad (79)$$

Les équations **(78)** et **(79)** utilisée avec  $\alpha = 1$  mènent à la densité d'échange de Slater<sup>43</sup> donnée par l'équation **(77)**. Cependant, l'expression analytique pour  $\epsilon_C^{HEG}$  est connue seulement dans les conditions limite de basse et de haute densité. Dans le cadre des méthodes DFT construites à partir l'approximation LDA,  $\epsilon_C^{HEG}$  est une équation paramétrée de manière de respecter les conditions limites et ajustée afin de retrouver l'énergie de corrélation exacte pour des densités intermédiaires dont les valeurs sont connues. Les valeurs exactes de l'énergie d'échange-corrélation pour un HEG sont obtenues en utilisant des méthodes computationnelles sophistiquées<sup>54</sup> appliquées sur des systèmes caractérisés par une densité électronique



homogène.<sup>54</sup> Ensuite, la valeur exacte de  $E_C^{HEG}$  est obtenue en soustrayant l'énergie d'échange exacte (obtenue de façon analytique) à  $E_{XC}^{HEG}$ , ce qui permet alors de paramétrer et de formuler une équation pour  $\epsilon_C^{HEG}$ . À titre d'exemple, la fonctionnelle LDA utilisée par défaut par le logiciel Gaussian16 est une combinaison de la fonctionnelle de corrélation de Vosko, Wilke, Nusair<sup>44</sup> ( $\epsilon_C^{VWN}$ ) et de la fonctionnelle d'échange de Slater ( $\epsilon_X^{Slater}$ )<sup>43</sup>,

$$E_{XC}^{SVWN}[\rho] = \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \{ \epsilon_X^{Slater}(\mathbf{r}) + \epsilon_C^{VWN}(\mathbf{r}) \} d\mathbf{r} \quad (80)$$

Les méthodes LDA sont appropriées pour étudier les systèmes périodiques<sup>55-57</sup>, car ces systèmes ont des similarités avec ceux du gaz d'électron homogène. Cependant, celles-ci sont moins appropriées pour l'étude des liens chimiques ou pour prédire les propriétés des molécules en général.<sup>16</sup>

### 2.2.5.3 Approximation du gradient de la densité

En général, les systèmes chimiques sont loin d'être caractérisés par une densité uniforme telle que le suggèrent les méthodes qui utilisent l'approximation locale. Il est donc nécessaire de faire un ajustement afin d'obtenir une fonctionnelle d'échange-corrélation qui est représentative de la variation de la densité dans l'espace.<sup>16</sup> Dans ce cas, l'idée la plus simple est de considérer la variation de la densité par rapport à la position, c'est-à-dire le gradient. L'approximation du gradient de la densité (GGA) consiste à corriger l'approximation locale ( $\epsilon_{XC}^{LDA}$ ) en ajoutant un terme qui dépend du gradient ( $\Delta\epsilon_{XC}$ ).<sup>16</sup>

$$\epsilon_{XC}^{GGA} = \epsilon_{XC}^{LDA} + \Delta\epsilon_{XC} \left[ \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \right] \quad (81)$$

Parmi les fonctionnelles GGA pionnières on retrouve la fonctionnelle d'échange de Becke (B)<sup>58</sup>, qui inclue un paramètre empirique ajusté en fonction de l'énergie d'échange de six gaz rares (He à Rn). Mentionnons également la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr (LYP)<sup>59</sup> composée

de quatre paramètres ajustée en fonction de l'énergie de corrélation de l'atome d'hélium. Il y a également les fonctionnelles d'échange-corrélation de Perdew-Wang (PW91)<sup>60</sup> et celles de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)<sup>61</sup>. Une caractéristique intéressante de la fonctionnelle LYP est qu'elle permet de canceler en totalité l'erreur associée à l'auto-interaction électronique.<sup>16, 59, 62</sup> D'autre part, cette fonctionnelle n'est pas construite selon la forme donnée par l'équation (76), la correction à l'approximation locale est plutôt effectuée *in toto*. La combinaison de la fonctionnelle d'échange de Becke et celle de corrélation de Lee-Yang-Parr forme la méthode BLYP, qui a largement été utilisée en parallèle à la méthode PBE.

La fonctionnelle d'échange-corrélation PBE est d'un intérêt particulier d'un point de vue théorique et pratique puisque celle-ci ne contient aucun paramètre empirique, ce qui constitue un exploit compte tenu de sa portée d'application et de l'amélioration apportée par rapport à l'approximation locale et par rapport à PW91.<sup>16, 35</sup>

#### 2.2.5.4 Fonctionnelles de type méta-GGA

L'étape qui suit l'approximation du gradient de la densité est l'utilisation la deuxième dérivée de la densité par rapport à la position, c'est-à-dire le Laplacien de la densité ( $\nabla^2\rho$ ). Les approximations de la fonctionnelle d'échange ou de corrélation qui incluent le Laplacien de la densité font partie de la catégorie des fonctionnelles de type méta-GGA. Il a été observé que l'utilisation du Laplacien peut causer certaines instabilités numériques. Ce problème peut être résolu en utilisant plutôt la densité de l'énergie cinétique  $\tau(\mathbf{r})$  du système Kohn-Sham.<sup>16, 35, 63</sup>

$$\tau(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{occ} |\nabla\varphi_i^{KS}(\mathbf{r})|^2 \quad (82)$$

En général, les fonctionnelles de type méta-GGA excluent le Laplacien de la densité, c'est-à-dire qu'elles incluent uniquement la dépendance de  $\tau(\mathbf{r})$  pour obtenir  $\epsilon_{XC}$ .<sup>63</sup> La densité d'énergie cinétique est intéressante d'un point de vue chimique, car elle permet d'avoir de l'information sur le degré de délocalisation des électrons dans une molécule.<sup>64</sup> Des exemples de fonctionnelles méta-GGA sont TPSS<sup>65</sup>, MS0<sup>66</sup>, SCAN<sup>67</sup>, les fonctionnelles du Minnesota<sup>68-69</sup> et BEEF<sup>70</sup>.

### 2.2.5.5 Fonctionnelles hybrides et connexion adiabatique

En général, les fonctionnelles de type méta-GGA donnent de meilleurs résultats que leur homologue GGA, mais celles-ci sont contraintes à des limitations concernant l'auto-interaction électronique et la corrélation forte.<sup>35</sup> Une stratégie élégante qui permet d'outrepasser ces limitations est de combiner une portion de l'énergie d'échange exacte à une portion de l'énergie d'échange-corrélation obtenue par une méthode DFT pure. Les fonctionnelles qui utilisent cette stratégie sont des fonctionnelles dites hybrides. La construction de ce type de fonctionnelle est basée sur le concept de la connexion adiabatique (AC).<sup>16, 51, 71</sup> L'idée est d'utiliser un paramètre de corrélation  $\lambda$ , que nous avons introduit à la section 2.2.5.1 lors de notre discussion sur le trou d'échange corrélation. À titre de rappel, la valeur de  $\lambda$  peut varier entre 0 et 1. Une valeur de  $\lambda = 0$  correspond à une absence de corrélation et une valeur de  $\lambda = 1$  correspond à un système totalement corrélé.

En appliquant le théorème de Hellmann-Feynmann<sup>72</sup> au contexte de la connexion adiabatique, il est possible de démontrer que l'énergie d'échange-corrélation exacte est donnée par l'équation **(83)**<sup>73</sup>, où  $\hat{V}_{ee}$  représente l'opérateur d'interaction électron-électron et  $J$  l'énergie de répulsion coulombienne.

$$E_{XC} = \int_0^1 \langle \Psi^\lambda | \hat{V}_{ee} | \Psi^\lambda \rangle d\lambda - J \quad (83)$$

En se basant sur la définition de  $\lambda$ , on déduit que  $\Psi^0$  est la fonction d'onde qui correspond au déterminant de Slater obtenue à partir des orbitales Kohn-Sham, alors que  $\Psi^1$  correspond à la fonction d'onde corrélée. À la **figure 2.2** nous avons tracé une esquisse de la connexion adiabatique où l'axe des abscisses est défini par  $\lambda$  et l'axe des ordonnées est définie par la valeur négative de l'énergie ( $-E$ ). Selon l'équation **(82)**, l'énergie d'échange-corrélation exacte ( $E_{XC}$ ) est représentée par l'aire sous la courbe exacte, ce qui correspond à la somme des aires des sections B et C. Il est à noter que  $\Psi^0$  est une fonction propre de l'opérateur Kohn-Sham, ce qui signifie que l'aire de la section C représente l'énergie d'échange obtenue à partir des orbitales Kohn-Sham.

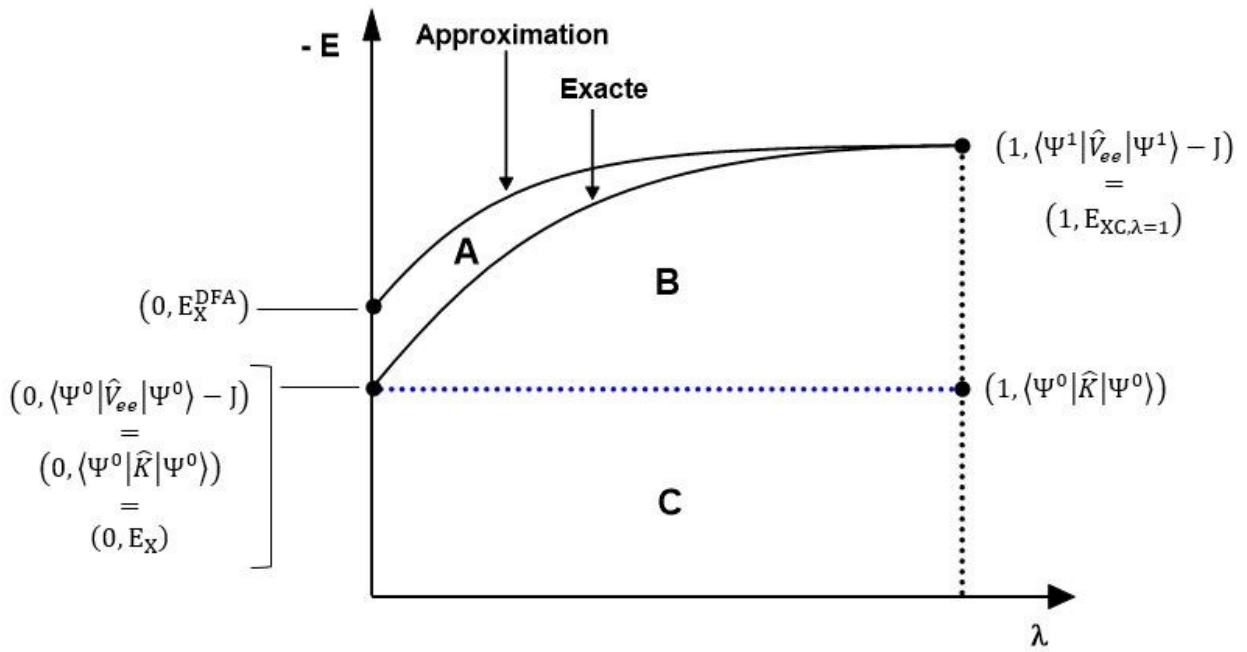


Figure 2.2 – Connexion adiabatique.

Dans le cadre de la DFT, c'est ce qui est définie comme étant l'énergie d'échange exacte ( $E_X$ )<sup>39</sup>,

$$\begin{aligned}
 \text{Aire}_C &= \langle \Psi^0 | \hat{V}_{ee} | \Psi^0 \rangle - J \\
 &= \langle \Psi^0 | \hat{K} | \Psi^0 \rangle \\
 &= E_X
 \end{aligned} \tag{84}$$

où  $\hat{K}$  correspond à l'opérateur d'échange introduit lors de la discussion sur la méthode Hartree-Fock. D'autre part, l'aire de la section B correspond à l'énergie de corrélation exacte ( $E_C$ ). Dans le graphique que la **figure 2.2**, le point au-dessus du point  $(0, E_X)$  représente l'énergie d'échange obtenue à partir d'une approximation de la fonctionnelle de la densité (DFA), qui est symbolisée par  $E_X^{\text{DFA}}$ . D'après leur position relative sur le graphique, on peut voir que  $E_X^{\text{DFA}}$  est plus négative que  $E_X$ . En effet, les DFA ont tendance à surestimer (en valeur absolue) l'énergie d'échange.<sup>74</sup>

Dans la limite où  $\lambda \rightarrow 1$ , il est raisonnable de supposer que  $E_{XC,\lambda=1} \approx E_{XC,\lambda=1}^{DFA}$ .<sup>73</sup> Ainsi, l'aire sous la courbe obtenue en utilisant une méthode approximative sera surestimée par une quantité qui correspond à l'aire de la section A. La construction d'une fonctionnelle hybride s'effectue en tentant de corriger cette erreur provenant des modèles approximatifs. Perdew et Ernzerhof ont proposé un modèle simple qui consiste à représenter la courbe exacte de la connexion adiabatique selon l'équation **(85)**<sup>73</sup>,

$$E_{XC,\lambda}(n) = E_{XC,\lambda}^{DFA} + (E_X - E_X^{DFA})(1 - \lambda)^{n-1} \quad ; \quad n \geq 1 \quad \text{(85)}$$

où  $n$  est un nombre entier qui reste à déterminer et qui permet de contrôler le degré de correction appliquée à  $E_{XC,\lambda}^{DFT}$  lorsque  $\lambda \rightarrow 1$ . L'expression pour  $E_{XC}$  est alors donnée par l'équation **(86)**<sup>73</sup>,

$$\begin{aligned} E_{XC} &= \int_0^1 E_{XC,\lambda}(n) d\lambda \\ &= E_{XC}^{DFA} + \frac{1}{n} (E_X - E_X^{DFA}) \end{aligned} \quad \text{(86)}$$

En posant  $n=2$ , on obtient la fonctionnelle *half and half* de Becke, qui utilise la fonctionnelle locale SVWN à titre de DFA.<sup>16, 71</sup> Avec cette fonctionnelle hybride, Becke réussit à prédire l'enthalpie de formation d'un ensemble de molécules avec une erreur comparable à celle de la fonctionnelle GGA pure PW91.<sup>16, 71</sup> Motivé par ce résultat, Becke ajouta deux autres paramètres en incluant le gradient de l'énergie d'échange en plus de l'énergie de corrélation donnée par la fonctionnelle PW91. La fonctionnelle hybride résultante a été nommée B3PW91.<sup>75</sup> Une autre fonctionnelle hybride qui a eu beaucoup de succès dans les dernières années est la fonctionnelle B3LYP.<sup>44, 59, 76</sup> Cette fonctionnelle a la même forme que B3PW91, exceptée que la fonctionnelle PW91 est remplacée par la fonctionnelle LYP.

D'autres fonctionnelles hybrides ont vu le jour depuis celles de Becke. Parmi celles-ci, on peut mentionner la fonctionnelle GGA hybride de PBE (PBE0)<sup>77-78</sup>, les méta-GGA hybrides du Minnesota<sup>79-80</sup>, TPSSH<sup>81</sup> et SCAN méta-GGA<sup>82</sup>. Une première approche qui permet d'améliorer la

construction des fonctionnelles hybrides est d'inclure une correction en utilisant la théorie de la perturbation.<sup>83-85</sup> Les fonctionnelles de ce type sont caractérisés comme étant des doubles hybrides et constituent à ce jour le niveau le plus avancé dans le développement de fonctionnelles. En général, ce niveau de fonctionnelle devance la méthode MP2, mais le temps de calcul est équivalent.<sup>20, 86</sup>

### 2.2.5.6 Interactions de dispersion

Dans les vingt dernières années, beaucoup d'effort a été mis afin de mieux prédire les interactions de courte portée, c'est-à-dire les interactions de dispersion. En effet, même les fonctionnelles hybrides ont, en général, une lacune par rapport à ce type d'interaction.<sup>35</sup> Les interactions de dispersion sont particulièrement intéressantes puisqu'elles découlent directement de la corrélation électronique. Parmi les méthodes qui ont été mises en application, on retrouve les fonctions de dispersion de Grimme : D1<sup>87</sup>, D2<sup>88</sup> et D3<sup>89</sup>. À titre d'exemple, la contribution majeure de l'énergie de dispersion D3 ( $E_{D3}$ ) est donnée par l'équation **(87)**,

$$E_{D3} = - \sum_{A < B} \sum_n s_n \frac{C_n^{AB}}{R_{AB}^n} f_{amor,n}(R_{AB}) \quad (87)$$

où  $R_{AB}$  est la distance entre le noyau  $A$  et  $B$ ,  $s_n$  est un facteur d'ajustement qui permet d'assurer un comportement asymptotique des interactions de dispersion, et  $f_{amor}$  est un potentiel amorti qui dépend de distance entre les noyaux  $A$  et  $B$ . Les coefficients  $C_n^{AB}$  sont des paramètres empiriques d'ordre  $n$  propre à la paire de noyaux  $A$ - $B$ . La valeur de ces paramètres dépend de la fonctionnelle utilisée.<sup>89</sup>

## 2.3 Thermochimie

L'étude des phénomènes chimiques à grande échelle ne peut se limiter à l'étude de la structure électronique d'un seul atome ou d'une seule molécule. En effet, les réactions chimiques se produisent généralement dans un ensemble gigantesque de particules qui est de l'ordre du nombre d'avogadro.<sup>90-91</sup> Ces ensembles sont caractérisés par des grandeurs physiques

macroscopiques comme le volume (V), la température (T) et la pression (P). Ces fonctions d'état permettent de définir d'autres grandeurs physiques comme l'énergie interne (U), l'enthalpie (H), l'enthalpie libre (G), l'énergie libre de Helmholtz (A) et l'entropie (S). Ces grandeurs physiques nous permettent de rationaliser le concept d'échange d'énergie et de prédire la spontanéité des processus chimiques ou physiques.<sup>90-91</sup> Par exemple, dans le cadre de notre étude mécanistique, le calcul de la variation de l'enthalpie libre a été nécessaire pour pouvoir comparer la stabilité des différents intermédiaires associés aux mécanismes considérés. Dans cette section, nous ferons un survol des concepts et des approximations utilisés afin de pouvoir calculer ces grandeurs thermodynamiques de manière théorique.

### 2.3.1 Mécanique statistique

La mécanique statistique est le domaine de la physique qui permet de faire le lien entre le comportement de la matière à l'échelle atomique et celui à l'échelle macroscopique.<sup>10</sup> La fonction de partition Q est définie comme étant l'objet physique qui permet de retirer de l'information des systèmes macroscopiques à l'équilibre. On peut voir Q comme l'équivalent macroscopique de la fonction d'onde  $\Psi$ . La fonction de partition Q découle de la fonction de distribution de Boltzmann<sup>10</sup>, qui est représentée par l'équation **(88)**,

$$p_i = \frac{e^{\frac{-E_i}{k_B T}}}{\sum_i e^{\frac{-E_i}{k_B T}}} \quad (88)$$

où  $E_i$  représente l'énergie correspondant à un état  $i$  du système et  $k_B$  représente la constante de Boltzmann. La fonction de partition Q est définie par le terme au dénominateur. La distribution de Boltzmann joue un rôle central en chimie et en science en général. Elle permet de calculer la proportion de molécules ( $p_i$ ) qui se trouvent dans un état  $i$  à température donnée. De plus, cette distribution est représentative de la configuration du système qui possède le poids statistique le plus élevé. Il est possible de démontrer que cette configuration est largement dominante dans le cas d'un système caractérisé par un très grand nombre de molécules, ce qui est le cas pour 1 mol de particules par exemple.<sup>10</sup>

La fonction de partition est construite de manière à respecter des contraintes macroscopiques caractéristiques du système étudié.<sup>10</sup> Dans notre cas, nous nous intéressons à un système dont le nombre de particules (N) est constant et pour lequel la pression (P) et la température (T) sont constantes. Au sens de la mécanique statistique, un tel système est caractérisé par un ensemble (N,P,T) et la fonction de partition qui décrit cet ensemble est caractéristique de l'énergie libre de Gibbs (G), ou communément appelée enthalpie libre. Une stratégie pour obtenir G est de partir d'un ensemble (N,V,T), qui est caractéristique de l'énergie libre de Helmholtz (A), et de calculer l'enthalpie libre par construction.

Le critère de spontanéité pour tout processus physique est défini par une variation d'entropie totale positive ( $\Delta S_{\text{total}} > 0$ ). Ce critère se transpose au système sous la forme d'une variation de l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ), aussi appelé enthalpie libre, qui doit dans ce cas être négative ( $\Delta G < 0$ ).<sup>90-91</sup> L'enthalpie libre (G) d'un système peut être obtenue par construction selon l'équation **(89)**.

$$\begin{aligned}
 G &= H - TS \\
 &= U + pV - TS \\
 &= U_0 + U(T) + pV - TS
 \end{aligned}
 \tag{89}$$

où  $U_0$  correspond à l'énergie interne à  $T = 0$  K et  $U(T)$  correspond à la contribution thermique de l'énergie interne  $U$ .<sup>90-91</sup> L'expression pour  $U_0$  est donnée par l'équation **(90)**,

$$U_0 = \mathcal{E}_0 + \mathcal{E}_{ZPVE}
 \tag{90}$$

où  $\mathcal{E}_0$  représente l'énergie associée à minimum géométrie sur la surface d'énergie potentielle de la particule et  $\mathcal{E}_{ZPVE}$  correspond à l'énergie de vibration du point zéro (à  $T = 0$  K). En utilisant l'approximation de l'oscillateur harmonique quantique (QHOA) pour obtenir  $\mathcal{E}_{ZPVE}$ <sup>15</sup>, l'équation **(88)** peut être réécrite selon l'équation **(91)**,



$$U_0 \stackrel{\text{QHOA}}{\approx} \varepsilon_0 + \sum_1^{\text{modes}} \frac{1}{2} h\nu_i \quad (91)$$

où  $\nu_i$  correspond à la fréquence du mode de vibration  $i$  obtenue dans le cadre du QHOA. La forme générale de la fonction de partition associée à l'ensemble  $(N,V,T)$  est donnée par l'équation (92).

10

$$Q(N, V, T) = \sum_i e^{\frac{-E_i(N,V)}{k_B T}} \quad (92)$$

On peut démontrer qu'il est possible d'obtenir  $U(T)$  et  $S(T)$  en fonction de  $Q$  selon les équations (93) et (94) respectivement.<sup>10</sup>

$$U(T) = k_B T^2 \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_{N,V} \quad (93)$$

$$S(T) = k_B \ln Q + k_B T \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_{N,V} \quad (94)$$

Ces équations nous permettent de calculer  $G$  en les insérant dans l'équation (89). Cependant, il nous reste à obtenir l'expression explicite de la fonction de partition  $Q$ .

### 2.3.1.1 Fonction de partition moléculaire

L'expression de  $Q$  que nous avons utilisée a été construite à partir de deux conditions<sup>92</sup>:

1. Selon l'approximation du gaz parfait, c'est-à-dire qu'on suppose que les particules qui forment l'ensemble  $(N,V,T)$  agissent comme de petites sphères rigides qui entrent en collision de manière élastique.

2. Les ensembles étudiés sont considérés comme des substances pures et les particules qui les composent sont identiques et indistinguables.

La condition 1 est une approximation alors que la condition 2 est une contrainte réelle. Si nous étions capables de prendre une photo du système à un temps donné, nous pourrions observer que certaines particules se trouvent dans certains états. Par contre, si nous répétions le même exercice à un temps ultérieur, il nous serait impossible de dire si les états sont occupés par les mêmes particules qu'auparavant ou non. C'est en ce sens que les particules sont indistinguables. Le terme particule est utilisé au sens large, mais le même principe s'applique pour un ensemble de molécules identiques.<sup>92</sup>

En partant de l'équation (92) et en se basant sur les conditions 1 et 2, on obtient une fonction de partition donnée par l'équation (95)<sup>92</sup>,

$$\begin{aligned}
 Q(N, V, T) &= \frac{1}{N!} \sum_i e^{\frac{-[\epsilon_1(V) + \epsilon_2(V) + \dots + \epsilon_N(V)]_i}{k_B T}} \\
 &= \frac{1}{N!} \left[ \sum_j e^{\frac{-\epsilon_{j(1)}}{k_B T}} \right] \left[ \sum_j e^{\frac{-\epsilon_{j(2)}}{k_B T}} \right] \dots \left[ \sum_j e^{\frac{-\epsilon_{j(N)}}{k_B T}} \right] \\
 &= \frac{1}{N!} \left[ \sum_n^{\text{niveaux}} g_n e^{\frac{-\epsilon_n}{k_B T}} \right]^N \\
 &= \frac{[q(V, T)]^N}{N!}
 \end{aligned} \tag{95}$$

où  $q(V, T)$  représente la fonction de partition moléculaire,  $g_n$  est la dégénérescence associée à un état  $n$  et le facteur  $1/N!$  vient du fait que les molécules sont des particules indistinguables. Les énergies  $\epsilon_j$  correspondent aux différents états alors que les énergies  $\epsilon_n$  correspondent aux différents états non dégénérés. Les énergies  $\epsilon_n$  sont définies par la somme de toutes les contributions énergétiques d'une particule : énergie électronique, énergie de vibration, de

rotation et de translation. On peut donc exprimer  $q(V, T)$  en fonction de chaque contribution selon l'équation **(96)**.<sup>92</sup>

$$\begin{aligned}
 q(V, T) &= \sum_n^{\text{niveaux}} g_n e^{\frac{-[\epsilon_{elec} + \epsilon_{trans}(V) + \epsilon_{rot} + \epsilon_{vib}]_n}{k_B T}} \\
 &= \left[ \sum_i^{elec} g_i e^{\frac{-\epsilon_i}{k_B T}} \right] \left[ \sum_j^{trans} g_j e^{\frac{-\epsilon_j}{k_B T}} \right] \left[ \sum_l^{rot} g_l e^{\frac{-\epsilon_l}{k_B T}} \right] \left[ \sum_m^{vib} g_m e^{\frac{-\epsilon_m}{k_B T}} \right] \quad (96) \\
 &= q_{elec}(T) q_{trans}(V, T) q_{rot}(T) q_{vib}(T)
 \end{aligned}$$

L'équation **(93)** associée à  $U$  et l'équation **(94)** associée à  $S$  impliquent le logarithme naturel de  $Q$  ( $\ln Q$ ). En utilisant la forme de la fonction de partition moléculaire donnée par l'équation **(96)** et l'approximation de Stirling ( $\ln N! = N \ln N - N$ ), on arrive à une expression pour  $\ln Q$  qui est donnée par l'équation **(97)**.<sup>10</sup>

$$\begin{aligned}
 \ln[Q(N, V, T)] &= \ln \left\{ \frac{[q(V, T)]^N}{N!} \right\} \\
 &\approx \left\{ \ln[q_{elec}(T)] + \ln[q_{trans}(V, T)] + \ln[q_{rot}(T)] + \ln[q_{vib}(T)] \right\} \quad (97) \\
 &\quad -N \ln N + N
 \end{aligned}$$

### 2.3.1.2 Fonction de partition électronique

La fonction de partition électronique  $q_{elec}$  est donnée par l'équation **(98)**<sup>92</sup>,

$$\begin{aligned}q_{elec}(T) &= \sum_i^{elec} g_i e^{\frac{-\epsilon_i}{k_B T}} \\ &\approx g_0 e^{\frac{-E_0}{k_B T}} && \text{(98)} \\ &= g_0 \\ &= 2S + 1\end{aligned}$$

où sommation se fait sur tous les états électroniques, et  $g_0$  correspond à la dégénérescence associée à l'état fondamental,  $E_0$  correspond à l'énergie de l'état fondamental et  $S$  le moment angulaire de spin total de l'état fondamental. En général, les états excités sont considérés comme étant beaucoup trop hauts en énergie pour avoir un impact significatif sur la fonction de partition électronique.<sup>92</sup> Ceci explique pourquoi l'équation **(98)** utilise l'approximation où seulement l'énergie de l'état fondamental est considérée pour décrire  $q_{elec}$ . Ensuite, étant donné que  $E_0$  est déjà incluse dans  $U_0$ , cette valeur correspond à une énergie de 0 dans l'équation **(98)**. Il ne reste alors que la dégénérescence associée à l'état fondamental, ce qui correspond à sa multiplicité  $(2S + 1)$ .<sup>92</sup>

### 2.3.1.3 Fonction de partition de translation

La fonction de partition de translation  $q_{trans}$  est construite en se basant sur le modèle quantique de la particule dans une boîte cubique. Pour une boîte de grande dimension, disons de l'ordre de grandeur d'un ballon réactionnel, il est raisonnable de considérer un spectre d'énergie continu. La sommation sur les niveaux d'énergie se traduit alors en intégrale qui peut être résolue analytiquement. On obtient alors la forme de la fonction de partition de translation donnée par l'équation **(99)** où  $m$  représente la masse de la particule.<sup>92</sup>

$$q_{trans}(V, T) = \left( \frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} V \quad (99)$$

#### 2.3.1.4 Fonction de partition de rotation

La fonction de partition de rotation  $q_{rot}$  est obtenue en se basant sur le modèle du rotateur rigide quantique. La forme générale de  $q_{rot}$  est donnée par l'équation **(100)**<sup>92</sup>,

$$q_{rot}(T) = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_r} \left( \frac{T^3}{\Theta_{r,A} \Theta_{r,B} \Theta_{r,C}} \right)^{1/2} \quad (100)$$

où  $\sigma_r$  est représentatif du groupe de symétrie de la molécule et les températures de rotation  $\Theta_r$  sont définies selon l'équation **(101)**.

$$\Theta_{r,i} = \frac{\hbar^2}{2k_B I_i} ; i = A, B, C \quad (101)$$

Dans l'équation **(101)**,  $I_i$  est le moment d'inertie d'un des axes principaux A, B ou C. L'équation **(100)** est valide si on fixe l'énergie du niveau le plus bas égale à 0 et si on considère une température suffisamment grande, c'est-à-dire si  $q_{rot}(T) \gg 1$ .<sup>92</sup> Dans ce cas, tout comme pour la translation, la sommation sur les niveaux d'énergie se traduit en une intégrale. Cette intégrale se résout analytiquement en effectuant une généralisation classique du rotateur rigide, ce qui en général constitue une approximation très acceptable. L'approximation du spectre continu pour passer de la sommation vers l'intégrale n'est pas valable pour des températures de l'ordre de 10 K et/ou pour des molécules très légères.<sup>92</sup> Ceci n'est pas le cas des systèmes que nous avons étudiés, donc l'expression **(100)** est celle que nous avons utilisée.

### 2.3.1.5 Fonction de partition de vibration

Une manière pratique de représenter la fonction de partition de vibration  $q_{vib}$  est d'utiliser le produit des termes associés aux différents modes de vibration.<sup>92</sup> Cette représentation est donnée par l'équation **(102)**<sup>10</sup>,

$$\begin{aligned}
 q_{vib}(T) &= \sum_l^{vib} g_l e^{\frac{-\epsilon_l}{k_B T}} \\
 &= \sum_i e^{\frac{-[\epsilon_1 + \epsilon_2 + \dots + \epsilon_n]_i}{k_B T}} \\
 &= \left[ \sum_{j \text{ mode } 1} e^{\frac{-\epsilon_{j(1)}}{k_B T}} \right] \left[ \sum_{j \text{ mode } 2} e^{\frac{-\epsilon_{j(2)}}{k_B T}} \right] \dots \left[ \sum_{j \text{ mode } n} e^{\frac{-\epsilon_{j(n)}}{k_B T}} \right]
 \end{aligned} \tag{102}$$

où  $\epsilon_{j(k)}$  est l'énergie du niveau  $j$  associé au mode de vibration  $k$ , ainsi de suite jusqu'au mode de vibration  $n$  qui représente le nombre de modes de vibration de la molécule. En utilisant l'approximation de l'oscillateur harmonique quantique (QHOA) on obtient l'équation **(103)**. La forme de cette équation est obtenue en utilisant la convention selon laquelle l'énergie associée à la vibration de l'état fondamentale est mise à zéro pour chaque mode. Ce choix est justifié par le fait que l'énergie de vibration du point zéro ( $\mathcal{E}_{ZPVE}$ ) est déjà incluse dans  $U_0$ .

$$q_{mode\ k}(T) \stackrel{QHOA}{\approx} \sum_{j=0}^{\infty} e^{\frac{-j\Theta_{v,k}}{T}} \tag{103}$$

$$\Theta_{v,k} = \frac{h\nu_k}{k_B} \tag{104}$$

La température de vibration  $\Theta_{v,k}$  associée à un mode  $k$  est définie par l'équation **(104)**. La sommation dans l'équation **(103)** est une série géométrique qui converge vers l'équation **(105)**.

En combinant cette expression pour tous les modes, on obtient la fonction de partition de vibration qui est donnée par l'équation **(106)**.<sup>92</sup>

$$q_{mode\ k}(T) \stackrel{QHOA}{\approx} \frac{1}{1 - e^{-\Theta_{v,k}/T}} \quad (105)$$

$$q_{vib}(T) \stackrel{QHOA}{\approx} \prod_{j=1}^n \frac{1}{1 - e^{-\Theta_{v,k}/T}} \quad (106)$$

Les fonctions de partitions moléculaires pour chaque contribution à l'énergie nous donnent la forme explicite de Q. Nous pouvons finalement obtenir U(T) en insérant la forme explicite de Q dans l'équation **(93)** pour arriver à l'équation **(107)**.

$$\begin{aligned} U(T) &= Nk_B T^2 \left( \frac{\partial \ln q}{\partial T} \right) \\ &= R \left[ \frac{3}{2} T + T + \sum_{k=0}^n \left[ \Theta_{v,k} \left( \frac{1}{2} + \frac{\Theta_{v,k}/T}{e^{-\Theta_{v,k}/T} - 1} \right) \right] \right] \end{aligned} \quad (107)$$

$$\begin{aligned} S &= R \left[ \ln(q_{trans} q_{elec} q_{rot} q_{vib} e) + T \left( \frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_v \right] \\ &= R \left[ \ln \left[ \left( \frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{e^{5/2} V}{N} \right] + \ln \left[ \frac{\pi^{1/2} e^{3/2}}{\sigma_r} \left( \frac{T^3}{\Theta_{r,A} \Theta_{r,B} \Theta_{r,C}} \right)^{1/2} \right] \right. \\ &\quad \left. + \sum_{k=0}^n \left[ \frac{\Theta_{v,k}/T}{e^{-\Theta_{v,k}/T} - 1} - \ln(1 - e^{-\Theta_{v,k}/T}) \right] \right] \end{aligned} \quad (108)$$

Ensuite nous pouvons obtenir  $S$  en insérant la forme explicite de  $Q$  dans l'équation (94) pour arriver à l'équation (108). Finalement, les équations (107) et (108) ainsi que l'énergie du point zéro ( $U_0$ ) nous permettent d'obtenir l'enthalpie libre ( $G$ ) en utilisant l'équation (89).

## 2.4 Cinétique chimique

La spontanéité d'une réaction chimique dépend de la thermodynamique, mais son évolution dans le temps dépend de la cinétique chimique, c'est-à-dire la vitesse à laquelle les réactifs passent vers les produits.<sup>90, 93-94</sup> L'approche théorique concernant la cinétique chimique peut être séparée en deux cas particuliers<sup>94</sup> :

1. Modélisation en phase gaz

Seuls le ou les substrats sont représentés dans le processus réactionnel

2. Modélisation en solution

Inclusion des molécules de solvant dans le processus réactionnel

La représentation explicite des molécules de solvant est nécessaire lorsque celles-ci sont impliquées directement dans le processus réactionnel. Dans le cas d'une réaction investiguée en phase gaz, seul les réactifs sont représentés. L'ensemble des coordonnées relatives  $\{\mathbf{q}\}$ , ou communément appelées coordonnées internes, sont composées d'angles et de distances interatomiques. Ce type de coordonnées est souvent utilisé en remplacement des coordonnées cartésiennes  $\{\mathbf{R}\}$  qui ont été introduites à la section 2.2.1. Ces ensembles de coordonnées,  $\{\mathbf{q}\}$  ou  $\{\mathbf{R}\}$ , définissent « l'espace d'états ». Le nombre de dimensions de l'espace d'états représenté par  $\{\mathbf{q}\}$  pour une molécule polyatomique de  $M$  atomes est donné par le degré de liberté  $n$ .

$$n = 3M - 6 \quad (109)$$

### 2.4.1 Surface d'énergie potentielle

La relation entre l'espace d'états et l'énergie représente la surface d'énergie potentielle (PES). La définition mathématique de la PES est donnée par l'équation (110). Cette expression a été



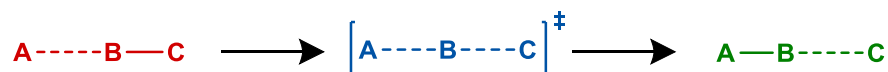
introduite à la section 2.2.1 en utilisant les coordonnées cartésiennes  $\{\mathbf{R}\}$ . Ici nous utilisons les coordonnées relatives  $\{\mathbf{q}\}$ .<sup>93</sup>

$$\mathcal{E}_{\text{PES}}\{\mathbf{q}\} = E_e\{\mathbf{q}\} + V_{\text{nn}}\{\mathbf{q}\} \quad (110)$$

Dans l'équation (110),  $E_e\{\mathbf{q}\}$  représente l'énergie électronique associée à la géométrie donnée par  $\{\mathbf{q}\}$  et  $V_{\text{nn}}\{\mathbf{q}\}$  représente l'énergie potentielle de répulsion entre les noyaux.

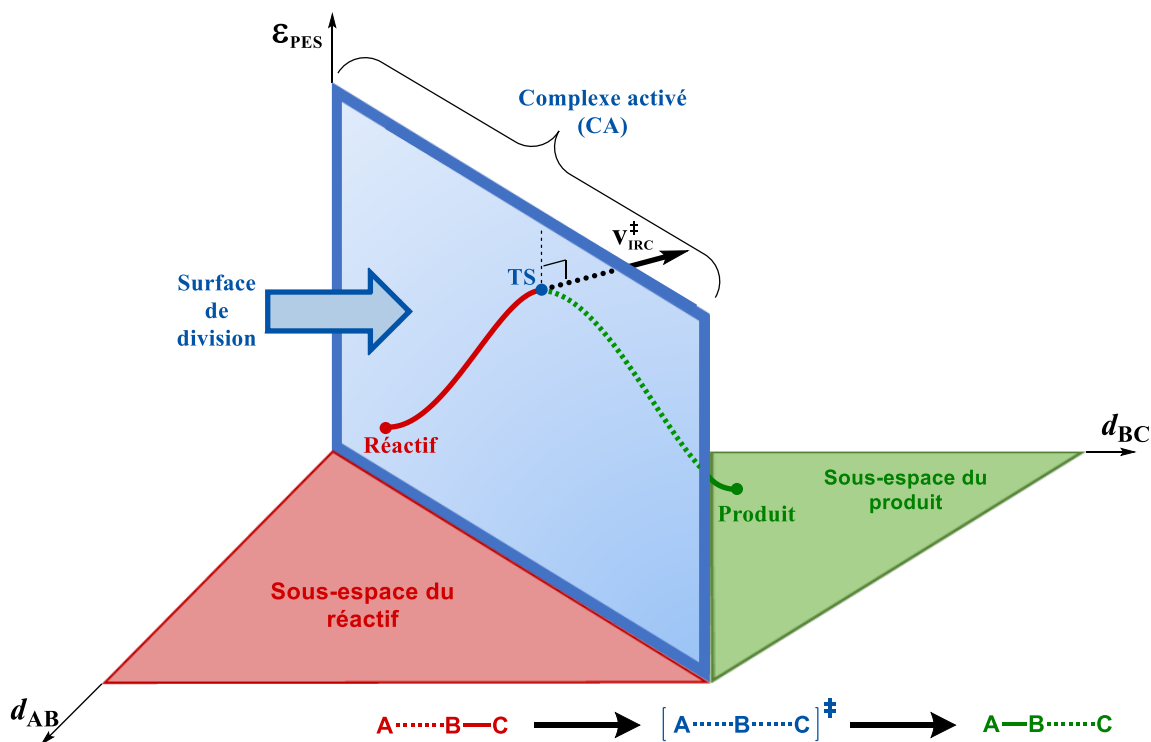
#### 2.4.1.1 Sous-espaces d'états

Selon l'IUPAC, une réaction chimique est définie comme étant un processus qui décrit l'interconversion d'espèces chimiques.<sup>95</sup> Autrement dit, il s'agit d'un processus de réorganisation atomique qui relie une région initiale de l'espace d'états, qui est caractérisée par les réactifs, à une région finale de l'espace d'état, qui est caractérisée par les produits. Prenons l'exemple simple d'une réaction de type  $S_N2$  modélisé en phase gaz (**Schéma 2.4**).



**Schéma 2.4** – Réaction de substitution nucléophile de type  $S_N2$ .

À des fins de simplification, nous supposerons que le réactif (en rouge) forme un complexe où l'électrophile (B) fait une interaction faible avec le nucléophile (A) et que le produit (en vert) forme un complexe où l'électrophile (B) fait une interaction faible avec le groupe partant (C). Le complexe en bleu représente l'état de transition (TS). Dans cet exemple, nous avons affaire à un système de 3 atomes. Dans ce cas, le nombre de degrés de liberté  $n$  est de 3 : la distance A-B ( $d_{AB}$ ) et la distance B-C ( $d_{BC}$ ) et l'angle ABC. Si nous supposons que l'attaque de A sur B et que le départ de C s'effectuent de manière colinéaire, le degré de liberté est réduit à 2 :  $d_{AB}$  et  $d_{BC}$ . En incluant la dimension associée à l'énergie ( $\mathcal{E}_{\text{PES}}$ ), la dimensionnalité de la PES est alors de 3. À la **Figure 2.3**, l'exemple de la réaction de type  $S_N2$  du **Schéma 2.4** a été utilisé afin de visualiser les différents sous-espaces d'états caractéristiques de cette réaction sur la PES.



**Figure 2.3** – Représentation des sous-espaces associés au réactif (rouge) et au produit (vert) qui sont séparés par la surface de division (bleu). Cette dernière représente le sous-espace de l'état de transition, aussi appelé le « complexe activé » de la réaction.

La région de l'espace d'états représentée en rouge représente le sous-espace du réactif. Le minimum se situant dans le sous-espace des réactifs correspond à la géométrie qui est représentative de cet ensemble. Pour une réaction modélisée en phase gaz, c'est à cette géométrie que l'on fait référence lorsque l'on fait allusion au « réactif ».<sup>94</sup>

La région de l'espace d'états représentée en vert représente le sous-espace du produit. Le minimum se situant dans le sous-espace du produit correspond à la géométrie qui est représentative de cet ensemble. Pour une réaction modélisée en phase gaz, c'est à cette géométrie que l'on fait référence lorsque l'on fait allusion au « produit ».<sup>94</sup>

Les sous-espaces du réactif et du produit sont séparés par une « surface de division » qui délimite le sous-espace associé à l'état de transition (TS) : le complexe activé (CA). La géométrie caractéristique du complexe activé est celle du TS dont les coordonnées sont définies par  $\{\mathbf{q}^\ddagger\}$ .<sup>94</sup>

La population d'un état faisant partie d'un sous-espace (réactif, produit ou TS) est donnée par la distribution de Boltzmann.<sup>10, 94</sup>

La différence entre la géométrie du TS et celle du réactif ou du produit vient du fait qu'il s'agit d'un point de selle, c'est-à-dire un maximum local par rapport à la coordonnée interne de réaction (IRC), mais un minimum local par rapport à toutes les autres dimensions de l'espace d'état. La coordonnée interne de réaction est spécifique au passage du réactif vers le produit ou d'un intermédiaire à un autre. Cette coordonnée est une fonction des coordonnées relatives et le vecteur ( $\mathbf{v}_{\text{IRC}}$ ) qui lui est associé est tangent au chemin réactionnel.

Le vecteur  $\mathbf{v}_{\text{IRC}}^\ddagger$  est défini par le vecteur  $\mathbf{v}_{\text{IRC}}$  aux coordonnées  $\{\mathbf{q}^\ddagger\}$ . Il s'agit d'un vecteur propre de la matrice Hessian  $\mathbf{H}$ , qui a pour éléments :

$$H_{ij}^{(k)} = \left. \frac{\partial^2 \mathcal{E}_{\text{PES}}}{\partial q_i \partial q_j} \right|_{q=q^{(k)}} \quad (111)$$

où l'indice ( $k$ ) indique les coordonnées associées à l'état  $k$  dans l'espace d'états. La valeur propre associée au vecteur  $\mathbf{v}_{\text{IRC}}^\ddagger$  est négative. Mathématiquement, cela signifie qu'il s'agit d'un maximum dans la direction donnée par le vecteur  $\mathbf{v}_{\text{IRC}}^\ddagger$ . Cependant,  $\mathbf{v}_{\text{IRC}}^\ddagger$  doit être le seul état propre de la Hessian qui possède une valeur propre négative. Dans le cas contraire, cela voudrait dire que l'état associé à  $\{\mathbf{q}^\ddagger\}$  serait un état de transition d'ordre supérieur.

Une seconde condition est nécessaire pour caractériser la géométrie du TS : la norme du gradient  $\mathbf{g}$  au point représenté par  $\{\mathbf{q}^\ddagger\}$  doit être nulle,

$$\mathbf{g}\{\mathbf{q}^\ddagger\} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{E}_{PES}}{\partial q_1} \\ \frac{\partial \mathcal{E}_{PES}}{\partial q_2} \end{pmatrix}_{q=q^\ddagger} = 0 \quad (112)$$

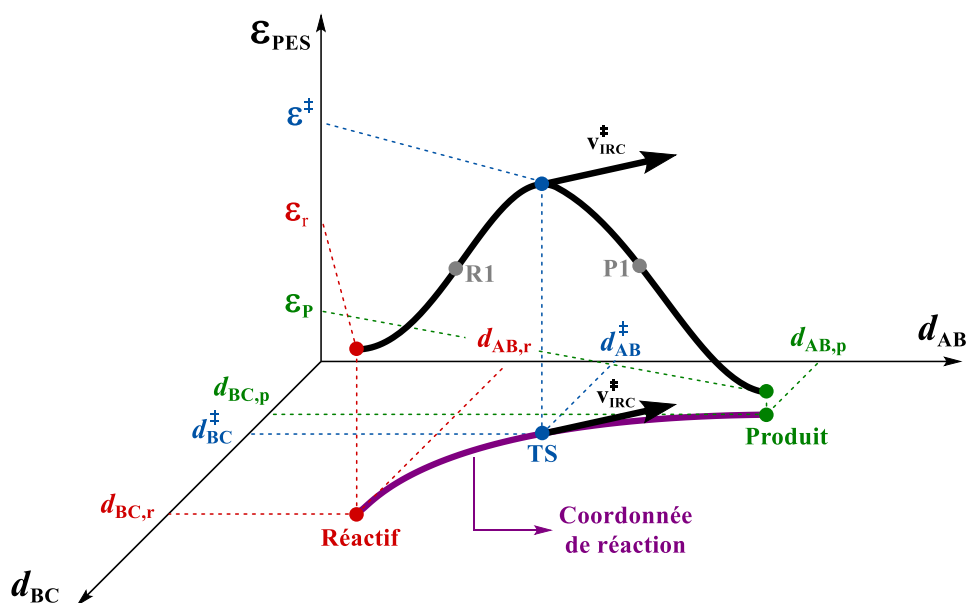
où cette condition a été écrite par rapport au cas de la réaction  $S_N2$ , c'est-à-dire que  $q_1$  et  $q_2$  correspondent à  $d_{AB}$  et  $d_{BC}$  respectivement. Pour une modélisation en phase gaz, la surface de division est positionnée de manière à ce qu'elle passe par le point associé aux coordonnées  $\{\mathbf{q}^\ddagger\}$  et de manière orthogonale au vecteur  $\mathbf{v}_{IRC}^\ddagger$ . Par conséquent, les degrés de liberté caractéristiques du complexe activé excluent le degré de liberté associé à la coordonnée de réaction.

L'emplacement de la surface de division de même que les coordonnées de réaction ne sont pas triviaux dans le cas d'une réaction modélisée en solution. En effet, le grand nombre d'atomes provenant des molécules de solvant implique une PES de dimensionnalité énorme, et par conséquent, plusieurs minima associés au réactif, au TS et au produit. Dans ce cas, plusieurs surfaces de division peuvent être considérées. Par conséquent, le traitement théorique pour obtenir de l'information sur la cinétique de la réaction nécessite une approche différente. Cette approche implique habituellement l'utilisation de la dynamique moléculaire<sup>93</sup>, qui est très coûteuse en temps de calcul comparé à une étude théorique effectuée en phase gaz. Cette approche n'a pas été utilisée dans le cadre de notre étude mécanistique, et par conséquent celle-ci ne sera pas abordée ici. En effet, il est pertinent de modéliser une réaction en solution si nous avons une bonne raison de penser que la réorganisation du solvant joue un rôle central dans le mécanisme de réaction.<sup>93, 96-97</sup> Dans le cas de la réaction à l'étude, nous considérons que le solvant joue le rôle de spectateur et que celui-ci agit uniquement en tant que milieu diélectrique. La modélisation du solvant sera le sujet du sous-chapitre 2.5 : *Environnement chimique*.

## 2.4.2 Chemin réactionnel

Maintenant que les différents éléments qui composent la PES ont été bien définis, nous pouvons aborder le concept du chemin réactionnel. Pour ce faire, nous poursuivrons avec notre exemple

de la réaction  $S_N2$  du **Schéma 2.4**. Le chemin réactionnel associé à cette réaction est représenté sur la PES de la **Figure 2.4**. Le TS est représenté par le point bleu et le vecteur associé aux coordonnées de réaction à ce point est représenté par le vecteur  $\mathbf{v}_{IRC}^\ddagger$  en noir. Les coordonnées des réactifs (r) sont représentées en rouge, celles du TS ( $\ddagger$ ) en bleu et celles du produit (p) en vert. Chaque état possède une énergie qui est représentée sur l'axe  $\mathcal{E}_{PES}$ .



**Figure 2.4** – Chemin réactionnel tracé sur la PES associée à la réaction de type  $S_N2$ .

Le chemin réactionnel est représenté par le trajet en noir et la coordonnée de réaction interne est représentée par la projection de ce trajet sur l'espace d'états (courbe violette). Il s'agit du chemin d'énergie minimal qui relie le réactif au produit. Celui-ci est obtenu en partant de l'état de transition et en suivant la descente la plus abrupte dans deux directions différentes.<sup>94</sup> Le chemin allant dans une direction mène au réactif en passant par le point R1 et l'autre direction mène au produit en passant par le point P1. Gonzalez et Schlegel ont développé une méthode permettant de tracer le chemin réactionnel en se basant sur l'inclusion des masses des atomes et des équations du mouvement, ce qui permet d'obtenir la direction de l'accélération instantanée pour un point donné sur la PES.<sup>98</sup>

En pratique, il se peut que le résultat obtenu pour un chemin réactionnel indique que le réactif et/ou le produit qui relie le TS soient totalement différents de la géométrie associée à la réaction étudiée. Dans ce cas, cela signifie soit que l'état de transition obtenu n'est pas le bon et que l'on doit continuer à explorer la PES ou soit qu'un intermédiaire existe entre le réactif et le produit.<sup>93-94</sup>

### 2.4.3 Profil énergétique

La PES est un objet physique essentiel pour comprendre les fondements derrière les théories qui nous permettent d'étudier la cinétique chimique.<sup>93-94</sup> En général, la PES comporte une dimensionnalité et une quantité d'informations trop grandes pour être représenté graphiquement. Cependant, il est possible d'extraire de la PES toute l'information pertinente concernant le mécanisme réactionnel proposé et de la condenser dans un diagramme simplifié. L'idée est de représenter l'enthalpie libre (G) représentative de chaque sous-ensemble qui constitue la région de la PES associée au mécanisme proposé en fonction de l'avancement de la réaction. Pour ce faire, on doit utiliser les relations de la mécanique statistique vu au sous-chapitre 2.3 pour relier  $\mathcal{E}_{PES}$  à G. On peut démontrer que l'enthalpie libre d'un sous-ensemble I ( $G_I$ ) est reliée à la fonction de partition ( $Q_I$ ) par l'équation (113),

$$G_I = U_{0,I} + pV_I - k_B T \ln Q_I \quad (113)$$

où  $U_{0,I}$  est définie selon l'équation (114).

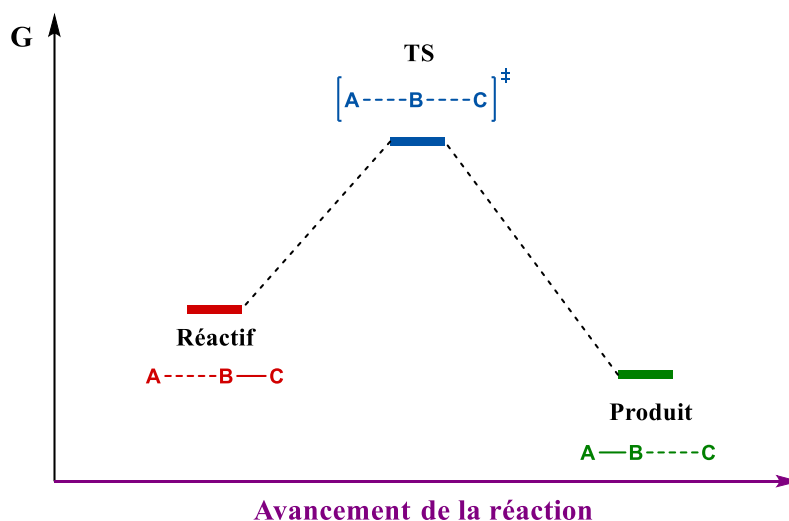
$$U_{0,I} = \mathcal{E}_{0,I} + \mathcal{E}_{ZPVE,I} \quad (114)$$

Dans l'équation (114),  $\mathcal{E}_{0,I}$  correspond à l'énergie potentielle de l'état représentatif du sous-ensemble I et  $\mathcal{E}_{ZPVE,I}$  correspond à l'énergie de vibration du point zéro associé à cet état. Une dernière subtilité de l'équation (113) se trouve aussi dans la forme explicite de  $Q_I$  dont le domaine est défini par l'espace d'états du sous-ensemble I :

$$Q_I = \int_{I\{\mathbf{q}\}} e^{\frac{-\varepsilon_{PES}(\mathbf{q})}{k_B T}} d\{\mathbf{q}\} \quad (115)$$

$$I\{\mathbf{q}\} = \begin{cases} R & \text{si } \mathbf{q} \in \text{sous-ensemble des réactifs} \\ TS & \text{si } \mathbf{q} \in \text{complexe activé} \\ P & \text{si } \mathbf{q} \in \text{sous-ensemble des produits} \end{cases}$$

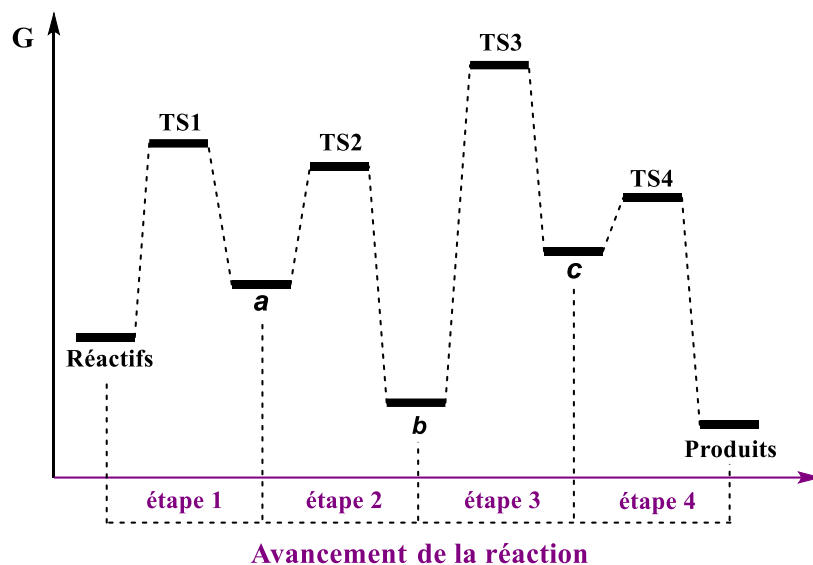
Ce calcul nous permet d'obtenir un graphique en deux dimensions que l'on nommera le « profil énergétique de la réaction ». Ce graphique comprend l'axe des abscisses, qui est un axe discrétisé par les différents minima et maxima de la réaction : réactifs, intermédiaires, TS et produits. Finalement, l'axe des ordonnées donne l'enthalpie libre. Par exemple, à la **Figure 2.5**, nous avons transposé l'information de la PES de la réaction  $S_N2$  dans le profil énergétique qui lui est associé.



**Figure 2.5** – Profil énergétique de la réaction de type  $S_N2$ .

Le profil énergétique offre la possibilité de représenter de manière simple des mécanismes réactionnels composés de plusieurs intermédiaires et états de transition. Par exemple, à la **Figure 2.6** nous avons représenté un exemple de profil énergétique pour un mécanisme multi-étapes. Les différentes étapes (zones en pointillé) sont initialement décrites par une coordonnée de

réaction qui lui est propre et qui sont reliées entre elles par leurs intermédiaires communs : *a*, *b* et *c*.<sup>93-94</sup>



**Figure 2.6** – Profil énergétique d'un mécanisme comportant plusieurs étapes élémentaires successives.

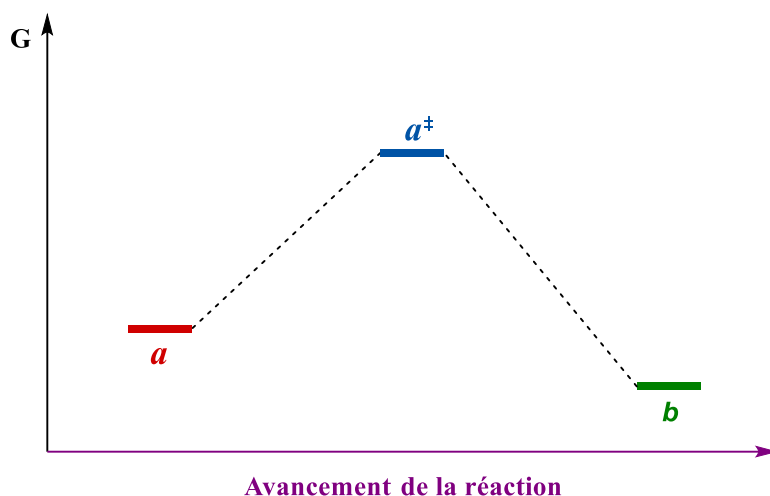
Pour une réaction donnée, une étude cinétique théorique quantitative nécessite l'élaboration d'un modèle permettant de faire le lien entre la représentation des différents états du profil énergétique et la vitesse de réaction. La théorie de l'état de transition (TST) permet de faire cette connexion.<sup>94</sup>

#### 2.4.4 Théorie de l'état de transition

Depuis son élaboration en 1935, la TST a subi plusieurs modifications et améliorations afin de pouvoir être plus précise et de manière à aller au-delà des limitations imposées par le modèle conventionnel.<sup>94</sup> Ici, nous nous contenterons de faire un survol de théorie de l'état de transition conventionnelle (CTST), ce qui correspond au niveau de théorie qui a été utilisée dans notre étude mécanistique. Afin de décrire l'essence de la CTST, nous utiliserons la démarche simple proposée par Cramer<sup>93</sup>, qui est similaire à celle proposée par Laidler<sup>94</sup>, mais une dérivation plus rigoureuse peut être retrouvée ailleurs<sup>99</sup>.



Nous allons considérer une réaction caractérisée par une seule étape élémentaire, soit la transformation d'un réactif  $a$  vers un produit  $b$ , qui est représenté par le profil énergétique de la **Figure 2.7**.



**Figure 2.7** – Profil énergétique d'une transformation élémentaire partant du réactif  $a$  vers le produit  $b$  en passant par l'état de transition  $a^\ddagger$ .

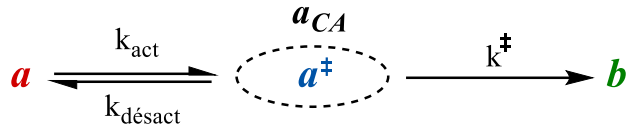
La loi de vitesse pour une telle réaction est donnée par l'équation **(116)**<sup>94</sup>,

$$v = k[a] \tag{116}$$

où  $v$  représente la vitesse en mol/L par unité de temps,  $k$  représente la constante de vitesse de la réaction et  $[a]$  la concentration de l'espèce  $a$ . La CTST est basée sur quatre suppositions<sup>94</sup>:

1. Le sous-espace du réactif et le complexe activé forment deux ensembles d'états distincts qui sont représentatifs de la distribution de Boltzmann.
2. Le complexe activé forme un équilibre avec le sous-espace du réactif.
3. Lorsqu'une molécule du sous-espace du réactif passe la surface de division, celle-ci forme le produit de manière irréversible.
4. Les effets quantiques sont négligés.

La séquence d'équations chimiques du **Schéma 2.5** résume les suppositions 1 à 3 en se basant sur l'exemple de la **Figure 2.7**



**Schéma 2.5** – Séquence d'équations chimiques associées à une étape élémentaire dans le cadre de la théorie de l'état de transition.

Dans le **Schéma 2.5**,  $k_{\text{act}}$  représente la constante de vitesse associée à la formation du complexe activé ( $a_{CA}$ ), alors que  $k_{\text{désact}}$  représente la constante de vitesse associée à la désactivation du complexe activé (retour vers le sous-espace du réactif). Finalement, la constante de vitesse  $k^{\ddagger}$  est associée à la formation du produit  $b$  à partir du complexe activé. Dans ce cas, il est possible de trouver une équation pour la constante de vitesse  $k$  qui dépendra de quantités qui peuvent être calculées. Selon les suppositions de la CTST présentée plus tôt, l'expression pour  $k$  peut être obtenue en partant de l'égalité suivante<sup>93</sup> :

$$k[a] = k^{\ddagger}[a^{\ddagger}] \quad (117)$$

On peut ensuite réécrire l'équation **(117)** en utilisant la constante d'équilibre associée à  $a^{\ddagger}$  et  $a$ .

$$\begin{aligned}
 \frac{k}{k^{\ddagger}} &= \frac{[a^{\ddagger}]}{[a]} \\
 &= K^{\ddagger}
 \end{aligned} \quad (118)$$

La constante d'équilibre peut aussi s'écrire en fonction de la variation de l'enthalpie libre entre  $a^{\ddagger}$  et  $a$  selon l'équation **(119)**.<sup>94</sup>

$$K^\ddagger = e^{-\left(\frac{G_{a^\ddagger} - G_a}{k_B T}\right)} \quad (119)$$

En utilisant la relation entre la fonction de partition  $Q$  et  $G$  donnée par l'équation (113) on peut réécrire l'équation (119) pour obtenir l'équation (120).

$$K^\ddagger \cong \frac{Q_{a^\ddagger}}{Q_a} e^{-\left(\frac{U_{0,a^\ddagger} - U_{0,a}}{k_B T}\right)} \quad (120)$$

Dans l'équation (120), le symbole approximatif vient du fait que  $pV_{a^\ddagger} \cong pV_a$ . En combinant l'équation (118) à l'équation (120), l'expression de la constante de vitesse  $k$  peut alors être reformulée pour obtenir l'équation (121).<sup>93</sup>

$$k = k^\ddagger \frac{Q_{a^\ddagger}}{Q_a} e^{-\left(\frac{U_{0,a^\ddagger} - U_{0,a}}{k_B T}\right)} \quad (121)$$

On extrait ensuite de  $Q_{a^\ddagger}$  le mode vibration associé aux coordonnées de réaction. Nous faisons ainsi apparaître la fonction de partition du complexe activé  $Q_{CA}$ . Rappelons que le complexe activé est un sous-espace qui exclu le degré de liberté associé à la coordonnée de réaction.<sup>93</sup> Suite à un réarrangement mathématique, on obtient l'équation (122),

$$k = \frac{k^\ddagger k_B T}{h \nu^\ddagger} \frac{Q_{CA}}{Q_a} e^{-\left(\frac{U_{0,a^\ddagger} - U_{0,a}}{k_B T}\right)} \quad (122)$$

Dans l'équation (122),  $\nu^\ddagger$  doit être interprété comme étant à la fréquence à laquelle le réactif  $a$  se réarrange pour former le complexe activé. Autrement dit,  $\nu^\ddagger = k^\ddagger$ .<sup>93</sup> Une autre façon d'interpréter cette égalité est que le passage du réactif vers le produit correspond à un passage irréversible. À l'échelle microscopique, cela signifie que si on regarde les trajectoires de dynamique moléculaire, deux événements consécutifs (aller/retour) où le système passe à travers

la surface de division seront séparés par de longs intervalles de temps, qui sont de l'ordre du temps de réaction. Par conséquent, selon la CTST, les trajectoires qui oscillent de part et d'autre de la surface de division avant d'arriver au produit ou au réactif sont interdites.<sup>93-94</sup>

Selon ce raisonnement, l'équation **(122)** se simplifie pour arriver à l'équation **(123)**, qui représente la forme canonique de la CTST pour une réaction élémentaire unimoléculaire.<sup>93-94</sup>

$$k = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{CA}}{Q_a} e^{-\left(\frac{U_{0,a^\ddagger} - U_{0,a}}{k_B T}\right)} \quad (123)$$

De manière générale, pour une réaction polymoléculaire on obtient l'équation **(124)**<sup>93-94</sup>,

$$k = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{CA}}{Q_R} \frac{Q_R^0}{Q_{CA}^0} e^{-\left(\frac{U_{0,\ddagger} - U_{0,R}}{k_B T}\right)} \quad (124)$$

où  $U_{0,R}$  représente la somme des énergies internes de tous les réactifs **(125)** et  $Q_R$  regroupe la fonction de partition de tous les réactifs **(126)**. Le terme  $Q_R^0$  regroupe l'état standard de tous les réactifs **(127)** dont l'unité correspond à celle du volume retrouvé dans la fonction de partition de translation. Il en est de même pour le terme  $Q_{CA}^0$ , excepté que celui-ci représente l'état standard pour le complexe activé.<sup>93</sup>

$$U_{0,R} = \sum_{i=1}^{\text{réactifs}} U_{0,i} \quad (125)$$

$$Q_R = \prod_{i=1}^{\text{réactifs}} Q_i \quad (126)$$

$$Q_R^0 = \prod_{i=1}^{\text{réactifs}} Q_i^0 \quad (127)$$

La forme finale de l'équation de la CTST est souvent représentée par l'équation **(128)**. Celle-ci est obtenue à partir de l'équation **(124)** en insérant les fonctions de partition et les états standards dans l'exponentiel pour faire apparaître l'enthalpie libre standard d'activation (ELSA) ( $\Delta G^{0\ddagger}$ ).<sup>93-94</sup> Concernant le ELSA, une définition plus rigoureuse sera donnée à la section suivante.

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\left(\frac{\Delta G^{0\ddagger}}{k_B T}\right)} \quad (128)$$

Écrite sous cette forme, l'équation **(128)** porte le nom de l'équation d'Eyring-Polanyi, qui est obtenue dans l'approximation de « *no recrossing* », ce qui dans la formule d'Eyring veut dire que le facteur de transmission vaut 1.<sup>94</sup>

## 2.4.5 Application de la TST

### 2.4.5.1 Temps de demi-vie

Dans le cas d'une réaction unimoléculaire, le temps de demi-vie ( $\tau_{1/2}$ ) est exprimé en fonction de  $k$  selon l'équation **(129)**.<sup>93</sup>

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (129)$$

Finalement, en combinant l'équation **(128)** avec l'équation **(129)** on obtient l'équation **(130)**, qui donne la relation entre le temps de demi-vie et  $\Delta G^{0\ddagger}$ .

$$\tau_{1/2} = \frac{h \ln 2}{k_B T} e^{\left(\frac{\Delta G^{0\ddagger}}{k_B T}\right)} \quad (130)$$

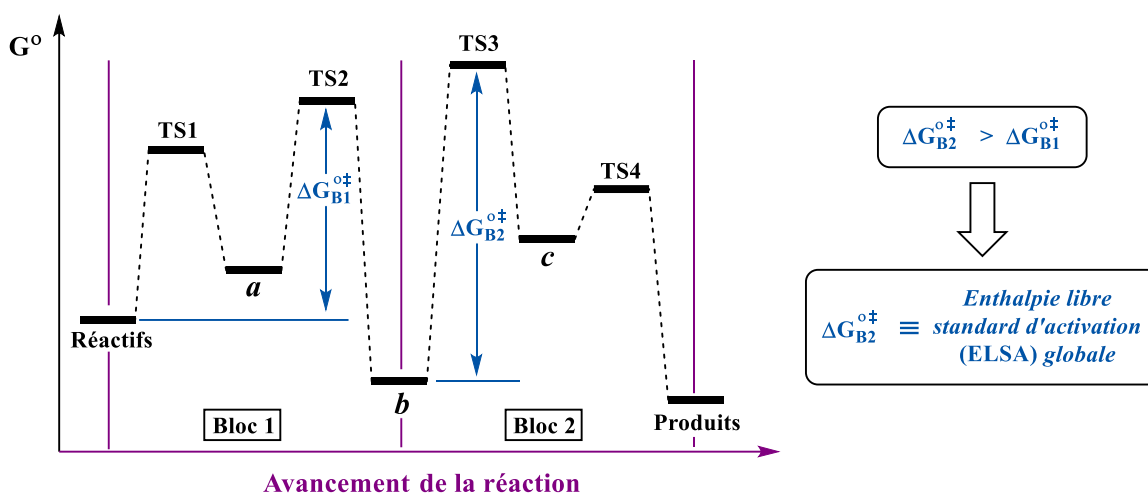
L'équation (130) a joué un rôle central dans l'étude mécanistique de la réaction macro-CGS. En effet, puisque pour cette réaction les conditions réactionnelles et le temps de réaction sont connus, il est possible d'obtenir l'ordre de grandeur associée au  $\Delta G^{0\ddagger}$ . La réaction en question s'effectue en 5 minutes à pression atmosphérique et à une température de 298 K.<sup>100-101</sup> En posant  $\tau_{1/2} \approx 5$  min, on obtient que  $\Delta G^{0\ddagger} \approx 21$  kcal/mol. Cette valeur a servi de ligne directrice dans la recherche du mécanisme.

#### 2.4.5.2 Détermination d'un mécanisme

À la **Figure 2.5** nous avons représenté le profil énergétique pour un mécanisme associé à une réaction de substitution nucléophile de type  $S_N2$ . Toutefois, il n'y a pas qu'un seul mécanisme possible associé à une telle réaction. En effet, il est connu qu'une réaction de substitution nucléophile peut aussi procéder via un mécanisme de type  $S_N1$ .<sup>102</sup>

Pour une réaction donnée, le mécanisme le plus probable est celui qui possède la ELSA ( $\Delta G^{0\ddagger}$ ) le plus bas. Ce qui signifie que, pour chaque mécanisme, il faut calculer l'enthalpie libre standard de tous les états caractéristiques du chemin réactionnel : réactifs, intermédiaires, TS et produits. Ensuite, il faut déterminer le ELSA sur le diagramme d'énergie libre de chaque mécanisme. Dans le cas d'un mécanisme composé de plusieurs étapes élémentaires, il sera peut-être nécessaire de séparer le mécanisme en blocs, où chaque bloc possède une ELSA qui lui est associée.<sup>94, 103</sup>

Par exemple, le mécanisme multi-étapes représenté à la **Figure 2.8** est divisé en deux blocs. Le premier bloc débute aux réactifs et doit se terminer au premier intermédiaire qui possède une enthalpie libre plus faible que celle du point de départ (pour le bloc 1 le point de départ correspond au trait étiqueté « Réactifs »).<sup>94, 103</sup> Dans le cas du mécanisme de la **Figure 2.8**, le bloc 1 se termine à l'intermédiaire *b*. Suivant cette logique, le deuxième bloc débute à l'intermédiaire *b* et se termine aux produits. Le ELSA de chaque bloc est déterminé selon l'équation (131).



**Figure 2.8** – Mécanisme multi-étapes séparé en deux blocs : Bloc 1 et Bloc 2, avec leur ELSA respectives :  $\Delta G_{B1}^{o‡}$  et  $\Delta G_{B2}^{o‡}$ .

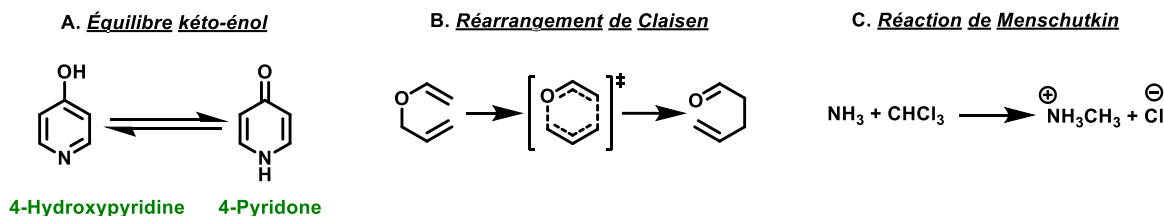
$$\text{ELSA}_{\text{Bloc } i} = \Delta G_{B_i}^{o‡} = G_{\text{max} \rightarrow B_i}^{o‡} - G_{\text{min} \rightarrow B_i}^o \quad (131)$$

Dans l'équation **(131)**,  $G_{\text{max} \rightarrow B_i}^{o‡}$  représente l'enthalpie libre standard associée à l'état de transition le plus haut du bloc  $i$  et  $G_{\text{min} \rightarrow B_i}^o$  est l'enthalpie libre standard associée au point initial de ce même bloc. Le bloc possédant la ELSA la plus élevée représente la  $\text{ELSA}_{\text{globale}}$ . C'est cette valeur qui dictera la cinétique de la réaction.<sup>94, 103</sup> Bien sûr, cette information est valable uniquement dans le cas où le mécanisme proposé est le bon.

## 2.5 Environnement chimique

En général, les réactions chimiques s'effectuent en phase condensée. Ainsi, pour qu'une étude théorique soit rigoureuse, il est nécessaire d'être en mesure de modéliser l'effet de l'environnement chimique sur les molécules. Notre capacité à modéliser les effets de solvations aura un impact sur les prédictions effectuées par rapport propriétés chimiques étudiées. Par exemple, cela peut faire la différence entre le fait prédire un mécanisme réactionnel plutôt qu'un autre ou de prédire correctement le sens d'un équilibre chimique. D'un point de vue théorique,

cela signifie que l'environnement chimique modifie la surface d'énergie potentielle (PES) d'un système chimique.<sup>104</sup>



**Figure 2.9** – Systèmes chimiques fortement influencés par la solvation : A. Équilibre kéto-énol du 4-hydroxypyridine<sup>105</sup>, B. réarrangement de Claisen de l'éther allyle vinylique<sup>106</sup>, C. Réaction de Menshutkin<sup>107</sup>.

Parmi les exemples connus d'équilibres et de réactions chimiques pour lesquelles la solvation a un impact important, on peut mentionner en premier lieu l'équilibre kéto-énol de la 4-pyridone<sup>105</sup> (**Figure 2.9-A**) qui varie en fonction de la nature du solvant. Un deuxième exemple concerne le réarrangement de Claisen de l'éther allyle vinylique<sup>106</sup> (**Figure 2.9-B**), où la géométrie de l'état de transition et la barrière d'activation varie en fonction du solvant. Mentionnons finalement la réaction de Menshutkin<sup>107</sup> (**Figure 2.9-C**), qui est endergonique en phase gaz, mais exergonique en phase aqueuse.

Ces exemples expérimentaux démontrent l'importance de considérer l'effet du solvant dans l'étude des phénomènes chimiques en phase liquide. Cependant, un des grands défis de la chimie théorique est de modéliser les effets de solvation.

### 2.5.1 Modèle de solvant explicite

La manière la plus directe de modéliser l'environnement chimique d'une molécule en solution serait d'effectuer un calcul de structure électronique en incluant des molécules de solvant de manière explicite. Toutefois, il serait nécessaire d'impliquer un grand nombre de molécules de solvant afin de pouvoir prendre en compte l'effet du solvant au niveau des différentes sphères de solvation. Le nombre de molécules de solvant utilisé devrait être représentatif de la concentration réelle. Ensuite, cet échantillon modèle (molécules de solvant + solutés) devrait être répété de manière périodique.<sup>104</sup> Comme nous l'avons dans la section 2.3, ce type de



représentation implique un nombre gigantesque de degrés de liberté et donc un grand nombre de minima sur la PES. Un calcul rigoureux impliquerait la nécessité de générer tous ces minima et de les visiter en respectant la distribution de Boltzmann. En théorie, ce type de calcul peut être effectué à l'aide des méthodes de Monte Carlo<sup>108</sup> ou de dynamique moléculaire<sup>109</sup>, mais le coût de calcul est proportionnel à la longueur de la trajectoire (de l'ordre de 100 ps) divisée par le temps d'intégration (d'habitude 1 fs et moins), donc un facteur d'au moins  $10^5$ .<sup>110</sup> Ce type de calcul peut être mis en application avec un temps de calcul raisonnable, mais seulement en utilisant des méthodes de calcul de structure électronique moins précises.

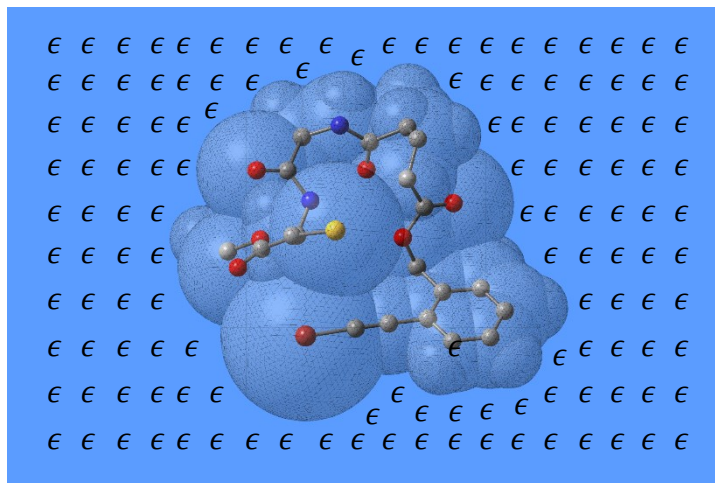
Une première stratégie, souvent utilisée pour ce type de calcul, est de traiter les majorités des molécules de solvant en utilisant la mécanique moléculaire et d'utiliser une méthode de calculs de structure électronique plus sophistiquée comme la DFT pour le traiter le substrat et les molécules de solvant à proximité.<sup>109</sup> La mécanique moléculaire traite les molécules de manière classique en utilisant un modèle de champs de force pour décrire l'interaction entre les molécules.<sup>111</sup>

Les modèles de solvant implicites sont avantageux pour étudier des phénomènes qui nécessitent une représentation moléculaire de l'environnement chimique. Par exemple, si le solvant est impliqué dans des interactions spécifiques comme les mécanismes enzymatiques<sup>97</sup> ou si la réorganisation du solvant joue un rôle central lors de phénomène chimique comme dans le cas des réactions acide/base<sup>96</sup>.

### **2.5.2 Modèle de solvant implicite**

Une approche alternative à la représentation explicite du solvant est d'inclure l'effet de l'environnement chimique dans l'équation de Schrödinger, mais sans utiliser une représentation explicite des molécules de solvant. Conceptuellement, il s'agit d'imaginer le solvant comme étant un milieu fictif homogène isotrope diélectrique : un continuum diélectrique.<sup>104, 112</sup> Le problème se résume à imaginer que l'on insère le substrat dans ce système fictif, ce qui causera une polarisation du milieu diélectrique et de la densité de charge du soluté. C'est ce que l'on appelle le champ de réaction.<sup>104, 112</sup> Celui-ci est engendré par un potentiel électrique qui est défini par la

différence entre le potentiel électrique totale et le potentiel électrique généré par le soluté en phase gaz.



**Figure 2.10** – Précurseur linéaire modélisé dans un continuum diélectrique.

Le champ de réaction cause une réorganisation de la densité électronique et de la géométrie du soluté de manière à obtenir un nouveau minimum énergétique.<sup>104, 112</sup> À titre d'exemple, à la **Figure 2.10** nous avons représenté le précurseur linéaire utilisé dans la réaction CGS qui a été modélisé un utilisant un modèle de solvant implicite. Dans cette représentation, on retrouve le précurseur linéaire à l'intérieure de la cavité qui simule la frontière soluté/solvant, ainsi que son environnement qui est modélisé par le continuum diélectrique et  $\epsilon$  qui représente la constante diélectrique du solvant.

Les effets qui doivent être pris en compte lors du processus de solvatation sont les suivants<sup>104, 112</sup> :

- Formation de la cavité dans laquelle se trouvera le soluté
- Réorganisation des molécules de solvants
- Interaction électrostatique attractive solvant/soluté
- Effets de dispersion solvant/soluté

La formation de la cavité réduit l'entropie du solvant et cause un bris des interactions entre des molécules de solvant, ce qui en fait un phénomène toujours endergonique. Ensuite, la présence d'un soluté causera une réorganisation du réseau de molécules de solvant à la frontière de la cage de solvation. Troisièmement, l'énergie associée à l'interaction électrostatique solvant/substrat est soit négative (effet attractif stabilisant) ou nulle dans le cas d'un substrat neutre sans moment dipolaire. Finalement, la présence de solvant autour du substrat engendrera des interactions de dispersion. Ces interactions sont habituellement traitées séparément dû à leur comportement quantique.<sup>113</sup> En considérant tous les effets de solvation décrits ci-haut, l'énergie de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}^0$  est alors donné par l'équation **(132)**,

$$\Delta G_{\text{solv}}^0 = \Delta G_{\text{PEN}} + \Delta G_{\text{CDS}} + \Delta G_{\text{conc}}^0 \quad \text{(132)}$$

où  $\Delta G_{\text{PEN}}$  représente l'énergie de stabilisation causée par la polarisation (P) électronique (E) et nucléaire (N), et  $\Delta G_{\text{CDS}}$  représente l'énergie associée à la formation de la cavité (C), des effets de dispersion (D) et de la réorganisation du solvant (S). Le terme  $\Delta G_{\text{conc}}^0$  représente la correction énergétique associée au passage de l'état standard en phase gaz qui est de 1 mol à une pression de 1 atm vers l'état standard en phase liquide qui est de 1 mol/L pour un soluté, ce qui donne 1.89 kcal/mol.<sup>104, 112</sup> Cette correction se résume à un changement d'entropie qui est dû au changement du volume entre l'état gaz et l'état liquide.

Différentes méthodes ont été développées afin d'inclure les effets de cavitation, de dispersion et de réorganisation du solvant.<sup>114</sup> Bien que ces effets soient non négligeables si on veut bien décrire le phénomène de solvation, la contribution la plus importante à l'énergie de solvation reste celle associée au terme électrostatique  $\Delta G_{\text{PEN}}$ .<sup>112, 114</sup> Afin de comprendre l'essence du processus de calcul de la structure électronique dans le cadre de l'utilisation d'un modèle de solvant implicite, seul le terme  $\Delta G_{\text{PEN}}$  sera considéré.

Le travail  $G_e$  nécessaire à la création d'une distribution de charge caractérisée par une certaine densité  $\rho(\mathbf{r})$  soumise à un potentiel électrique  $\phi(\mathbf{r})$  est donnée par l'équation **(133)**.<sup>104, 112</sup>

$$G_e = \int_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (133)$$

Le potentiel électrique  $\phi$  est obtenu en trouvant la solution à l'équation de Poisson (EP) associée à la situation physique qui nous intéresse.<sup>104, 112</sup> Dans le cas d'un milieu isotrope linéaire homogène on doit résoudre l'équation de Poisson **(134)**, alors que dans le cas d'un milieu isotrope linéaire non homogène on doit résoudre l'équation de Poisson non homogène **(135)**.

$$\epsilon \nabla^2 \phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r}) \quad (134)$$

$$\nabla\epsilon(\mathbf{r}) \cdot \nabla\phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r}) \quad (135)$$

Ces deux équations sont valables pour un milieu caractérisé par une force ionique nulle, c'est-à-dire en absence d'espèces chargées au voisinage du soluté. Dans le cas contraire, on doit résoudre l'équation de Poisson-Boltzmann, qui tient compte de la probabilité de distribution des ions par rapport au soluté dans le médium considéré.<sup>104, 112</sup> Une fois que l'expression pour  $\phi$  est obtenu, il est possible de calculer  $G_e$  en utilisant l'équation **(133)**. La différence entre  $G_e$  calculé en phase gaz et  $G_e$  calculé dans le milieu diélectrique donne l'énergie de polarisation  $G_p$  :

$$G_p = G_e(\text{gaz}) - G_e(\text{continuum}) \quad (136)$$

Dans le cas idéal d'une molécule représentée par une sphère possédant une charge  $q$  ou d'une même sphère possédant un moment dipolaire  $\mu$ , l'équation pour  $G_p$  se résume à l'équation de Born **(137)** et à l'équation de Kirkwood Onsager **(138)** respectivement.<sup>104</sup>

$$G_p = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \frac{q^2}{a} \quad (137)$$

$$G_p = -\frac{1}{2} \left[ 1 - \frac{2(\epsilon - 1)}{(2\epsilon + 1)} \right] \frac{\mu^2}{a^3} \quad (138)$$

Dans les équations **(137)** et **(138)**,  $a$  correspond au rayon de la sphère. Puisque pour tout solvant  $\epsilon > 1$ , l'énergie de polarisation sera toujours négative. D'autre part, l'équation **(138)** démontre que l'énergie de polarisation sera de plus en plus négative à mesure que le moment dipolaire de la sphère augmente. Toutefois, du point de vue de la phase gaz, cette polarisation est déstabilisante puisque celle-ci modifie la fonction d'onde initiale et n'est donc plus un état propre de l'hamiltonien associée au soluté en phase gaz. Ainsi, le processus de polarisation cesse lorsque le gain en énergie de polarisation est compensé par une déstabilisation énergétiquement équivalente de la fonction d'onde en phase gaz. Cette condition est incluse dans l'équation de Schrödinger **(139)**, qui est adaptée de manière à considérer une perturbation ( $G_p$ ) causée par la modification du moment dipolaire.<sup>104, 112</sup>

$$\left\{ \hat{H}_{\text{gaz}} - \frac{1}{2} \left[ \frac{2(\epsilon - 1)}{(2\epsilon + 1)} \right] \frac{\langle \Psi_s | \hat{\mu} | \Psi_s \rangle}{a^3} \hat{\mu} \right\} \Psi_s = E \Psi_s \quad (139)$$

Dans l'équation **(139)** la forme classique de  $G_p$  donnée par l'équation **(138)** a été modifié selon l'équation **(140)** pour obtenir une forme basée sur la mécanique quantique.<sup>104, 112</sup>

$$\hat{G}_p = -\frac{1}{2} \left[ \frac{2(\epsilon - 1)}{(2\epsilon + 1)} \right] \frac{\langle \Psi_s | \hat{\mu} | \Psi_s \rangle}{a^3} \hat{\mu} \quad (140)$$

Dans les équations **(139)** et **(140)**,  $\Psi_s$  représente la fonction d'onde du soluté dans le continuum et  $\hat{H}_{\text{gaz}}$  représente l'hamiltonien du système en phase gaz défini au sous-chapitre 2.2. La résolution de l'équation **(139)** se résume à un processus auto cohérent du même type que celui qui a été présenté dans le cadre des méthodes HF et KS, excepté qu'ici c'est le moment dipolaire qui constitue la flexibilité variationnelle. Ce processus de minimisation d'énergie est connu sous

le nom de champs de réaction autocohérente (SCRF).<sup>104, 112</sup> La fonction d'onde  $\Psi_s$  et le potentiel qui découlent du processus de minimisation permettent de calculer la contribution électrostatique  $\Delta G_{\text{PEN}}$  selon l'équation **(141)**<sup>104</sup>,

$$\Delta G_{\text{PEN}} = \langle \Psi_s | \hat{H}_{\text{gaz}} | \Psi_s \rangle + \langle \Psi_s | \hat{G}_p | \Psi_s \rangle - \langle \Psi_{\text{gaz}} | \hat{H}_{\text{gaz}} | \Psi_{\text{gaz}} \rangle \quad \text{(141)}$$

Où  $\Psi_{\text{gaz}}$  correspond à la fonction d'onde de l'état fondamental du système en phase gaz. Une approximation souvent utilisée pour estimer l'énergie de solvatation et qui permet de diminuer grandement le temps de calcul est de considérer la molécule comme étant rigide, c'est-à-dire que les noyaux sont fixes et que seule la densité électronique est impactée par le processus SCRF.<sup>115</sup>

Les cas qui ont été abordés ci-haut sont des cas idéals où la solution analytique de l'équation de Poisson est connue. En réalité les molécules sont loin d'être parfaitement sphériques et celles-ci sont souvent caractérisées par un multipôle. Dans ce cas, la solution de Poisson ne peut être obtenue analytiquement. Les méthodes de solvant implicite sont développées afin d'obtenir une solution approximative à l'équation de Poisson dans le cas de molécules réelles et aussi de manière à optimiser l'algorithme de calcul.<sup>104, 114</sup>

Il existe deux approches générales dans la conception de ces méthodes:

- Résolution numérique de l'équation de Poisson
- Méthode de Born généralisée (GP)

### 2.5.2.1 Résolution numérique de l'équation de Poisson

Deux méthodes découlent de la résolution de l'EP. Dans le premier cas, la réponse du continuum diélectrique face à la présence d'une charge ou d'un multipôle est analysée directement en utilisant la constante diélectrique du solvant. Cette approche a d'abord été développée par Miertus, Scrocco et Tomasi (MST), qui a permis à d'autres méthodes de voir le jour par la suite.<sup>114</sup>

Dans la deuxième approche, la réponse du continuum est d'abord analysée en considérant celui-ci comme milieu conducteur. L'énergie de polarisation obtenue est ensuite mise à l'échelle par une fonction qui dépend de la constante diélectrique du solvant.<sup>116</sup> La méthode semi-empirique

COSMO (*conductor-like screening model*) fut pionnière dans cette approche.<sup>117</sup> Cette méthode fut ensuite adaptée pour des calculs *ab initio*.<sup>114</sup>

### 2.5.2.2 Généralisation de Born

L'approche de la généralisation de Born consiste à discrétiser la distribution de charges de manière à centrer celles-ci sur chaque atome.<sup>118-119</sup> On obtient ainsi une énergie de polarisation qui découle de la loi de Coulomb. Il s'agit d'une solution qui provient d'une simplification de l'équation de Poisson. Une des sources d'erreur associées à cette approche vient de la méthode utilisée pour attribuer les charges partielles aux atomes.<sup>120-121</sup>

### 2.5.2.3 Performances générales

Dans toutes les méthodes de solvant implicite, la cavité du soluté est générée selon des approximations et des approches différentes.<sup>112</sup> Par exemple, une cavité pourrait être générée en effectuant une superposition des sphères de van der Waals des atomes impliqués.<sup>104</sup> Étant donné que la cavité obtenue n'a pas la forme et le volume exact, il arrive que la densité de charge du soluté soit non nulle au-delà de la cavité, causant ainsi une erreur dans le calcul de l'énergie de solvation.<sup>122</sup> Toutefois, la plus grosse contribution à l'erreur associée aux méthodes de solvant implicites vient du fait que les interactions spécifiques entre le solvant et le soluté sont totalement modélisées par une interaction avec le continuum diélectrique. Les interactions  $\pi - \pi$ <sup>123</sup>, les ponts H<sup>124</sup>, les interactions avec des ions monoatomiques<sup>125</sup> constituent des exemples d'interactions spécifiques entre le solvant et le soluté. Une approche qui permet de tenir compte ce type d'interaction dans le processus de solvation est de modéliser la première couche de solvation par des molécules de solvant explicites et d'utiliser un continuum diélectrique pour représenter le solvant au-delà de cette région.<sup>126</sup>

En général les méthodes de solvants implicites conventionnelles (MST, C-PCM, COSMO, GP) conviennent assez bien pour la majorité des molécules de tailles moyennes, mais cela dépend tout de même de l'objectif du calcul et de l'approche utilisée.<sup>112, 115-116, 118, 122</sup>

La force d'une méthode théorique devrait résider dans sa capacité prédire une mesure avec une précision comparable à celle d'une mesure expérimentale. Les  $\Delta G_{\text{solv}}^0$  peuvent être déterminés

expérimentalement avec une précision de 0.1 kcal/mol pour les molécules neutres et de  $\pm 2-5$  kcal/mol pour les molécules chargées.<sup>115</sup> Le modèle MST prédit un  $\Delta G_{\text{solv}}^0$  avec une erreur moyenne absolue de 1 à 6 kcal/mol pour une série de molécules neutres et de 7 à 10 kcal/mol pour des molécules chargées.<sup>115</sup> Ces résultats démontrent que ce modèle n'est pas en mesure de faire des prédictions avec une précision de l'ordre de celle obtenue avec l'expérience. Cette comparaison est représentative de l'ampleur du défi actuel en ce qui concerne les méthodes de solvant implicite.

### **Prédiction des pK<sub>a</sub>**

L'exemple de la prédiction des pK<sub>a</sub> permet d'avoir une idée de l'impact que peut avoir l'erreur associée à  $\Delta G_{\text{solv}}^0$  pour un modèle de solvation donné. Une règle générale concernant la prédiction des pK<sub>a</sub> nous dit qu'une erreur de 1.36 kcal/mol concernant l'enthalpie libre pour une réaction de déprotonation se traduit en une erreur de 1 unité de pK<sub>a</sub>.<sup>{Shields, 2013 #176}</sup> Ainsi, le modèle MST serait susceptible de générer une erreur sur le pK<sub>a</sub> prédit qui est de l'ordre de 5 unités de pK<sub>a</sub>.<sup>104</sup> Le modèle et/ou l'approche utilisée ne sont pas adéquats étant donné que les pK<sub>a</sub> expérimentaux peuvent être déterminés avec une précision de 0.01 unité de pK<sub>a</sub>.

#### **2.5.2.4 Modèle de solvation universelle**

La méthode de solvation universelle (SMD) est basée sur le formalisme MST<sup>127</sup> en ce qui concerne la contribution électrostatique de la solvation. Cette méthode n'utilise pas le concept de charge partielle, seule la densité électronique du soluté est utilisée afin de décrire la polarisation du soluté. En ce qui concerne l'énergie de cavitation, de dispersion et de réorganisation du solvant, ces effets sont intégrés dans le modèle suite à une paramétrisation sophistiquée basée sur différentes méthodes de calculs qui impliquent les fonctionnelles M05-2X, B3LYP et HF. L'erreur moyenne absolue associée à l'énergie de solvation prédite par ce modèle de solvant est de 0.6 à 1 kcal/mol pour des molécules neutres et de 4 kcal/mol pour des molécules chargées.<sup>115</sup> Ces résultats constituent une amélioration considérable par rapport à la méthode MST. La méthode SMD a donc été la méthode de choix en ce qui concerne notre étude mécanistique de la réaction macro-CGS.



## 2.6 Références

1. Klein, M. J., Max Planck and the beginnings of the quantum theory. *Archive for History of Exact Sciences* **1961**, 1 (5), 459-479.
2. Pais, A., Einstein and the quantum theory. *Reviews of Modern Physics* **1979**, 51 (4), 863.
3. Kragh, H., *Niels Bohr and the quantum atom: The Bohr model of atomic structure 1913-1925*. OUP Oxford: 2012.
4. Greenberger, D.; Hentschel, K.; Weinert, F., *Compendium of quantum physics: concepts, experiments, history and philosophy*. Springer Science & Business Media: 2009.
5. Broglie, L. d., XXXV. A tentative theory of light quanta. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1924**, 47 (278), 446-458.
6. de Broglie, L., Interference and corpuscular light. *Nature* **1926**, 118 (2969), 441-442.
7. Davisson, C. J.; Germer, L. H., Reflection of Electrons by a Crystal of Nickel. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1928**, 14 (4), 317.
8. Thomson, G. P.; Reid, A., Diffraction of cathode rays by a thin film. *Nature* **1927**, 119 (3007), 890-890.
9. Griffiths, D. J.; Schroeter, D. F., *Introduction to Quantum Mechanics*. Cambridge University Press: 2019.
10. McQuarrie, D. A., *Statistical Mechanics, Chap. 2-3*. University Science Books: 2000.
11. Newburgh, R.; Peidle, J.; Rueckner, W., Einstein, Perrin, and the reality of atoms: 1905 revisited. *American Journal of Physics* **2006**, 74 (6), 478-481.
12. Szabo, A.; Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications: 2012.
13. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.
14. Schlegel, H. B., Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *Journal of Computational Chemistry* **1982**, 3 (2), 214-218.
15. Ochterski, J. W., Vibrational analysis in Gaussian. *help@ gaussian. com* **1999**.
16. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 6,8*. John Wiley & Sons: 2013.
17. Hartree, D. R., The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part I. Theory and methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, 24 (1), 89-110.

18. Hartree, D. R., The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, 24 (1), 111-132.
19. Papoulis, A., *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*. McGraw-Hill: 1991.
20. Foresman, J. B.; Frisch, A., *Exploring chemistry with electronic structure methods*. Third edition. ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
21. Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L., Basis set exchange: a community database for computational sciences. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2007**, 47 (3), 1045-1052.
22. Engel, E.; Dreizler, R. M., *Density functional theory*. Springer: 2013.
23. Feller, D.; Davidson, E. R., Basis sets for ab initio molecular orbital calculations and intermolecular interactions. *Reviews in Computational Chemistry* **1990**, 1-43.
24. Pople, J.; Seeger, R.; Krishnan, R., Variational configuration interaction methods and comparison with perturbation theory. *International Journal of Quantum Chemistry* **1977**, 12 (S11), 149-163.
25. Krishnan, R.; Schlegel, H.; Pople, J., Derivative studies in configuration–interaction theory. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, 72 (8), 4654-4655.
26. Raghavachari, K.; Pople, J. A., Calculation of one-electron properties using limited configuration interaction techniques. *International Journal of Quantum Chemistry* **1981**, 20 (5), 1067-1071.
27. Pople, J.; Krishnan, R.; Schlegel, H.; Binkley, J., Electron correlation theories and their application to the study of simple reaction potential surfaces. *International Journal of Quantum Chemistry* **1978**, 14 (5), 545-560.
28. Purvis III, G. D.; Bartlett, R. J., A full coupled-cluster singles and doubles model: The inclusion of disconnected triples. *The Journal of Chemical Physics* **1982**, 76 (4), 1910-1918.
29. Lee, Y. S.; Kucharski, S. A.; Bartlett, R. J., A coupled cluster approach with triple excitations. *The Journal of Chemical Physics* **1984**, 81 (12), 5906-5912.
30. Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Replogle, E., Highly correlated systems: Structure, binding energy and harmonic vibrational frequencies of ozone. *Chemical Physics Letters* **1989**, 158 (3-4), 207-212.
31. Schrödinger, E., Quantisierung als eigenwertproblem. *Annalen der physik* **1926**, 385 (13), 437-490.
32. Møller, C.; Plesset, M. S., Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical Review* **1934**, 46 (7), 618.
33. Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J., MP2 energy evaluation by direct methods. *Chemical physics letters* **1988**, 153 (6), 503-506.
34. Häser, M., Møller-Plesset (MP2) perturbation theory for large molecules. *Theoretical Chemistry Accounts* **1993**, 87 (1), 147-173.
35. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M., Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics* **2017**, 115 (19), 2315-2372.
36. Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous electron gas. *Physical Review* **1964**, 136 (3B), B864.

37. Englisch, H.; Englisch, R., Hohenberg-Kohn theorem and non-V-representable densities. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **1983**, *121* (1-2), 253-268.
38. Delle Site, L., Levy-Lieb constrained-search formulation as a minimization of the correlation functional. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical* **2007**, *40* (11), 2787.
39. Kohn, W.; Sham, L. J., Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review* **1965**, *140* (4A), A1133.
40. Teller, E., On the stability of molecules in the Thomas-Fermi theory. *Reviews of Modern Physics* **1962**, *34* (4), 627.
41. Balázs, N. L., Formation of stable molecules within the statistical theory of atoms. *Physical Review* **1967**, *156* (1), 42.
42. Görling, A.; Levy, M., Exact Kohn-Sham scheme based on perturbation theory. *Physical Review A* **1994**, *50* (1), 196.
43. Slater, J. C., A simplification of the Hartree-Fock method. *Physical Review* **1951**, *81* (3), 385.
44. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M., Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics* **1980**, *58* (8), 1200-1211.
45. Becke, A. D.; Roussel, M. R., Exchange holes in inhomogeneous systems: A coordinate-space model. *Physical Review A* **1989**, *39* (8), 3761.
46. Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y., Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system. *Physical Review B* **1996**, *54* (23), 16533.
47. Constantin, L. A.; Fabiano, E.; Della Sala, F., Construction of a general semilocal exchange-correlation hole model: Application to nonempirical meta-GGA functionals. *Physical Review B* **2013**, *88* (12), 125112.
48. Bahmann, H.; Ernzerhof, M., Generalized-gradient exchange-correlation hole obtained from a correlation factor ansatz. *The Journal of Chemical Physics* **2008**, *128* (23), 234104.
49. Buijse, M.; Baerends, E., An approximate exchange-correlation hole density as a functional of the natural orbitals. *Molecular Physics* **2002**, *100* (4), 401-421.
50. Harris, J., Adiabatic-connection approach to Kohn-Sham theory. *Physical Review A* **1984**, *29* (4), 1648.
51. Ernzerhof, M., Construction of the adiabatic connection. *Chemical Physics Letters* **1996**, *263* (3-4), 499-506.
52. Burke, K.; Ernzerhof, M.; Perdew, J. P., The adiabatic connection method: a non-empirical hybrid. *Chemical Physics Letters* **1997**, *265* (1-2), 115-120.
53. Dreizler, R. M.; da Providência, J., *Density Functional Methods In Physics*. Springer US: 2013.
54. Ceperley, D. M.; Alder, B. J., Ground state of the electron gas by a stochastic method. *Physical review letters* **1980**, *45* (7), 566.
55. Scholze, A.; Schmidt, W.; Käckell, P.; Bechstedt, F., Diamond (111) and (100) surface: ab initio study of the atomic and electronic structure. In *C, H, N and O in Si and Characterization and Simulation of Materials and Processes*, Elsevier: 1996; pp 158-161.
56. Nayfeh, M. H.; Mitas, L., Silicon nanoparticles: new photonic and electronic material at the transition between solid and molecule. In *Nanosilicon*, Elsevier: 2008; pp 1-78.
57. Misra, P., *Physics of condensed matter*. Academic Press: 2011.

58. Russo, T. V.; Martin, R. L.; Hay, P. J., Density functional calculations on first-row transition metals. *The Journal of Chemical Physics* **1994**, *101* (9), 7729-7737.
59. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B* **1988**, *37* (2), 785-789.
60. Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C., Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical Review B* **1992**, *46* (11), 6671.
61. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M., Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters* **1996**, *77* (18), 3865.
62. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H., Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157* (3), 200-206.
63. Adamo, C.; Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E., The meta-GGA functional: Thermochemistry with a kinetic energy density dependent exchange-correlation functional. *The Journal of Chemical Physics* **2000**, *112* (6), 2643-2649.
64. Schmider, H.; Becke, A., Chemical content of the kinetic energy density. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2000**, *527* (1-3), 51-61.
65. Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E., Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Physical Review Letters* **2003**, *91* (14), 146401.
66. Sun, J.; Xiao, B.; Ruzsinszky, A., Communication: Effect of the orbital-overlap dependence in the meta-generalized gradient approximation. American Institute of Physics: 2012.
67. Sun, J.; Ruzsinszky, A.; Perdew, J. P., Strongly constrained and appropriately normed semilocal density functional. *Physical Review Letters* **2015**, *115* (3), 036402.
68. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of chemical physics* **2006**, *125* (19), 194101.
69. Yu, H. S.; He, X.; Truhlar, D. G., MN15-L: A new local exchange-correlation functional for Kohn-Sham density functional theory with broad accuracy for atoms, molecules, and solids. *Journal of chemical theory and computation* **2016**, *12* (3), 1280-1293.
70. Wellendorff, J.; Lundgaard, K. T.; Jacobsen, K. W.; Bligaard, T., mBEEF: An accurate semi-local Bayesian error estimation density functional. *The Journal of Chemical Physics* **2014**, *140* (14), 144107.
71. Becke, A. D., A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (2), 1372-1377.
72. Feynman, R. P., Forces in molecules. *Physical Review* **1939**, *56* (4), 340.
73. Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K., Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations. *The Journal of Chemical Physics* **1996**, *105* (22), 9982-9985.
74. Brittain, D. R.; Lin, C. Y.; Gilbert, A. T.; Izgorodina, E. I.; Gill, P. M.; Coote, M. L., The role of exchange in systematic DFT errors for some organic reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, *11* (8), 1138-1142.
75. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98* (7), 5648-5652.

76. Becke, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098-3100.
77. Adamo, C.; Barone, V., Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model modified. *The Journal of chemical physics* **1999**, *110* (13), 6158-6170.
78. Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E., Assessment of the Perdew–Burke–Ernzerhof exchange–correlation functional. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110* (11), 5029-5036.
79. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., Exchange–correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. American Institute of Physics: 2005.
80. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, *2* (2), 364-382.
81. Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P., Comparative assessment of a new nonempirical density functional: Molecules and hydrogen-bonded complexes. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *119* (23), 12129-12137.
82. Yang, J. H.; Kitchaev, D. A.; Ceder, G., Rationalizing accurate structure prediction in the meta-GGA SCAN functional. *Physical Review B* **2019**, *100* (3), 035132.
83. Brémond, E.; Adamo, C., Seeking for parameter-free double-hybrid functionals: The PBE0-DH model. *The Journal of Chemical Physics* **2011**, *135* (2), 024106.
84. Brémond, É.; Sancho-García, J. C.; Pérez-Jiménez, Á. J.; Adamo, C., Communication: Double-hybrid functionals from adiabatic-connection: The QIDH model. *The Journal of Chemical Physics* **2014**, *141* (3), 031101.
85. Grimme, S., Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. *The Journal of chemical physics* **2006**, *124* (3), 034108.
86. Tarnopolsky, A.; Karton, A.; Sertchook, R.; Vuzman, D.; Martin, J. M., Double-hybrid functionals for thermochemical kinetics. *The Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112* (1), 3-8.
87. Grimme, S., Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25* (12), 1463-1473.
88. Grimme, S., Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of Computational Chemistry* **2006**, *27* (15), 1787-1799.
89. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. *The Journal of Chemical Physics* **2010**, *132* (15), 154104.
90. Atkins, P.; de Paula, J., *Atkins' Physical Chemistry*. OUP Oxford: 2010.
91. Castellan, G. W., *Physical Chemistry*. Addison-Wesley: 1983.
92. McQuarrie, D. A., *Statistical Mechanics, Chap. 4-8*. University Science Books: 2000.
93. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 1,10,15*. John Wiley & Sons: 2013.
94. Laidler, K. J.; Keith, J., *Chemical Kinetics, Chap 4*. Harper & Row: 1987.

95. Muller, P., Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry* **1994**, *66* (5), 1077.
96. Thomas, V.; Rivard, U.; Maurer, P.; Bruhács, A.; Siwick, B. J.; Iftimie, R., Concerted and sequential proton transfer mechanisms in water-separated acid–base encounter pairs. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2012**, *3* (18), 2633-2637.
97. Ahmadi, S.; Barrios Herrera, L.; Chehelamirani, M.; Hostaš, J.; Jalife, S.; Salahub, D. R., Multiscale modeling of enzymes: QM-cluster, QM/MM, and QM/MM/MD: A tutorial review. *International Journal of Quantum Chemistry* **2018**, *118* (9), e25558.
98. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B., Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94* (14), 5523-5527.
99. Henriksen, N. E.; Hansen, F. Y., *Theories of molecular reaction dynamics: the microscopic foundation of chemical kinetics*. Oxford University Press: 2018.
100. Godin, E. r.; Santandrea, J.; Caron, A.; Collins, S. K., General Cu-Catalyzed Csp–S Coupling. *Organic Letters* **2020**, *22* (15), 5905-5909.
101. Godin, É.; Nguyen Thanh, S.; Guerrero-Morales, J.; Santandrea, J.; Caron, A.; Minozzi, C.; Beaucage, N.; Rey, B.; Morency, M.; Abel-Snape, X., Synthesis and Diversification of Macrocyclic Alkynediyl Sulfide Peptides. *Chemistry–A European Journal* **2020**, *26* (64), 14575-14579.
102. Smith, M. B., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Wiley: 2019.
103. Murdoch, J. R., What is the rate-limiting step of a multistep reaction? *Journal of Chemical Education* **1981**, *58* (1), 32.
104. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 11-12*. John Wiley & Sons: 2013.
105. Beak, P., Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic compounds: old problems-new answers. *Accounts of Chemical Research* **1977**, *10* (5), 186-192.
106. Davidson, M. M.; Hillier, I. H.; Hall, R. J.; Burton, N. A., Effect of solvent on the Claisen rearrangement of allyl vinyl ether using ab initio continuum methods. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (20), 9294-9297.
107. Sola, M.; Lledos, A.; Duran, M.; Bertran, J.; Abboud, J. L. M., Analysis of solvent effects on the Menshutkin reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (8), 2873-2879.
108. Coutinho, K.; Canuto, S., Solvent effects from a sequential Monte Carlo-quantum mechanical approach. In *Advances in Quantum Chemistry*, Elsevier: 1997; Vol. 28, pp 89-105.
109. Groenhof, G., Introduction to QM/MM simulations. *Biomolecular Simulations* **2013**, 43-66.
110. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 2-3*. John Wiley & Sons: 2013.
111. Rappé, A. K.; Casewit, C. J., *Molecular Mechanics Across Chemistry*. University Science Books: 1997.
112. Mennucci, B.; Cammi, R., *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*. Wiley: 2008.
113. Stone, A., *The Theory of Intermolecular Forces*. OUP Oxford: 2013.
114. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical reviews* **2005**, *105* (8), 2999-3094.

115. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (18), 6378-6396.
116. Klamt, A., Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (7), 2224-2235.
117. Klamt, A., The COSMO and COSMO-RS solvation models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2011**, *1* (5), 699-709.
118. Onufriev, A. V.; Case, D. A., Generalized Born implicit solvent models for biomolecules. *Annual Review of Biophysics* **2019**, *48*, 275-296.
119. Tsui, V.; Case, D. A., Theory and applications of the generalized Born solvation model in macromolecular simulations. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules* **2000**, *56* (4), 275-291.
120. Tschampel, S. M.; Kennerty, M. R.; Woods, R. J., TIP5P-consistent treatment of electrostatics for biomolecular simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, *3* (5), 1721-1733.
121. Grycuk, T., Deficiency of the Coulomb-field approximation in the generalized Born model: An improved formula for Born radii evaluation. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *119* (9), 4817-4826.
122. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Perspective on foundations of solvation modeling: The electrostatic contribution to the free energy of solvation. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4* (6), 877-887.
123. Marenich, A. V.; Olson, R. M.; Chamberlin, A. C.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Polarization effects in aqueous and nonaqueous solutions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, *3* (6), 2055-2067.
124. Smith, G. D.; Bedrov, D.; Borodin, O., Molecular dynamics simulation study of hydrogen bonding in aqueous poly (ethylene oxide) solutions. *Physical Review Letters* **2000**, *85* (26), 5583.
125. Kelly, C. P.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. *The Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110* (32), 16066-16081.
126. Tomasi, J., Thirty years of continuum solvation chemistry: a review, and prospects for the near future. *Theoretical Chemistry Accounts* **2004**, *112* (4), 184-203.
127. Tomasi, J.; Persico, M., Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews* **1994**, *94* (7), 2027-2094.





## 3. Choix de la méthode

### 3.1 Considérations générales

Une récente revue concernant la DFT indique que l'erreur moyenne concernant l'énergie d'atomisation de 124 molécules obtenue en utilisant HF, LDA et PBE est de 112.79, -58.11 et -12.17 kcal/mol respectivement.<sup>1</sup> Le signe positif de l'erreur associée à la méthode HF signifie que celle-ci sous-évalue la force des liens chimique. Le résultat concernant cette méthode n'est pas surprenant étant donné que celle-ci néglige totalement la corrélation électronique.<sup>2-3</sup> Une bonne amélioration est obtenue avec l'approximation locale (LDA), mais l'erreur reste considérable. Le signe négatif de l'erreur moyenne est une indication que cette méthode surévalue la force des liens chimique. L'inclusion du gradient de la densité (PBE) permet d'améliorer d'environ 5 fois l'erreur de l'approximation locale. La version hybride de PBE (PBE0) permet de diminuer cette erreur à 1.12 kcal/mol, un résultat qui surpasse même celui de la fonctionnelle méta-GGA TPSS dont l'erreur moyenne est de -2.72 kcal/mol.<sup>1</sup> Ces deux derniers résultats démontrent la puissance de l'inclusion de l'énergie d'échange exacte dans la construction des fonctionnelles. De plus, on peut noter, par le changement de signe entre PBE et PBE0, que la surévaluation de la force des liens par PBE est corrigée par l'inclusion de l'énergie d'échange exacte dans PBE0.<sup>1</sup>

En générale, l'analogie hybride d'une fonctionnelle permet une meilleure description des propriétés chimiques. Par exemple, la prédiction des barrières d'activation pour le couple de fonctionnelles non hybride/hybride PBE/PBE0 est grandement améliorée dû à l'incorporation de l'échange exact.<sup>1</sup>

L'erreur associée à la prédiction des interactions de courte portée est similaire pour toutes les méthodes mentionnées ci-haut, c'est-à-dire allant de -1.10 kcal/mol pour LDA à 6.01 kcal/mol pour HF.<sup>1</sup> Toutefois l'ajout de la fonction de dispersion de Grimme (D3) à la fonctionnelle PBE0 permet de passer d'une erreur de 3.36 à -0.11 kcal/mol.<sup>1</sup> En se basant sur ses résultats, il semble évident que le choix de la fonctionnelle pour l'étude mécanistique de la réaction d'alkynylation

doit se diriger vers un modèle hybride et que l'ajout des effets de dispersion empiriques doit être considéré.

## 3.2 Protocole de calcul

Tous les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian16.<sup>4</sup> L'optimisation géométrique des composés a été effectuée en phase gaz en utilisant l'ensemble de fonctions de bases 6-31+G(d,p) développées par Pople<sup>5-11</sup> pour tous les atomes à l'exception de Br et Cu qui ont été représentés par le pseudo potentiel et l'ensemble de fonctions de bases de Los Alamos LANL2DZ<sup>12</sup>. Pour obtenir l'enthalpie libre des composés étudiés, nous avons d'abord effectué un calcul de fréquences de vibrations en utilisant la même méthode que pour l'optimisation géométrique. Ce calcul nous a permis d'obtenir l'énergie thermique  $U(T)$  et l'énergie du point zéro ( $\mathcal{E}_{ZPVE}$ ). Ensuite, l'énergie électronique a été obtenue en effectuant un calcul en un point en utilisant l'ensemble de fonctions de base de Weigend et Ahlrichs def2TZVPP<sup>13-14</sup> qui est plus complet et offre une meilleure flexibilité variationnelle que 6-31+G(d,p) et LANL2DZ. Le calcul en un point inclut la méthode de solvant implicite SMD<sup>15</sup> ainsi que les effets de dispersion empirique D3 de Grimme<sup>16</sup>. En résumé, cette procédure implique trois approximations majeures :

1. Le minimum géométrique obtenu en utilisant la base 6-31+G(d,p)/LANL2DZ est utilisé pour déterminer toutes les propriétés chimiques.
2. Les fréquences de vibration sont obtenues en utilisant la base 6-31+G(d,p)/LANL2DZ.
3. La base def2TZVPP et les effets de dispersions servent à apporter une correction à l'énergie électronique.
4. L'énergie de solvation est obtenue en négligeant la relaxation des noyaux dans le processus SCRF (voir section 2.1.2).

Ce type d'approche est couramment employé dans le calcul de structure électronique et permet de diminuer de beaucoup le temps de calcul.<sup>17</sup> Notre étude mécanistique a impliqué la nécessité d'effectuer une grande quantité d'optimisations géométriques et de calculs de fréquences de vibrations. Ce protocole de calcul nous a donc permis de tester plusieurs hypothèses dans un délai plus rapide que si nous avions utilisé un protocole où l'optimisation géométrique et le calcul de

fréquence auraient été effectués en utilisant la base def2TZVPP, le solvant implicite et les effets de dispersion.

### 3.3 Étude comparative des méthodes de calcul

Concernant notre étude mécanistique, le protocole de calcul utilisé a été élaboré de manière à pouvoir faire un compromis entre le temps et la précision du calcul. Bien entendu, il est essentiel que le niveau de précision reste suffisamment élevé pour pouvoir étudier et comparer les propriétés chimiques en lien avec une étude mécanistique. Pour ce faire, nous avons validé notre méthode en comparant les prédictions de trois propriétés chimiques :

1.1 Propriétés géométriques

1.2 Enthalpie de dissociation ( $DH^{\circ}_{298}$ )

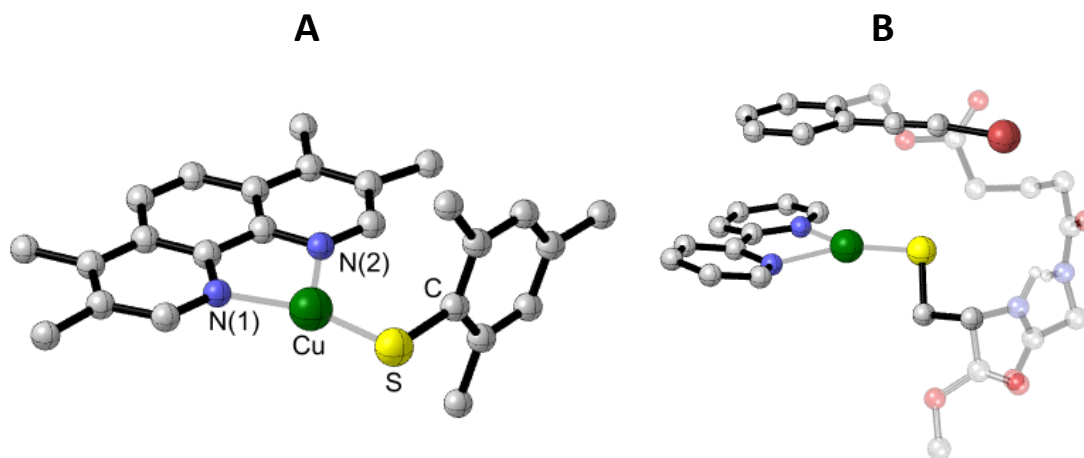
1.3 Enthalpie libre standard d'activation (ELSA) ( $\Delta G^{\ddagger}$ )

Quatre méthodes DFT différentes ont été testées afin de comparer l'efficacité de la prédiction, c'est-à-dire l'approximation de densité locale (LDA), B3LYP, PBE0 et M06. Sauf dans le cas de LDA, le choix de ces fonctionnelles a été motivé par le fait qu'elles sont toutes des fonctionnelles hybrides. M06 diffère des B3LYP et PBE0 puisqu'il s'agit d'une fonctionnelle de type méta-GGA. L'approximation locale a été incluse à des fins de comparaison uniquement. Nous avons également ajouté MP2 à l'étude comparative. Tel que nous l'avons vu dans le chapitre précédent, malgré son coût de calcul élevé, MP2 permet de retrouver une grande partie de la corrélation électronique.<sup>18</sup> De plus, cette méthode est basée sur un formalisme différent de la DFT, ce qui rend la comparaison plus objective.

#### 3.3.1 Propriétés géométriques

Nous avons prédit les propriétés géométriques de la structure cristalline du (tmphen)Cu(SMes) (Figure 3.1-A) obtenue par diffraction des rayons X.<sup>19</sup> Ce choix a été motivé par le fait que ce complexe est représentatif de la complexité chimique retrouvée dans les complexes de cuivre considérés dans l'étude mécanistique de la réaction macro-CGS (**Figure 3.1-B**). Cette comparaison peut sembler futile étant donné que l'optimisation géométrique se fait en phase gaz, alors que

les données expérimentales proviennent d'un cristal dans lequel les mailles voisines ont assurément eu un impact sur la géométrie du complexe en question. Cependant, cette comparaison nous permet tout de même d'évaluer qualitativement la capacité de prédiction des longueurs de liaison et des angles entre les atomes.



**Figure 3.1** – A : Géométrie du complexe (tmphen)Cu(SMes) utilisé dans l'étude comparative des méthodes de calcul. B : Complexe de cuivre impliqué dans les mécanismes réactionnels investigués. La géométrie du complexe a été obtenue avec le niveau de théorie M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ. Les couleurs associées aux différents atomes sont Cu : cuivre, S : jaune, O : rouge clair, Br : rouge foncé, N : bleu, C : gris, H : blanc. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.

Les résultats sont résumés au **Tableau 3.1** qui inclue le pourcentage d'erreur absolue moyenne (PEAM) pour chaque méthode. Les méthodes DFT prédisent les éléments de géométrie avec un PEAM de 4.1, 2.6, 3.0 et 2.2% pour LDA, PBE0, B3LYP et M06 respectivement. Le PEAM obtenu à partir de la méthode MP2 est de 2.0%, ce qui est comparable aux quatre fonctionnelles hybrides. Ces résultats suggèrent que les quatre fonctionnelles hybrides ainsi que l'ensemble de bases utilisé sont adéquates pour prédire la géométrie d'un complexe de cuivre de composition similaire.

Une autre étude comparative a été effectuée concernant la forme cristalline du dimère (phen)Cu( $\mu$ -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).<sup>20</sup> Étant donné que la conclusion de cette étude comparative est similaire à

celle du (tmphen)Cu(SMes)<sup>20</sup>, les résultats concernant ont été placés en annexe dans le **Tableau 6.1**.

**Tableau 3.1** - Comparaison entre les propriétés géométriques expérimentales et celles prédites par les différentes méthodes de calcul de structure électronique concernant le (tmphen)Cu(SMes).

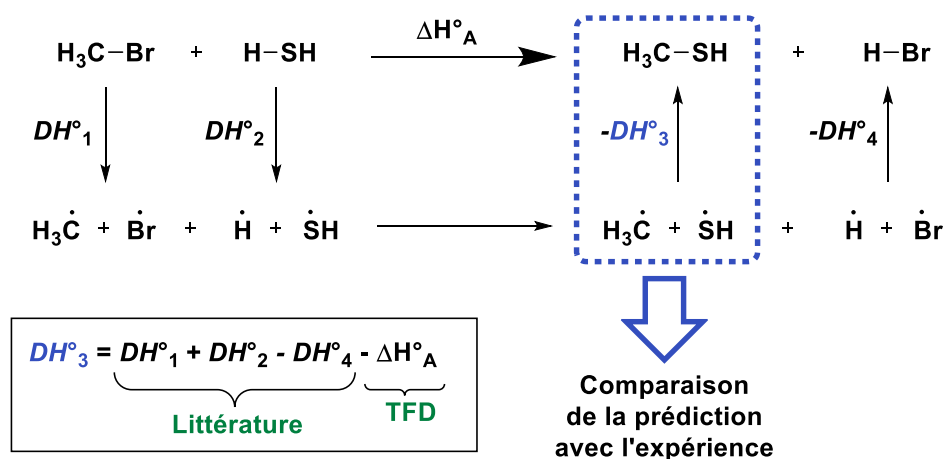
Propriétés géométriques	Exp.	LDA	PBE0	B3LYP	M06	MP2
$\angle$ N(1) - Cu - N(2) °	80.40	83.54	79.54	78.66	78.91	80.50
$\angle$ N(1) - Cu-S °	159.13	151.90	154.41	155.06	157.70	157.64
$\angle$ N(2) - Cu-S °	122.48	124.56	126.05	126.28	123.38	121.85
$\angle$ Cu - S - C °	98.7	94.83	97.65	100.41	96.22	95.67
$\angle$ N(1) - Cu - S - C °	-166.96	-179.46	-179.99	-180.00	-176.49	-176.43
$\angle$ N(2) - Cu - S - C °	13.10	-0.52	0.00	0.00	1.45	1.75
Cu - N(1) Å	1.98	1.92	2.01	2.03	2.01	1.94
Cu - N(2) Å	2.16	2.03	2.15	2.21	2.20	2.16
Cu - S Å	2.15	2.10	2.16	2.17	2.16	2.11
S - C Å	1.79	1.77	1.78	1.80	1.79	1.79
PEAM (%)	-----	4.1	2.6	3.0	2.2	2.0

### 3.3.2 Enthalpie de dissociation

Nous passons maintenant à la comparaison concernant la prédiction de l'enthalpie de liaison ( $DH^{\circ}_{298}$ ) de la liaison S-C du méthanethiol (Me-SH). La valeur théorique a été obtenue en utilisant le cycle thermodynamique présenté à la **Figure 3.2**.

Cette prédiction ne permet pas réellement de comparer l'énergie de dissociation puisque celle-ci est obtenue de manière indirecte en passant par l'enthalpie de réaction  $\Delta H^{\circ}_A$ . En effet, une comparaison de l'énergie de dissociation devrait tenir compte de la capacité à évaluer la corrélation perdue en brisant le lien chimique, ce qui nécessiterait d'avoir à modéliser les espèces radicalaires formées. En calculant  $\Delta H^{\circ}_A$ , les approximations concernant l'énergie de corrélation

de chaque méthode se compensent en grande majorité : l'approximation de la corrélation d'un lien brisé est compensée par l'approximation de la corrélation d'un lien formé. Néanmoins, cette prédiction demeure objective concernant la capacité des méthodes à décrire la thermochimie pour des composés possédant des liaisons Br-C et S-C.



**Figure 3.2** – Cycle thermodynamique permettant de calculer le  $DH^\circ_{298}$  du méthanethiol (encadré bleu pointillé).

Il s'agit d'une information pertinente puisque le mécanisme réactionnel étudié dans ce projet de recherche implique ce type de liaison. Les résultats de la prédiction de  $DH^\circ_{298}$  du méthanethiol en utilisant les quatre méthodes utilisées sont résumés dans le **tableau 3.2**.

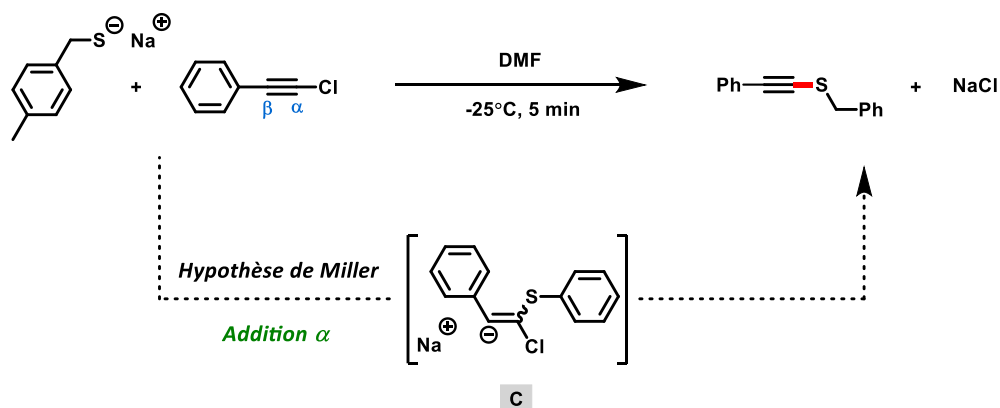
**Tableau 3.2** – Comparaison entre la valeur prédite et expérimentale de l'énergie de dissociation de la liaison S-C du méthanethiol en utilisant différentes méthodes de calcul de structure électronique.

Méthode de calcul	LDA	PBE0	B3LYP	M06	MP2	Exp.
$DH^\circ_{298}$ (kcal/mol)	78.1	76.1	74.5	74.9	74.6	74.7
Erreur absolue (kcal/mol)	3.3	1.3	0.3	0.1	0.2	

L'erreur absolue du  $DH^o_{298}$  du méthanethiol calculée avec LDA et PBE0 est de 3.3 et 1.3 kcal/mol respectivement. Ces deux méthodes surestiment l'énergie de dissociation par rapport à B3LYP, M06 et MP2 qui prédisent une valeur très proche de la valeur expérimentale avec des erreurs de 0.3, 0.1 et 0.2 kcal/mol respectivement. La méthode LDA démontre un écart plus marqué par rapport aux autres méthodes, un résultat attendu dans le cas d'une approximation locale de la densité. Le fait que les méthodes DFT donnent un résultat comparable à la prédiction obtenue avec MP2 est une démonstration de leur efficacité, compte tenu de leur faible temps de calcul.

### 3.3.3 Enthalpie libre standard d'activation (ELSA)

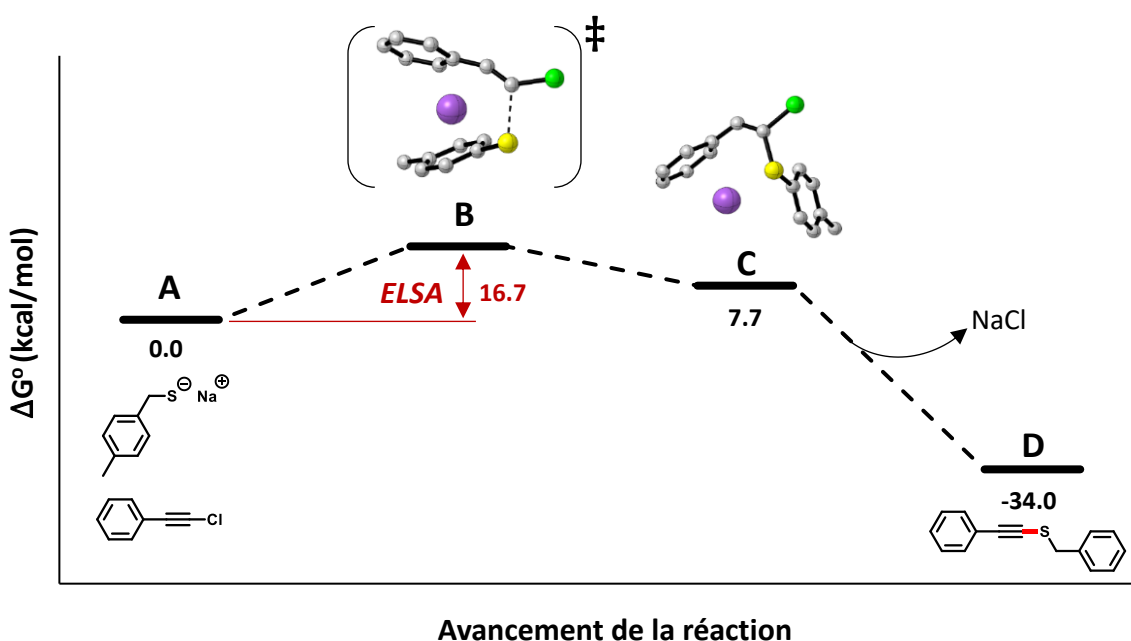
L'enthalpie libre standard d'activation a été prédite pour une réaction d'alkynylation de thiol impliquant le (chloroéthynyl)benzène et le (4-méthylbenzyl)thiolate de sodium dans du DMF à -25 °C.<sup>21-22</sup> Miller et al. ont proposés que cette réaction procédât via un mécanisme de substitution nucléophile de type  $\alpha$ -addition<sup>23</sup> (**Figure 3.3**). Cette hypothèse est rationalisée par la stabilisation de la charge négative générée sur le carbone  $\beta$  à l'intermédiaire **C**. En effet, cet intermédiaire serait stabilisé par une délocalisation de la charge négative sur le groupement phényle. Le groupement phényle agirait donc en tant que groupement activateur en dirigeant l'attaque du thiol vers le carbone  $\alpha$ .



**Figure 3.3** – Hypothèse du mécanisme d' $\alpha$ -addition pour une réaction d'alkynylation de thiol entre le (chloroéthynyl)benzène et le (4-méthylbenzyl)thiolate de sodium dans du DMF à -25 °C selon Miller et al.<sup>23</sup>

Il est pertinent de valider notre choix de méthode par rapport à la réaction de Miller et al. puisqu'elle comporte des similitudes chimiques importante avec la réaction de la méthode CGS investigué dans ce projet.

Avant de procéder à l'analyse comparative des différentes méthodes, nous avons vérifié l'hypothèse de Miller et al. Pour ce faire, nous avons construit le profil énergétique et comparé le ELSA des trois différents mécanismes de substitution nucléophile possibles :  $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition et halo-addition.

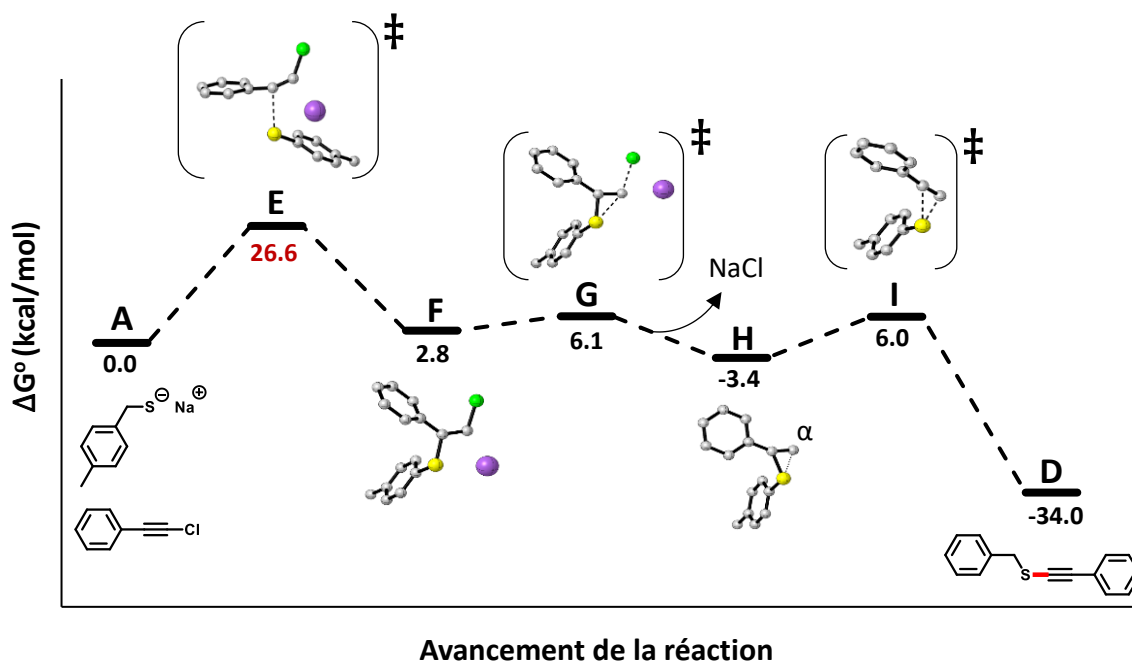


**Figure 3.4** – Profil énergétique du mécanisme d' $\alpha$ -addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp/SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C :gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.

Le mécanisme d'  $\alpha$ -addition est représenté à la **figure 3.4**. Ce mécanisme débute avec l'attaque du soufre sur le carbone  $\alpha$  en passant par l'état de transition **B**, ce qui mène à l'intermédiaire **C**, dans lequel la liaison CC est modifiée pour une liaison double. La différence d'enthalpie libre entre l'état de transition **B** et le réactif **A** nous donne le ELSA, qui est de 16,7 kcal/mol. Ensuite, à partir de l'intermédiaire **C**, la triple liaison CC se reforme en expulsant l'ion chlorure pour donner le produit **D**. Il est à noter que l'intermédiaire **C** passe directement au produit final **D** sans passer par



un état de transition. Ce résultat n'est pas surprenant, compte tenu du fait que le chlore est reconnu pour être un bon groupement partant et qu'il accélère la réaction comparée à un substrat bromoalcyne.<sup>24</sup> Il est donc raisonnable de considérer qu'il s'agit d'une étape sans barrière d'activation, ce qui justifie le fait que celle-ci n'ait pas été représentée. D'autre part, cette dernière étape sous-entend aussi la formation du chlorure de sodium. Par contre, la position relative du chlore par rapport à l'ion sodium dans l'intermédiaire **C** ne permet pas de générer le NaCl de manière concertée avec le départ de l'ion chlorure. Il est plus raisonnable de voir la formation du NaCl en deux étapes lors desquelles l'ions chlorure se détache d'abord du carbone et se retrouve solvaté par le DMF, puis se combine à l'ion sodium pour former la paire d'ions solvatée.

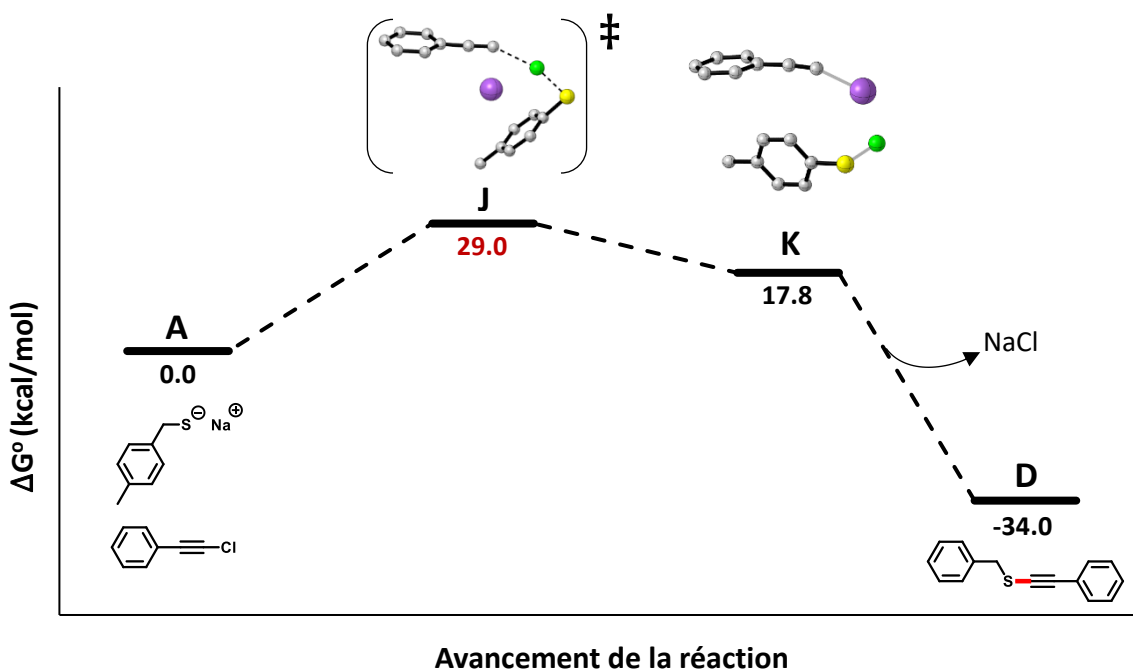


**Figure 3.5** – Profil énergétique du mécanisme de β-addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp/SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C:gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.

Le mécanisme de β-addition (**Figure 3.5**) débute par une attaque du soufre sur le carbone β en passant par l'état de transition **E** pour donner l'intermédiaire **F**. L'étape qui suit est l'expulsion de l'ion chlorure, qui se produit en passant par l'état de transition **G** pour donner l'intermédiaire **H**

où la géométrie suggère une interaction entre le soufre et le carbone  $\alpha$ . La dernière étape constitue la migration du soufre vers le carbone  $\alpha$  en passant par l'état de transition **I**, ce qui permet de former le lien S-C(sp) (en rouge) et générer le produit **D**. Le ELSA associé ce mécanisme est de 26.6 kcal/mol.

Le mécanisme d'halo-addition (**Figure 3.6**) débute par l'attaque du soufre sur le chlore en passant par l'état de transition **J**, où la liaison carbone-chlore est brisée pour donner l'intermédiaire **K**. Le produit est ensuite directement généré sans passer par aucun état de transition pour former le produit final.



**Figure 3.6** – Profil énergétique du mécanisme d'halo-addition. L'énergie des différentes structures a été calculée avec la méthode M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ // M06/def2tzvpp/SMD(DMF)/D3. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, Cl: vert, Na: violet, C :gris. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.

Le ELSA associé à ce mécanisme est de 29.0 kcal/mol. Cette valeur, ainsi que celle de l'addition  $\beta$  (26.6 kcal/mol), est largement supérieure à celle de 16.7 kcal/mol obtenue dans le cas du mécanisme d'addition  $\alpha$ . Ce résultat est en accord avec l'hypothèse émise par Miller et al. qui

suggéraient un mécanisme d' $\alpha$ -addition.<sup>23</sup> Nous pouvons maintenant utiliser ce mécanisme avec confiance dans notre étude comparative en ce qui concerne la prédiction du ELSA.

La valeur moyenne de la constante de vitesse déterminée expérimentalement pour la réaction de substitution nucléophile (**Figure 3.3**) est de  $3.67 \pm 0.06 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ .<sup>21</sup> En utilisant la théorie de l'état de transition (équation (125) de la section 2.4.3) la constante de vitesse expérimentale a été convertie en un ELSA de 15.8 kcal/mol à -25 °C. Cette valeur a été comparée à celles prédites par les cinq méthodes de calcul de structure électronique résumé au **Tableau 3.3**.

**Tableau 3.3** – Prédiction du ELSA pour une réaction de substitution nucléophile procédant via un mécanisme d'addition  $\alpha$  (Figure 3.3) en utilisant différentes méthodes de calcul.

Méthode	LDA	PBE1PBE	B3LYP	M06	MP2	Exp. <sup>a</sup>
<b>Sans dispersion empirique</b>	2.2	18.9	23.6	18.7	12.7	<b>15.8</b>
Erreur absolue	13.6	3.1	7.8	2.9	3.1	
<b>Avec dispersion empirique</b>	-----	14.3	17.0	16.7	-----	
Erreur absolue	-----	1.5	1.2	0.9	-----	

<sup>a</sup> Valeur déduite de la constante de vitesse expérimentale en utilisant la TST.

Pour chaque méthode, une première prédiction a été faite en incluant les effets de dispersion empirique D3 et une autre a été faite sans inclure ces effets. Pour LDA et MP2, la prédiction des effets de dispersion n'a pas été faite, car ces effets n'ont pas été implémentés dans le logiciel Gaussian16<sup>4</sup>.

L'ajout des effets dispersion améliore considérablement la prédiction pour B3LYP en diminuant l'erreur de prédiction de 6.6 kcal/mol. Ce résultat n'est pas surprenant compte tenu du fait que cette fonctionnelle est reconnue pour être déficiente concernant les interactions de dispersion.<sup>25</sup> En se fiant aux résultats du **Tableau 3.3**, cette déficience est moins prononcée dans le cas de PBE0 et de M06. Toutefois, ces deux méthodes bénéficient tout de même de l'ajout des effets de

dispersions en diminuant leur erreur respective de 1.6 et de 2.0 kcal/mol. La meilleure prédiction a été obtenue par la fonctionnelle M06, qui a spécifiquement été conçue de manière à pouvoir être utilisée pour la prédiction des barrières d'activation.<sup>{Zhao, 2008 #64}</sup>

Toutes les méthodes, à l'exception de LDA, supplantent la prédiction obtenue avec MP2, mais seulement dans le cas où les effets de dispersion sont inclus. Ce résultat démontre encore une fois l'efficacité des fonctionnelles hybrides ainsi que l'importance d'inclure les effets de dispersion.

### 3.4 Conclusion

Cette analyse comparative des méthodes DFT a démontré une efficacité similaire pour les trois fonctionnelles hybrides, à savoir PBE0, B3LYP et M06. N'importe laquelle de ces fonctionnelles pourrait convenir à notre étude mécanistique concernant la réaction d'alkynylation de thiol macrocyclique. L'approximation de densité locale (LDA) a démontré une déficience majeure en ce qui concerne le ELSA et dans une moindre mesure la prédiction de l'énergie de dissociation. Donc pour des raisons évidentes, la méthode LDA n'a pas été considérée pour notre étude mécanistique.

#### 3.4.1 Fonctionnelle M06

Les fonctionnelles du Minnesota (M<sub>xy</sub>, xy = 05, 06, 15, etc.) sont un groupe de fonctionnelles conçues à l'aide de techniques de paramétrisation hautement sophistiquées.<sup>{Zhao, 2005 #417;Zhao, 2006 #416;Zhao, 2008 #159;Zhao, 2008 #64;Zhao, 2011 #290;Zhao, 2006 #418}</sup> M06 et M06-2X constituent la deuxième génération de fonctionnelles proposée par le groupe Truhlar.<sup>{Zhao, 2008 #64}</sup> M06 est une fonctionnelle de type méta-GGA hybride conçue en utilisant 27% d'échange exact. Elle a été conçue, entre autres, pour pouvoir étudier les propriétés thermochimiques des éléments des groupes principaux, pour bien prédire l'énergie de corrélation à moyenne portée ainsi que les barrières d'activation. La conception de M06 a été motivée par le désir d'obtenir une version améliorée de M05<sup>26</sup> et pour améliorer les déficiences de M06-L<sup>27</sup> concernant la prédiction des barrières d'activation et des interactions non covalentes.<sup>28</sup> La fonctionnelle M06 a été paramétrée à partir d'un ensemble de molécules qui comprend des

métaux de transition, ce qui lui confère un avantage sur M06-2X dans le domaine de la chimie inorganique et organométallique.<sup>{Zhao, 2008 #64}</sup> De plus, M06 a déjà été utilisée pour des études mécanistiques impliquant des métaux de transition en donnant des résultats très encourageants.<sup>29-36</sup> Pour ces raisons, nous avons choisi M06 pour mener notre étude mécanistique sur la réaction macro-CGS.

### 3.4.2 Protocole de calcul

Les bons résultats obtenus lors de l'étude comparative des propriétés chimiques ont permis de confirmer l'efficacité du protocole de calcul présenté en début de chapitre concernant les ensembles de bases utilisés, le modèle de solvant et l'importance d'inclure les effets de dispersion.

## 3.5 Références

1. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M., Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics* **2017**, *115* (19), 2315-2372.
2. Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models, Chap. 6,8*. John Wiley & Sons: 2013.
3. Szabo, A.; Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications: 2012.
4. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.
5. Binning Jr., R. C.; Curtiss, L. A., Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga–Kr. *Journal of Computational Chemistry* **1990**, *11* (10), 1206-1216.
6. Blaudeau, J.-P.; McGrath, M. P.; Curtiss, L. A.; Radom, L., Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca. *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *107* (13), 5016-5021.

7. Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics* **1971**, *54* (2), 724-728.
8. Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *The Journal of Chemical Physics* **1982**, *77* (7), 3654-3665.
9. Hariharan, P. C.; Pople, J. A., Accuracy of AH n equilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory. *Molecular Physics* **1974**, *27* (1), 209-214.
10. Rassolov, V. A.; Pople, J. A.; Ratner, M. A.; Windus, T. L., 6-31G\* basis set for atoms K through Zn. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109* (4), 1223-1229.
11. Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A., 6-31G\* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry* **2001**, *22* (9), 976-984.
12. Chiodo, S.; Russo, N.; Sicilia, E., LANL2DZ basis sets recontracted in the framework of density functional theory. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125* (10), 104107.
13. Weigend, F., Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, *8* (9), 1057-1065.
14. Weigend, F.; Ahlrichs, R., Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2005**, *7* (18), 3297-3305.
15. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (18), 6378-6396.
16. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics* **2010**, *132* (15), 154104.
17. Foresman, J. B.; Frisch, A., *Exploring chemistry with electronic structure methods*. Third edition. ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
18. Häser, M., Møller-Plesset (MP2) perturbation theory for large molecules. *Theoretical Chemistry Accounts* **1993**, *87* (1), 147-173.
19. Stange, A. F.; Kaim, W., Highly dissymmetric chelate coordination of 3, 4, 7, 8-tetramethyl-1, 10-phenanthroline to Cu I (SR). *Chemical Communications* **1998**, (4), 469-470.
20. Chen, C.; Weng, Z.; Hartwig, J. F., Synthesis of Copper (I) thiolate complexes in the thioetherification of aryl halides. *Organometallics* **2012**, *31* (22), 8031-8037.
21. Kuriakose, A.; Miller, S. I., Kinetics of nucleophilic substitution at an acetylenic carbon. *Tetrahedron Letters* **1962**, *3* (20), 905-907.
22. Miller, S. I.; Orzech, C. E.; Welch, C. A.; Ziegler, G. R.; Dickstein, J. I., Nucleophilic Substitution at an Acetylenic Carbon. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84* (10), 2020-2021.
23. Miller, S. I.; Dickstein, J. I., Nucleophilic substitution at acetylenic carbon. The last holdout. *Accounts of Chemical Research* **1976**, *9* (10), 358-363.
24. Dickstein, J.; Miller, S., The chemistry of the carbon-carbon triple bond. by S. Patai, John Wiley & Sons, New York **1978**, (Part 2).

25. Zhou, Y.; Wu, J.; Xu, X., How well can B3LYP heats of formation be improved by dispersion correction models? *Theoretical Chemistry Accounts* **2016**, *135* (2), 44.
26. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2005**, *123* (16), 161103.
27. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125* (19), 194101.
28. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (2), 157-167.
29. Guo, P.; Zhang, R.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K., Synthesis of Chiral Tertiary  $\alpha,\alpha$ -Difluoromethyl Carbinols by Cu-Catalyzed Asymmetric Propargylation. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (71), 16425-16434.
30. Guo, X.; Wang, T.; Zheng, Y.; Zhou, L.; Li, J., Computational study of regiodivergent pathways in the copper-catalyzed borocyanation of 1,3-dienes: Mechanism and origin of regioselectivity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, *904*, 121014.
31. Han, S.; Kim, H.-S.; Zhang, M.; Xia, Y.; Lee, S., Ni/Cu-Catalyzed Decarboxylative Addition of Alkynoic Acids to Terminal Alkynes for the Synthesis of gem-1,3-Enynes. *Organic Letters* **2019**, *21* (14), 5426-5431.
32. Huang, G.; Cheng, B.; Xu, L.; Li, Y.; Xia, Y., Mechanism of the Transition-Metal-Catalyzed Hydroarylation of Bromo-Alkynes Revisited: Hydrogen versus Bromine Migration. *Chemistry–A European Journal* **2012**, *18* (17), 5401-5415.
33. Liu, S.; Liu, J.; Wang, Q.; Wang, J.; Huang, F.; Wang, W.; Sun, C.; Chen, D., The origin of regioselectivity in Cu-catalyzed hydrocarbonylative coupling of alkynes with alkyl halides. *Organic Chemistry Frontiers* **2020**, *7* (9), 1137-1148.
34. Wu, Y.; Genest, A.; Rösch, N., Does the preferred mechanism of a catalytic transformation depend on the density functional? Ethylene hydrosilylation by a metal complex as a case study. *The Journal of Physical Chemistry A* **2014**, *118* (16), 3004-3013.
35. Zhang, Y.; Li, Y.; Zhou, W.; Zhang, M.; Zhang, Q.; Jia, R.; Zhao, J., Assembly of polysubstituted chiral cyclopropylamines via highly enantioselective Cu-catalyzed three-component cyclopropene alkenylation. *Chemical Communications* **2020**, *56* (81), 12250-12253.
36. Zhao, C.; Zhang, X.; He, Z.; Guan, Q.; Li, W., Demystifying the mechanism of NMP ligands in promoting Cu-catalyzed acetylene hydrochlorination: insights from a density functional theory study. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2020**, *7* (17), 3204-3216.

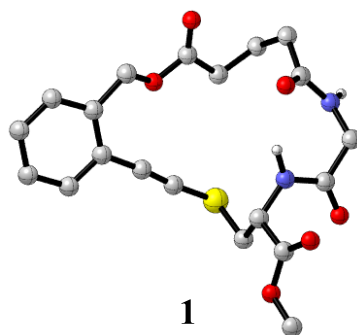




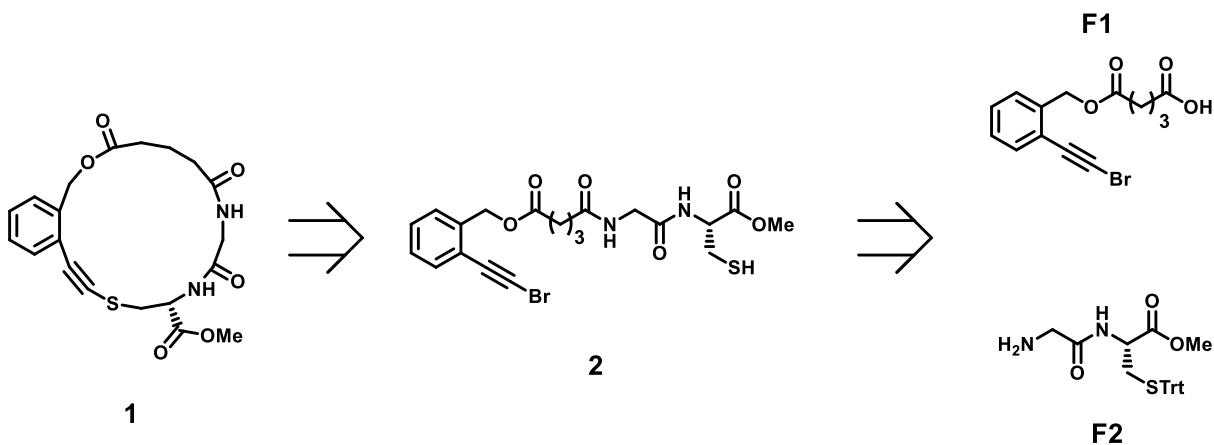
## 4. Résultats de l'étude mécanistique

### 4.1 Synthèse du macrocycle

La stratégie rétrosynthétique du macrocycle **1** (Figure 4.1) est donnée au Schéma 4.1. Cette rétrosynthèse indique que le macrocycle **1** a été obtenu à partir du précurseur linéaire **2** qui lui-même a été synthétisé via un couplage peptidique entre les fragments **F1** et **F2**. Les synthèses multi-étapes des fragments **F1** et **F2** seront d'abord présentées, et nous terminerons par le couplage peptidique entre ces deux fragments suivi de la réaction macro-CGS. Il est à noter que la synthèse du macrocycle a été effectuée l'été précédent le début du projet de maîtrise.



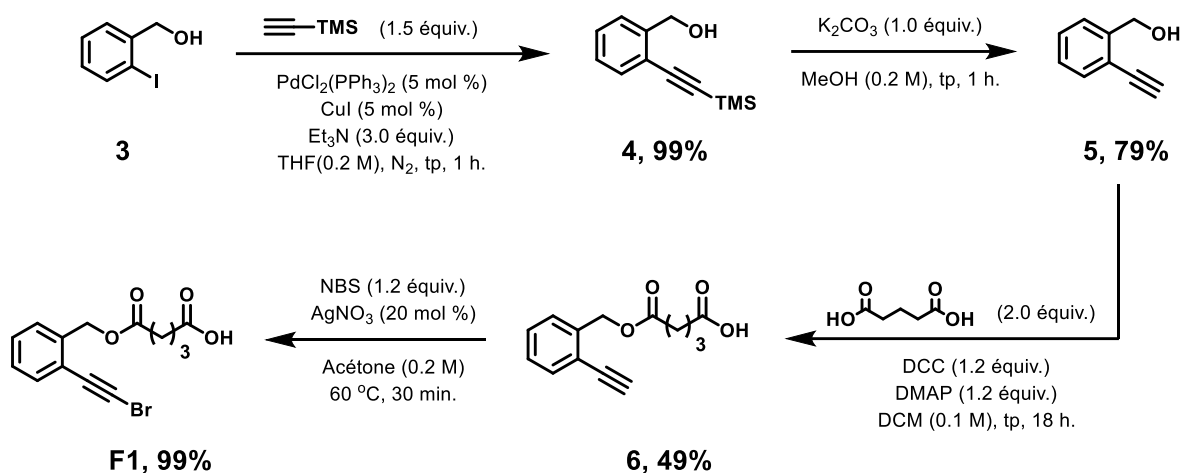
**Figure 4.1** – Macrocycle synthétisé avec la méthode macro-CGS. Les couleurs associées aux différents atomes sont S: jaune, O: rouge, N: bleu, C: gris, H: blanc. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.



**Schéma 4.1** – Rétrosynthèse du macrocycle 1.

### 4.1.1 Synthèse du fragment F1

La synthèse multi-étapes du fragment **F1** est résumée par le **Schéma 4.2**.



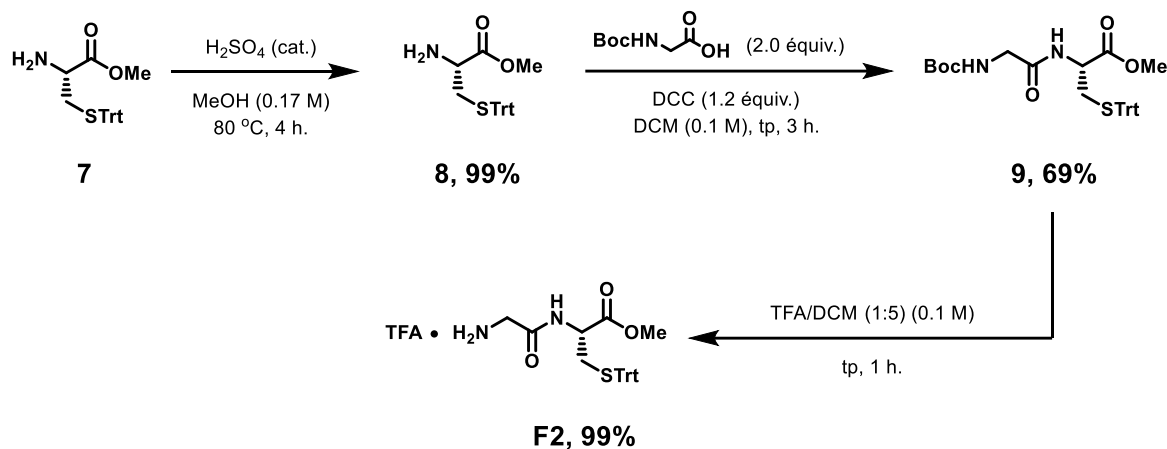
**Schéma 4.2** – Synthèse multi-étapes du fragment F1.

Le 2-iodobenzyl alcool (**3**) a été utilisé comme matériel de départ. Le composé **4** a été synthétisé en effectuant un couplage de Sonogashira entre le composé **3** et l'éthynyltriméthylsilane pour donner un rendement quantitatif. Ensuite, le composé **5** a été obtenu suite à une déprotection du groupement triméthylsilyl du composé **4** en conditions basiques pour donner un rendement de 79 %. Le composé **6** a été synthétisé via une estérification de Steglich de l'acide glutarique avec un rendement de 49 %. Le rendement plutôt faible suggère que la réaction de monocouplage est en compétition avec la formation du diester. Le fragment **F1** a ensuite été synthétisé de manière quantitative via une bromation de l'alcyne du composé **6**. Cependant, ce rendement représente le rendement brut puisque le spectre RMN  $^1\text{H}$  démontrait la présence de succinimide, un sous-produit de la réaction, qui tend à co-éluer avec le produit désiré (**F1**) lors de l'étape de purification.

### 4.1.2 Synthèse du fragment F2

La synthèse multi-étapes du fragment **F2** est résumée par le **Schéma 4.3**. La cystéine S-protégée (**7**) a été utilisée comme matériel de départ. Le composé **8** a d'abord été obtenu avec un rendement quantitatif suite à une estérification de Fisher du composé **7**. Ensuite, le composé **9** a

été obtenu avec un rendement de 69 % via un couplage peptidique utilisant du DCC et une glycine *N*-protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc).

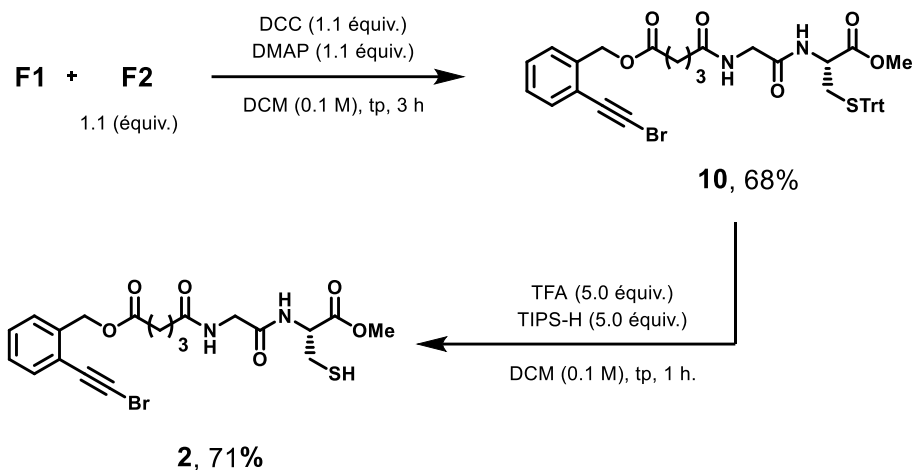


**Schéma 4.3** – Synthèse multi-étapes du fragment F2.

Le dipeptide **F2** a finalement été obtenu avec un rendement de 99% en effectuant une déprotection orthogonale du groupement Boc en présence d'acide trifluoroacétique. Ces conditions ont permis de retirer le groupement Boc tout en conservant le groupement trityle (Trt) sur le soufre de la cystéine. Cette précaution fut nécessaire afin d'empêcher le thiol d'intervenir dans le couplage peptidique entre les fragments **F1** et **F2**.

#### 4.1.3 Synthèse du précurseur macrocyclique

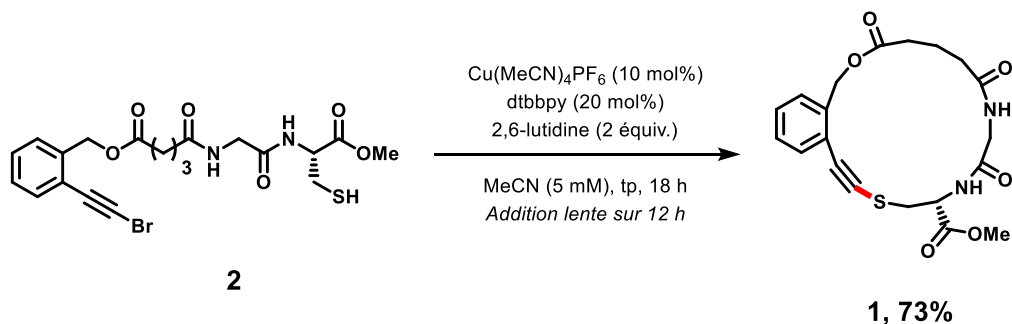
Les deux étapes utilisées pour la préparation du précurseur macrocyclique **2** sont résumées par le **Schéma 4.4**. La première étape consista en un couplage peptidique DCC/DMAP entre les fragments **F1** et **F2** pour donner le composé **10** avec un rendement de 68 %. Ensuite, le précurseur **2** a été obtenu avec un rendement de 71% en effectuant la déprotection du *S*-trityle en présence de TFA et de triisopropylsilane (TIPS-H).



**Sch\u00e9ma 4.4** – Synth\u00e8se multi-\u00e9tapes du pr\u00e9curseur lin\u00e9aire **2**.

#### 4.1.4 Synth\u00e8se du macrocycle

Le macrocycle **1** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 avec un rendement de 73% en utilisant la m\u00e9thode d'alkynylation de thiol macrocyclique catalys\u00e9e au cuivre(I) d\u00e9velopp\u00e9e par le groupe Collins (macro-CGS) (**Sch\u00e9ma 4.5**).



**Sch\u00e9ma 4.5** – Synth\u00e8se du macrocycle **1** via la r\u00e9action macro-CGS effectu\u00e9e sur le pr\u00e9curseur lin\u00e9aire **2**.

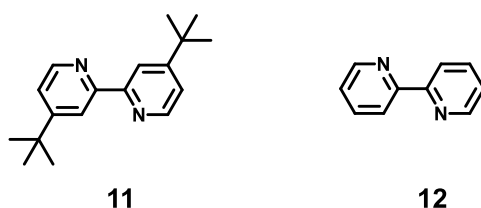
La macrocyclisation a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 haute dilution et par addition lente afin de limiter la r\u00e9action bimol\u00e9culaire. Toutes les proc\u00e9dures exp\u00e9rimentales, ainsi que les donn\u00e9es concernant la caract\u00e9risation des compos\u00e9s synth\u00e9tis\u00e9s sont disponibles dans le mat\u00e9riel suppl\u00e9mentaire de l'article du Dr \u00c9ric Godin.<sup>1</sup>

## 4.2 Résumé des hypothèses

Nous présentons maintenant les résultats concernant l'étude théorique du mécanisme associé à la réaction macro-CGS du **Schéma 4.5**. Nous proposons d'abord au lecteur de faire un survol des mécanismes investigués. Ceux-ci ont été résumés en ne représentant seulement que les états de transition clés et de manière à démontrer l'évolution globale du cycle catalytique dans chaque cas.

### 4.2.1 Choix du ligand

Il est à noter que, pour la modélisation, le ligand 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbbpy) (**11**) a été remplacé par le ligand 2,2'-bipyridyl (bpy) (**12**) (**Figure 4.2**).



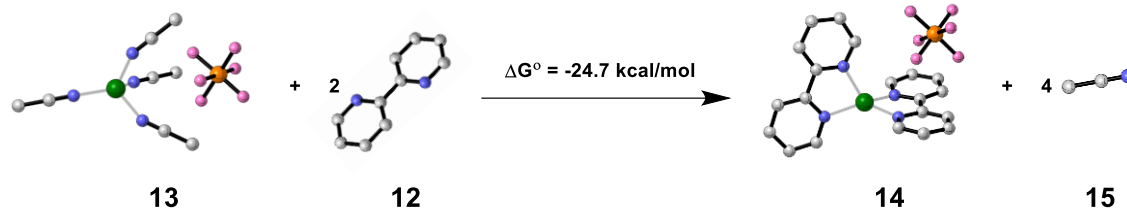
**Figure 4.2** – Ligand dtbbpy (**11**) et ligand bpy (**12**).

Étant donné que les groupements *tert*-butyles du dtbbpy sont éloignés du noyau catalytique, il est raisonnable de considérer, en première approximation, que l'effet électrodonneur inductif généré par ces substituants ne sera pas un facteur déterminant en ce qui concerne le mécanisme. De plus, il a été démontré que, pour la réaction bimoléculaire, on obtient un rendement comparable en utilisant soit dtbbpy ou bpy.<sup>2</sup> Ainsi, le fait d'utiliser le ligand bpy au lieu du ligand dtbbpy ne devrait pas avoir d'impact sur la conclusion que l'on pourra tirer de notre étude théorique. Le choix du ligand bpy en remplacement de dtbbpy a été motivé uniquement dans le but de diminuer le temps de calcul.

### 4.2.2 Forme active du catalyseur

Selon nos calculs, le  $\Delta G^\circ$  de la réaction présentée par le **Schéma 4.6** est de -24.7 kcal/mol. Ce résultat suggère qu'une fois en solution la forme initiale du catalyseur de cuivre(I) **13** se départira

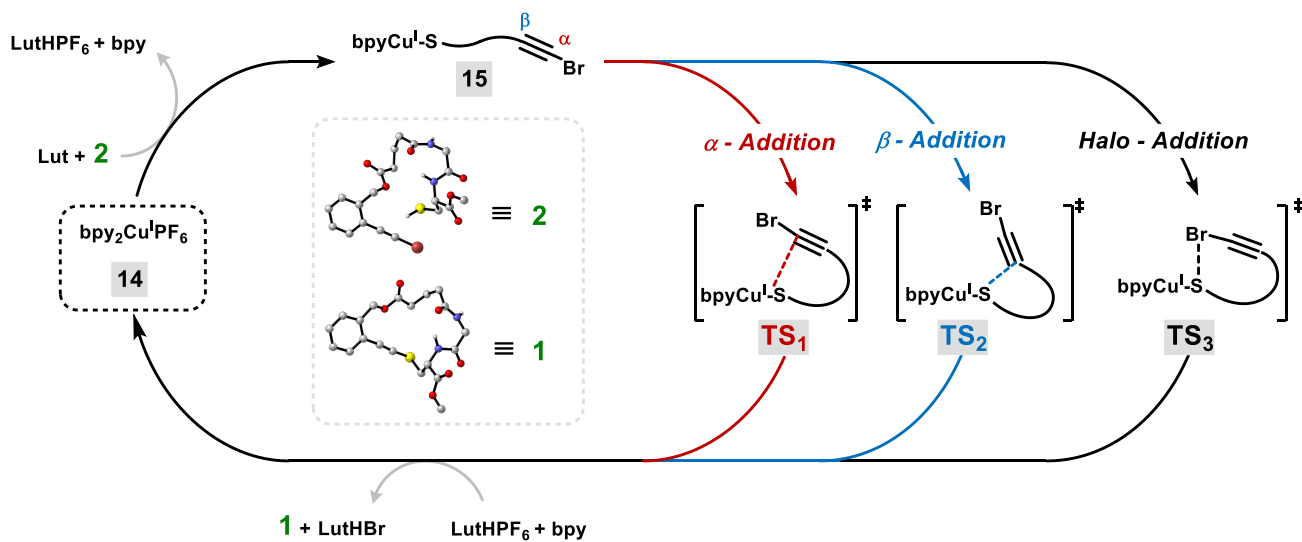
des quatre ligands acétonitrile (**15**) pour se coordonner à deux ligands bpy (**12**). On obtient alors le complexe de cuivre(I) **14** qui servira de point de départ pour tous les mécanismes.



**Schéma 4.5** – Formation du complexe métallique  $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$  (**14**) à partir du complexe métallique  $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  (**13**). Les couleurs associées aux différents atomes sont N : bleu, C : gris, P : orange, F : rose, Cu : vert. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté.

### 4.2.3 $\alpha$ , $\beta$ et halo - addition

Nous avons vu au chapitre précédent que le caractère triphilique du groupement bromoalcyne suggère la possibilité d'un mécanisme d' $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition ou halo-addition. Ces trois mécanismes transposés dans le cadre de la réaction macro-CGS sont résumés par les cycles catalytiques de la **Figure 4.3**.

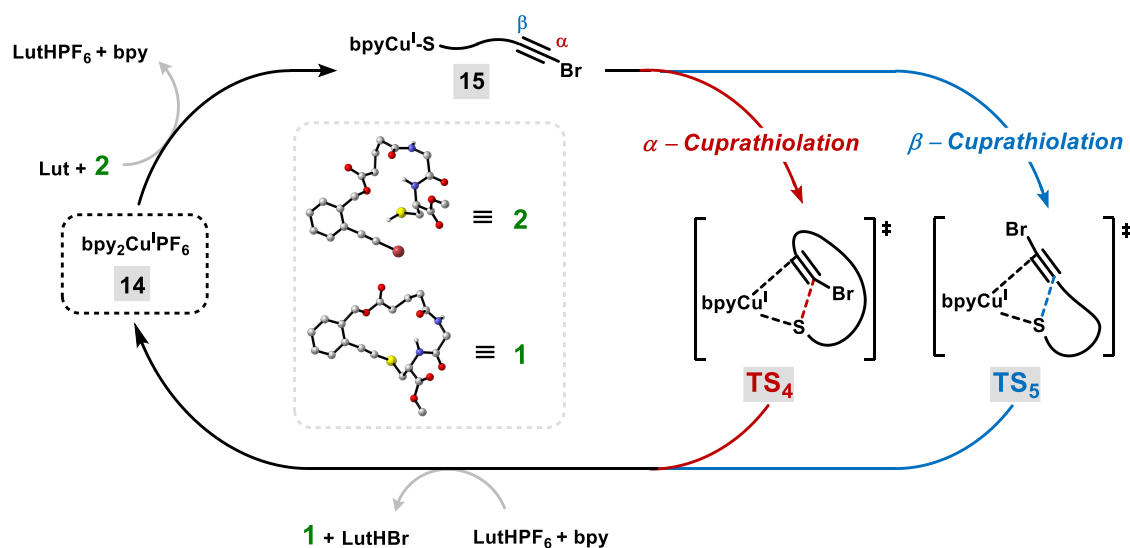


**Figure 4.3** – Cycles catalytiques simplifiés associés aux mécanismes d' $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition et halo-addition.

Le point de départ pour les trois mécanismes est le même : il s'agit du composé **14**, qui représente la forme du catalyseur en solution. Ensuite, le précurseur s'insère sur le composé **14** via une interaction soufre-cuivre et subit une déprotonation par la 2,6-lutidine (Lut) pour former le sel correspondant (LutHPF<sub>6</sub>) et le composé **15** (démontré ici en une seule étape). Lors de cette étape un des ligands bpy se détache du cuivre pour laisser place au soufre. C'est à partir du composé **15** que les différents mécanismes d'addition prennent place.

Le mécanisme d'α-addition passe par l'état de transition **TS<sub>1</sub>** où l'attaque du soufre se fait sur le carbone α. Le mécanisme de β-addition passe par l'état de transition **TS<sub>2</sub>** où l'attaque du soufre se fait sur le carbone β. Finalement, le mécanisme d'halo-addition passe par l'état de transition **TS<sub>3</sub>** où l'attaque du soufre se fait sur le brome. Chaque mécanisme se termine par l'expulsion de l'anion bromure, qui prend la place de l'anion PF<sub>6</sub><sup>-</sup> pour former le composé ionique LutHBr et le macrocycle **1**. Lors de la même étape, l'anion PF<sub>6</sub><sup>-</sup> et un ligand bpy se réinsèrent sur le cuivre pour reformer le catalyseur de départ **14**.

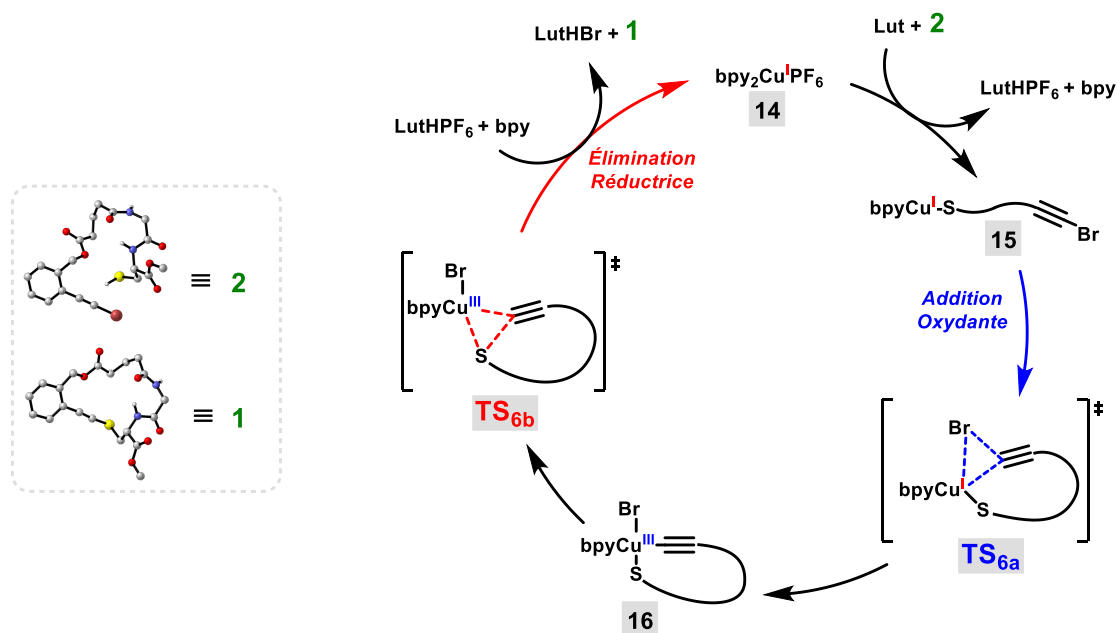
#### 4.2.4 α et β – cuprathiolation



**Figure 4.4** – Cycles catalytiques simplifiés associés aux mécanismes d'α-cuprathiolation et de β-cuprathiolation.

Deux autres mécanismes ont été considérés à partir des mécanismes d' $\alpha$  et  $\beta$ -addition. En effet, nous pouvons supposer que le cuivre intervient de manière concertée avec le soufre en interagissant avec le carbone opposé. Il s'agit des mécanismes d' $\alpha$ -cuprathiolation et  $\beta$ -cuprathiolation. Ces deux mécanismes transposés dans le cadre de la réaction macro-CSG sont résumés par les cycles catalytiques de la **Figure 4.4**. Dans ces deux hypothèses, le soufre agit toujours en tant que nucléophile par rapport à la triple liaison CC, mais le cuivre agirait en tant qu'électrophile par rapport à celle-ci. Dans ce cas, le déplacement de la densité électronique s'effectuerait du soufre vers le carbone  $\alpha$  ou  $\beta$ , dépendamment du mécanisme, et puis du carbone adjacent vers le cuivre. Selon la **Figure 4.4**, ces deux voies mécanistiques passent par les états de transition **TS<sub>4</sub>** et **TS<sub>5</sub>** respectivement

#### 4.2.5 Addition oxydante – Élimination réductrice



**Figure 4.5** – Cycle catalytique associé au mécanisme d'addition oxydante-élimination réductrice.



Le dernier mécanisme qui a été examiné est celui de l'addition oxydante – élimination réductrice (OARE). Ce mécanisme transposé dans le cadre de la réaction macro-CGS est représenté par le cycle catalytique de la **Figure 4.5**, où les états de transition associés à l'addition oxydante et l'élimination réductrice sont représentés par **TS<sub>6a</sub>** et **TS<sub>6b</sub>** respectivement.

Le prochain sous-chapitre porte sur les résultats théoriques associés aux profils énergétiques des mécanismes qui ont été présentés ici.



### 4.3 Computational Insight into a Cu-Catalyzed Csp-S Coupling to Form a Macrocyclic Alkynyl Sulfide

Mathieu Morency, Radu Iftimie\* and Shawn K. Collins\*

Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis,  
Université de Montréal, Complexe des Sciences, 1375 Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal,  
Québec H2V 0B3 CANADA

Reprinted (adapted) with permission from  
Morency, M.; Iftimie, R.; Collins, S. K., Computational Insight into Cu-Catalyzed Csp-S Coupling  
to Form a Macrocyclic Alkynyl Sulfide. *The Journal of Organic Chemistry* 2021.

Copyright (2021) American Chemical Society

Permanent link to the article (DOI): [10.1021/acs.joc.0c03068](https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c03068)



## Accord des coauteurs d'un article inclus dans un mémoire de maîtrise ou une thèse de doctorat

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs. De plus, le nom de tous les coauteurs doit apparaître dans le manuscrit pour chacun des articles. Enfin, une déclaration distincte doit être remplie pour chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse. Pour toute information complémentaire, consultez le [Guide des mémoires et des thèses](#).

### 1. Identification de l'étudiant

Nom Morency	Prénom Mathieu	Matricule UdeM 20004062
Grade <input checked="" type="checkbox"/> Maîtrise <input type="checkbox"/> Doctorat	Programme <small>(titre et numéro)</small> Chimie 2-060-1-0	

### 2. Identification de l'article

Titre Computational Insight into a Cu-Catalyzed Csp-S Coupling to Form a Macrocyclic Alkynyl Si	
État actuel de l'article : <input checked="" type="checkbox"/> publié <input type="checkbox"/> accepté <input type="checkbox"/> en révision <input type="checkbox"/> soumis <input type="checkbox"/> en préparation	
Revue / journal* The Journal of Organic Chemistry	
<small>* Si l'article est publié ou a été accepté pour publication, veuillez fournir tous les détails disponibles.</small>	

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise Mathieu Morency à inclure cet article dans son mémoire de maît  qui a pour titre :  
**Étude théorique d'une réaction d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I)**

\* \* \*

Shawn K. Collins <small>Nom coauteur 1</small>	Date	Shawn Collins <small>Signature</small>
Radu Iftimie <small>Nom coauteur 2</small>	26/03/2021	<i>R Iftimie</i>
<small>Nom coauteur 3</small>	Date	Signature
<small>Nom coauteur 4</small>	Date	Signature
<small>Nom coauteur 5</small>	Date	Signature
<small>Nom coauteur 6</small>	Date	Signature
<small>Nom coauteur 7</small>	Date	Signature



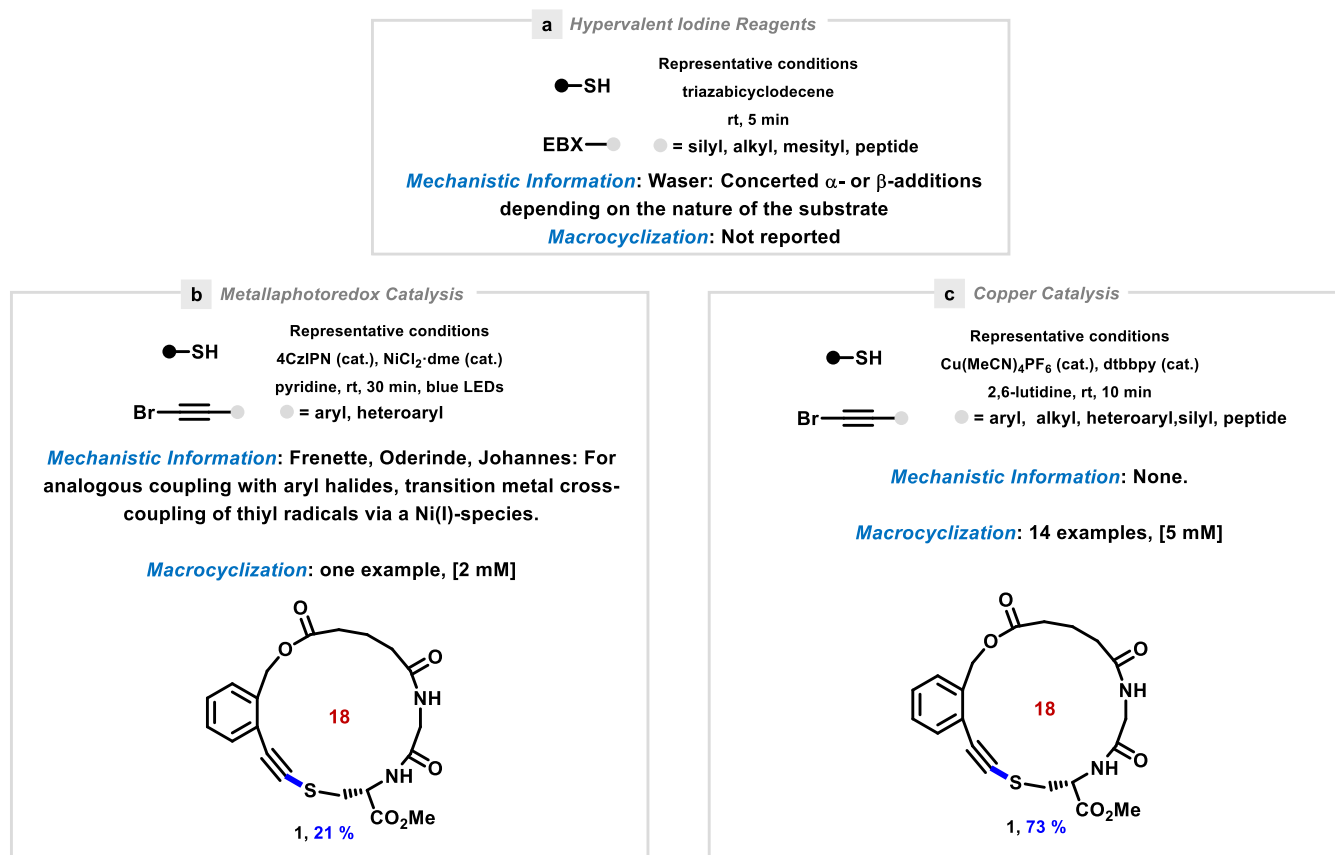
### 4.3.1 ABSTRACT

Copper-catalyzed Csp-S cross-coupling is known to form rare macrocyclic alkynyl sulfides. Computational study now suggests a mechanism for the reaction pathway. Upon formation of Cu-S species, subsequent  $\alpha$ -addition/elimination at the ethynylic carbon affords the desired macrocycle.

### 4.3.2 INTRODUCTION

Heteroatom-substituted alkynes are attractive synthons in molecular synthesis. Typically involving a *N*-, *O*-, *P*- or *S*-substituted alkyne, the resulting  $\pi$ -systems are polarized and can be exploited in a number of functionalizations, additions or annulations.<sup>3-14</sup> Alkynyl sulfides in particular have attracted attention for their versatility and stability to air and moisture. Consequently, a number of methods have appeared to construct such motifs.<sup>15</sup> An Umpolung approach exploiting ethynyl benziodoxolone (EBX) hypervalent iodine reagents enables the synthesis of alkynyl sulfides from a broad range of sulfur nucleophiles and tolerates a variety of functional groups (**Figure 4.6-a**).<sup>16-17</sup> In particular the method is a general and practical method for the synthesis of thioalkynes in complex peptides.<sup>18-19</sup> Given the utility, it is not surprising that the mechanism has been studied using a combined experimental and computational approach that identified important sulfur-iodine interactions that proceed either via  $\alpha$ - or  $\beta$ -additions depending on the substituent on the alkyne.<sup>20</sup> The synthesis of alkynyl sulfides has also been explored using a catalytic metallaphotoredox strategy (**Figure 4.6-b**).<sup>21</sup> The coupling of thiols with aromatic alkynyl bromides afforded a variety of alkynyl sulfides when treated with an organic photocatalyst (4CzIPN), a Ni-catalyst and irradiated under blue LEDs. In particular, the method was used to prepare the first macrocyclic alkynyl sulfide **1**. While no mechanistic information was obtained, Frenette, Oderinde and Johannes had investigated an analogous cross-coupling of aryl halides and thiols under similar conditions. Their report describes a transition metal-catalyzed cross-coupling with photochemically generated thiyl radicals via a Ni(I)-species.<sup>22</sup> Recently our group disclosed a Cu-catalysed cross-coupling of bromo-alkynes with thiols as a route to alkynyl sulfides (**Figure 4.6-c**).<sup>23</sup> The method employs a commercially available catalytic system and couples alkyl and aryl bromo-alkynes. The substrate scope includes the functionalization of

cysteine in dipeptides as well the synthesis of rare bis-heteroatom substituted alkynes. The method was particularly adept at forming rare macrocyclic alkynyl sulfides and demonstrated the versatile diversification permitted by the functional group.<sup>1</sup> Interestingly, the Cu-catalyzed chemistry formed the macrocycle **1** in higher yields than the corresponding metallaphotoredox route (73 vs. 21 % yield) at even higher concentrations (5 vs. 2 mM). Unfortunately, no insight into the mechanism of the copper-catalyzed protocol was available. Herein we report on computation modelling of the formation of macrocycle **1** that suggests an  $\alpha$ -addition pathway.

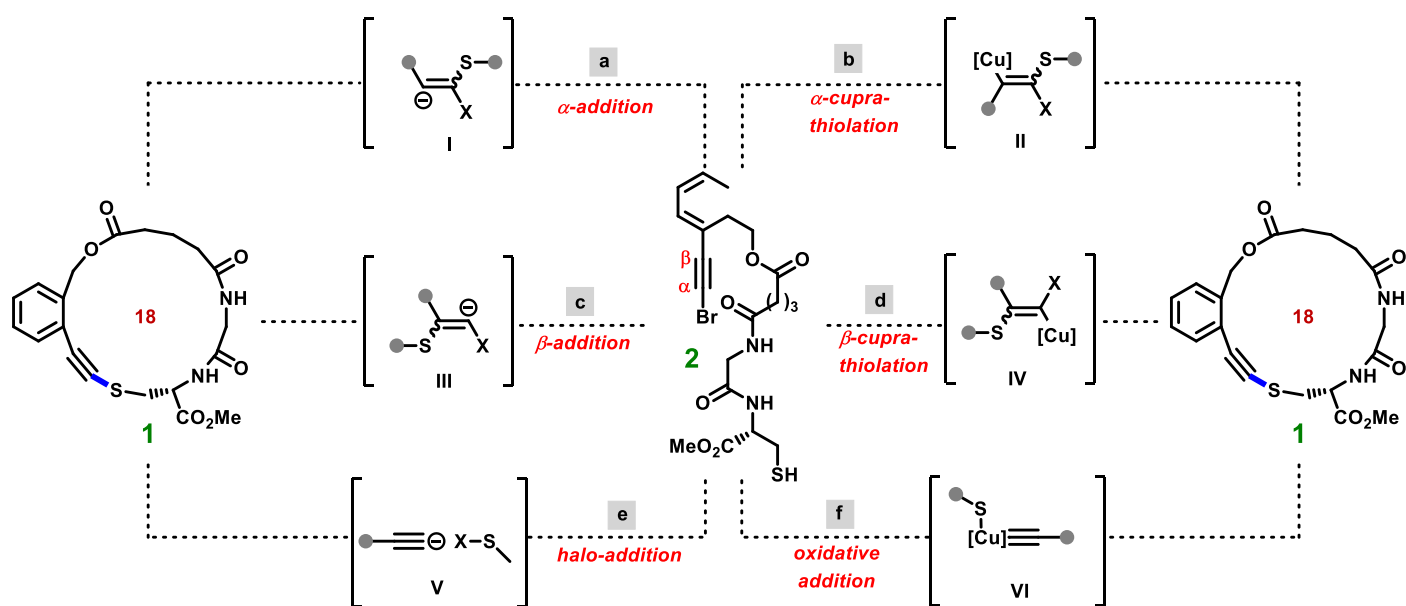


**Figure 4.6** – Selected methods for the formation of alkynyl sulfides (ring size indicated in red).

Exploration of nucleophilic substitution at the C<sub>sp</sub> carbon atom of a haloalkyne was an early investigation into the mechanism of formation of alkynyl sulfides. Haloalkynes are versatile building blocks that are triphilic in nature and can undergo nucleophilic attack at both the  $\alpha$ -,  $\beta$ - and halo-positions of the alkyne. Research in the 1970s clearly demonstrated that nucleophilic



substitution of haloalkynes at the ethynylic carbon is an acceptable mechanistic pathway.<sup>24-28</sup> When the mechanism of thiol addition onto EBX-alkynes was investigated, it was found that additions to multiple sites of alkynes functionalized with leaving groups are possible depending on the substituent on the alkyne.<sup>20</sup> For the macrocyclic precursor **2**,  $\alpha$ -addition would imply nucleophilic attack at the  $C_{sp}$  carbon, which would be favoured when the alkynyl substituent can stabilize the resulting anionic charge in intermediate **I** (**Figure 4.7-a**). Elimination of the halide leaving group reforms the alkyne in macrocycle **1**. Given that the process is catalysed by a copper complex, an analogous  $\alpha$ -cuprathiolation could be envisioned (**Figure 4.7-b**). A *syn*-addition would result in the thiolation at the  $\alpha$ -carbon (plausible intermediate **II**), with subsequent elimination affording the macrocycle **1**.



**Figure 4.7** – Possible reaction mechanisms for the formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via addition to a bromoalkyne. Reaction conditions:  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  (10 mol %), dtbbpy (20 mol %), 2,6-lutidine (2 equiv.), MeCN (5 mM), rt, 18 h, slow addition over 12 h.

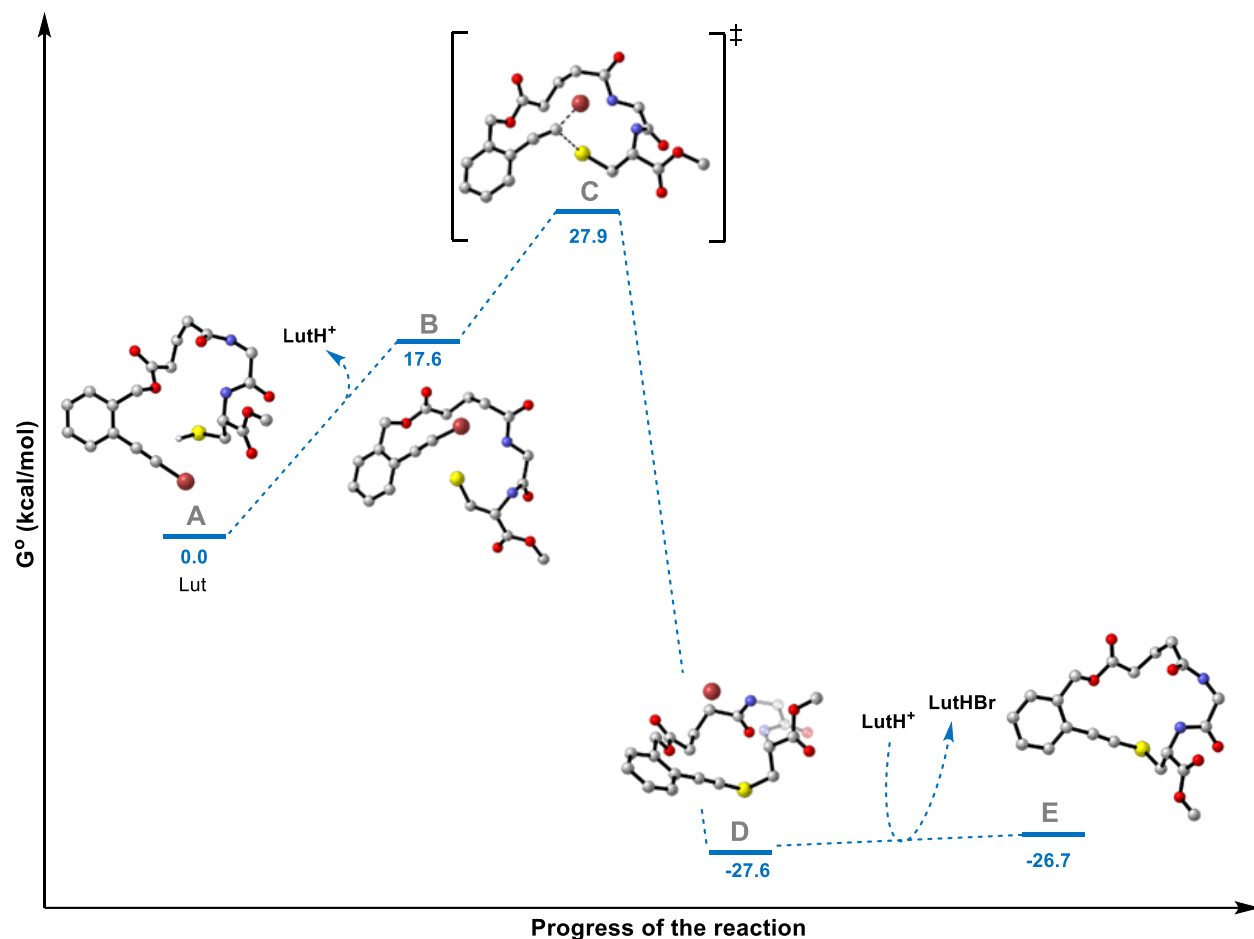
In a  $\beta$ -addition, addition of the thiol nucleophile forms an anionic intermediate **III** (**Figure 4.7**). In contrast to the  $\alpha$ -addition pathway, intermediate **III** would subsequently form a carbene intermediate and undergo bond migration to form the desired alkynyl product **1**. Again it is possible that the copper complex could play a role and promote formation of intermediate **IV** via

a *syn*-addition. Similarly, an  $\alpha$ -elimination would form a carbene that could undergo bond migration to form the desired macrocycle **1**. The triphilic nature of alkynyl halides also allows for a halo-addition mechanism. In the case of the macrocyclization of peptide **2**, nucleophilic attack of the thiol onto the halogen would result in the formation of an anionic alkyne (**Figure 4.7-V**). Subsequent nucleophilic displacement of the halide would form the desired alkynyl sulfide **1**. Finally, it is also possible that the copper complex promotes formation of the desired alkynyl sulfide via an oxidative addition/reductive elimination type catalytic cycle (via intermediate **VI**, **Figure 4.7**). The above six mechanistic possibilities were investigated computationally with an emphasis on identifying pathways which could plausibly proceed at room temperature.

### 4.3.3 RESULTS AND DISCUSSION

To gain further insight into the operating mechanism, quantum chemical calculations were carried out at the SMD(MeCN)-[M06/ def2-TZVPP]-D3 level of theory. First, an uncatalyzed addition of the thiol to the bromoalkyne of macrocyclic precursor **1** was investigated (**Figures 4.8**, in all the figures presented herein, the color scheme of the atoms is S:yellow, O: red, Br: dark red, N: blue, and Cu: dark green). Deprotonation of the thiol by lutidine is calculated to be significantly uphill, whereby the thiolate **B** is +17.6 kcal/mol greater in energy. In addition, a proposed addition of the thiolate via an  $\alpha$ -addition mechanism is calculated to occur via a transition state **C** that is a further +27.9 kcal/mol. The proposed transition state appears to be a concerted formation of the C-S bond and breaking of the C-Br bond. No formal anionic intermediate (such as **I**, **Figure 4.7**) was found as a minima, and following addition, the macrocycle **D** falls in energy (-27.6 kcal/mol). Further association of the bromide with the protonated lutidine cation affords the desired product **E**. Given the high energy barrier of transition state **C**, it is unlikely that such a mechanism could account for the formation of **1** at ambient temperatures.

Next, the Cu-catalyzed routes were explored. To simplify calculation, the alkynylation used bpy (2,2'-bipyridine) as ligand. It has been previously calculated that an equilibria of copper species with diamine ligands and thiols can be present and is highly dependent on the nature of the solvent.<sup>29</sup> Computational studies revealed that the complex Cu(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> would be formed under the reaction conditions (**Figure 4.9-A**).

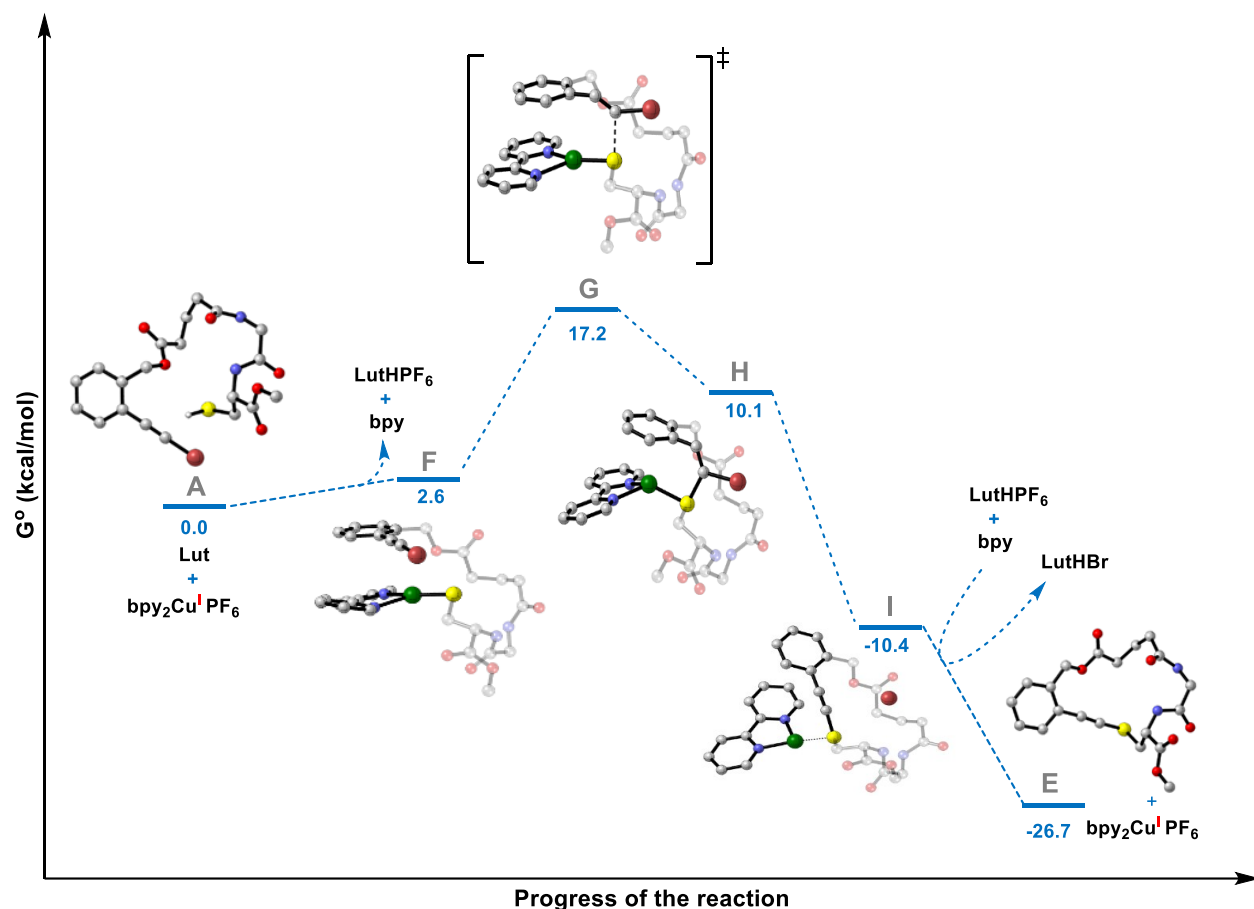


**Figure 4.8** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the uncatalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

Interaction with the linear precursor **2** results in the formation of the copper-thiolide intermediate **F**, with concomitant release of one ligand of bpy and protonation of 2,6-lutidine (shown as **Lut** in **Figure 4.9**).<sup>a</sup> Transition state **G** is formed with an activation barrier of only +17.2 kcal/mol, where the sulfur atom of the thiol is brought into proximity of the ethynylic carbon. In contrast to the uncatalyzed reaction pathway, the transition state shows clear bending from the linear geometry of an alkyne toward that of an alkene. The Cu-catalyzed  $\alpha$ -addition then results in an anionic intermediate **H**, that may be further stabilized through the aryl substituent. Intermediate **H** subsequently undergoes barrierless expulsion of bromide and formation of a

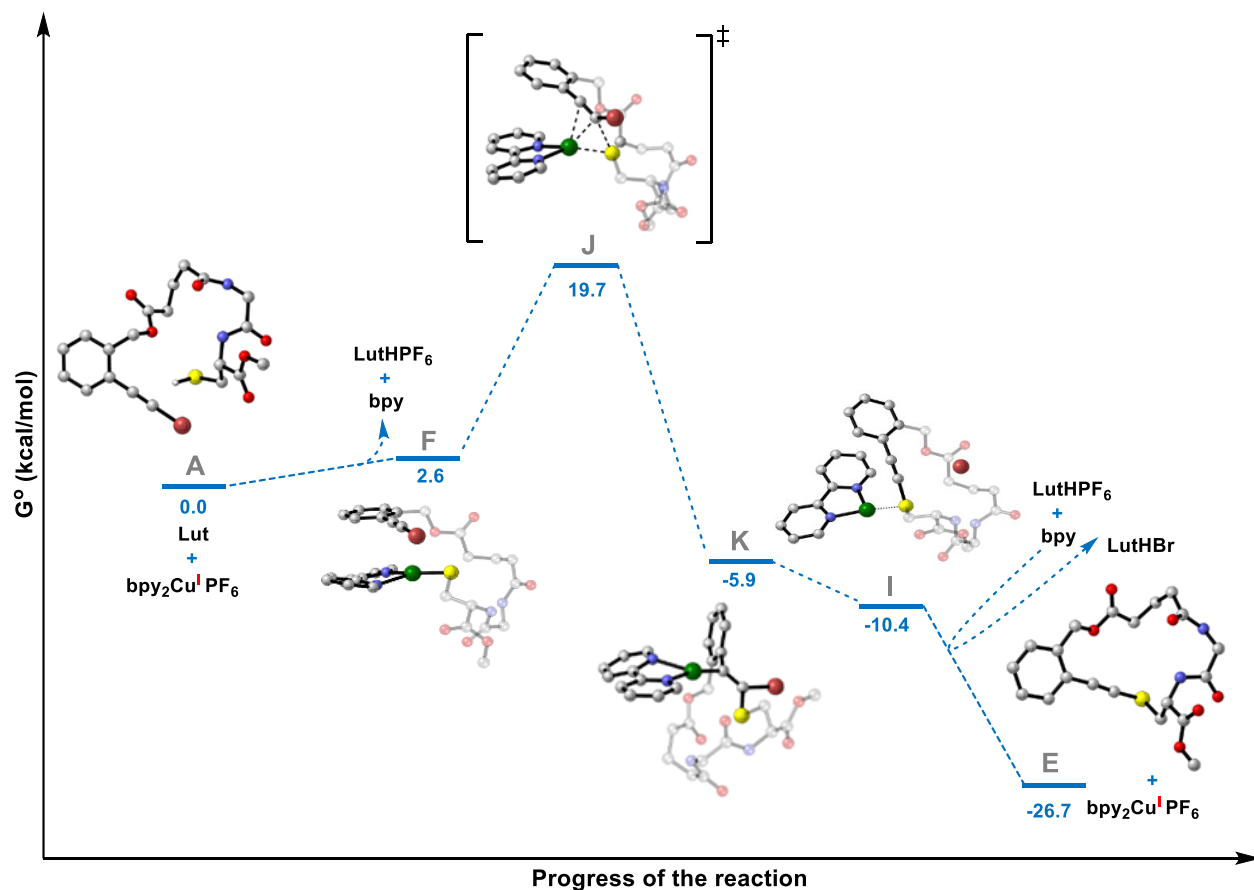
<sup>a</sup> It should be noted that the energetics of the deprotonation step could vary greatly depending on solvation/solvent. Further studies on solvent effects both experimentally and computational are in progress.

macrocyclic product **I**, in which the Cu(bpy) motif remains associated with the sulfur atom of the resulting alkynyl sulfide. Further stabilization is achieved via disassociation of Cu(bpy) and reformation of Cu(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> to close the catalytic cycle and form the macrocycle **1**.



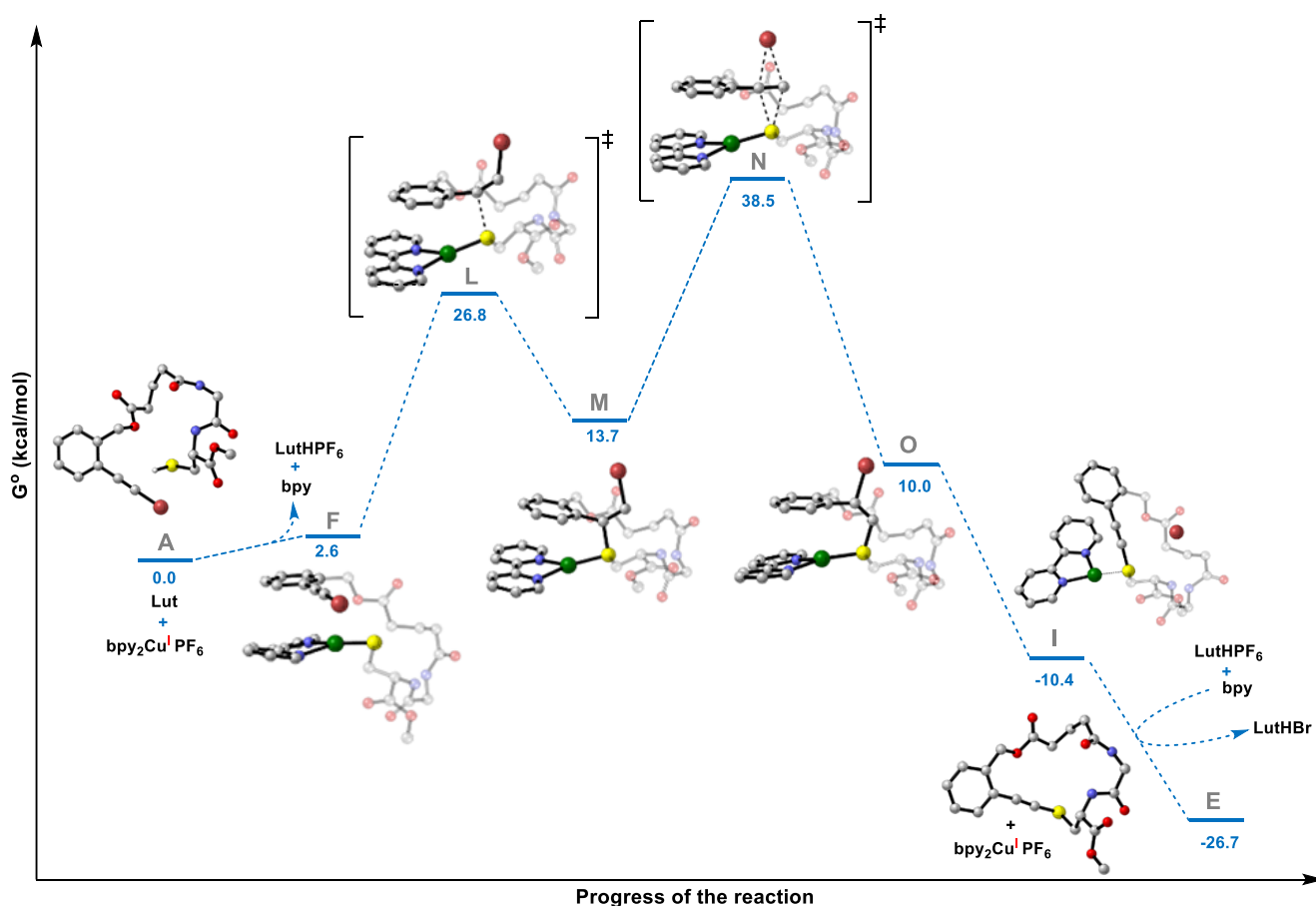
**Figure 4.9** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an  $\alpha$ -addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

The  $\alpha$ -addition mechanism involves formation of a C-S bond at the C-X site of the alkyne. However, a cuprathiolation process could also be envisioned in which the same C-S bond is formed in a key step. A cuprathiolation process would be analogous to metal-catalyzed thiolations of alkenes.<sup>30</sup> Mechanisms involving copper catalysis generally invoke external nucleophilic attack on a metal-activated unsaturation such as an alkyne,<sup>31-32</sup> although some radical processes have also been proposed for the addition of sodium sulfinates.<sup>33</sup> An  $\alpha$ -cuprathiolation pathway would also begin by forming the copper-thiolide **F** (**Figure 4.10**).



**Figure 4.10** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an  $\alpha$ -cuprathiolation mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

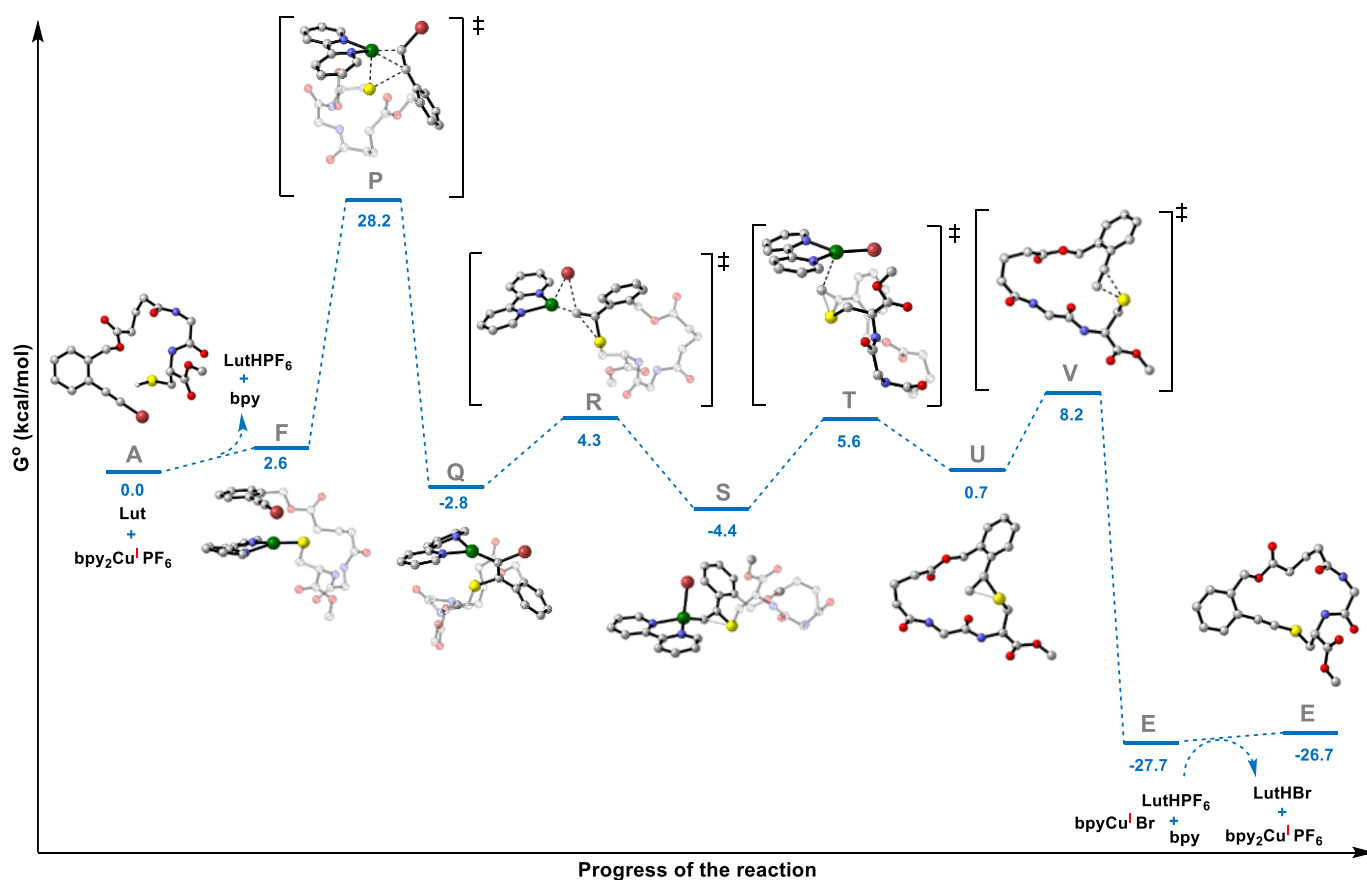
*Syn*-addition across the bromoalkyne would involve transition state **J**, where the Cu atom displays interactions with both carbons of the alkyne analogous to a  $\pi$ -complex. Although **J** is higher in energy than the key transition state in the  $\alpha$ -addition (19.7 vs. 17.2 kcal/mol), they are still somewhat similar considering the accuracy of the calculations. The resulting intermediate **K** is relatively low in energy and would undergo barrierless elimination to afford the macrocyclic intermediate **L** (which intersects the  $\alpha$ -addition mechanism). Again, dissociation of Cu(bpy) closes the catalytic cycle and forms the macrocycle **1**. Next, formation of macrocycle **1** via a  $\beta$ -addition mechanism was investigated (**Figure 4.11**).



**Figure 4.11** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkyne sulfide via a  $\beta$ -addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

The first step of the mechanism would be identical to that of that  $\alpha$ -addition. The same  $\text{Cu}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$  complex (**Figure 4.11-A**) would interact with the linear precursor **2** to form copperthiolide intermediate **F**, again releasing one ligand of  $\text{bpy}$  and a protonated form of the base 2,6-lutidine. When the sulfur atom of the thiol is brought into proximity of the  $\beta$ -ethynyl carbon, the resulting transition state **L** possesses an activation barrier of +26.8 kcal/mol (in comparison to transition state **C** with an activation barrier of +17.2 kcal/mol). Transition state **L** also shows that the alkyne geometry is bent toward that of an alkene. Interestingly, the anionic intermediate **M** does not undergo  $\alpha$ -elimination and formation of a carbene, but instead undergoes a rearrangement via a second high-energy transition state **N** which concertedly shuffles the  $\beta$ - and

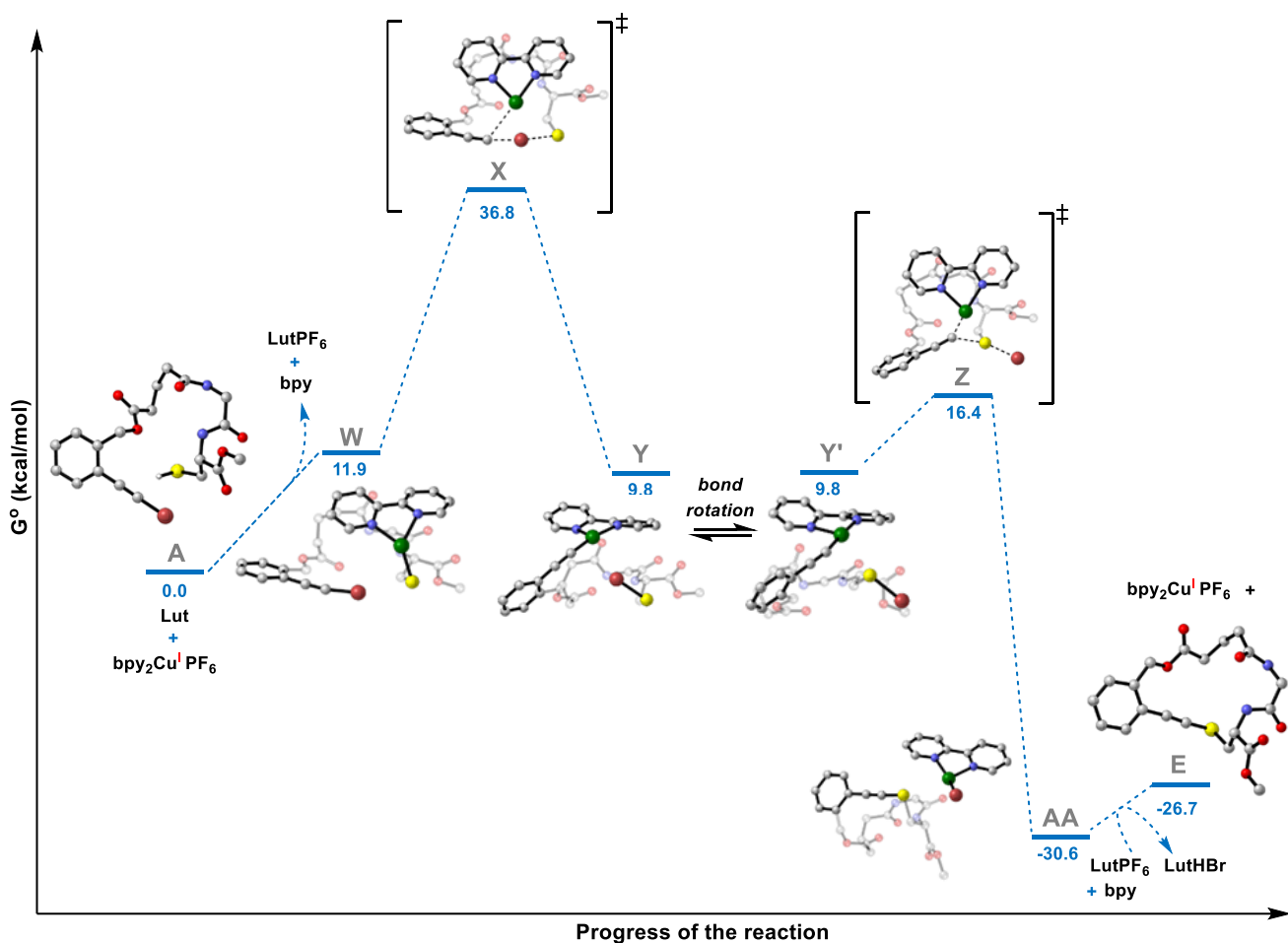
$\alpha$ -positions. The migrations give rise to intermediate **O**, which is slightly lower in energy (+10.0 kcal/mol) than the analogous intermediate **M** (+13.7 kcal/mol). Barrierless expulsion of bromide then forms the same macrocyclic product **I** formed in the  $\alpha$ -addition mechanism. Disassociation of the Cu(bpy) motif from the sulfur atom of the alkynyl sulfide affords the macrocycle **1** and allows for reformation of Cu(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>. Given that the macrocyclization occurs readily at room temperature, it is unlikely that the two transition state barriers **L** and **N** that are +26.8 and +38.5 kcal/mol respectively, could account for the formation of **1**.



**Figure 4.12** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via a  $\beta$ -cuprathiolation mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

An analogous cuprathiolation process could also be envisioned for the  $\beta$ -addition pathway (**Figure 4.12**). Such a pathway would also begin by forming the copper-thiolide **F** and *syn*-addition across the bromoalkyne would involve transition state **P**, which is similar in energy to the key  $\beta$ -addition

transition state L (27.4 vs. 26.8 kcal/mol). As the C-S bond is formed, the Cu atom engages in interactions with both atoms of the bromoalkyne. Cuprathiolation affords the intermediate **Q** (+11.4 kcal/mol), which undergoes a migration of the bromide to the copper center via transition state **R** to afford intermediate **S**. Intermediate **S** must then proceed through two other transition state barriers to form the desired alkynyl sulfide. First, transition state **T** (+5.6 kcal/mol) occurs in which disassociation of the Cu complex occurs to form intermediate **U** (0.7 kcal/mol) that resembles a carbene stabilized by the adjacent sulfur atom. Sulfur-migration is proposed via transition state **V** to afford the desired macrocycle **1**. A halo-addition mechanism would greatly differ than the four previously investigated addition mechanisms (**Figure 4.13**).



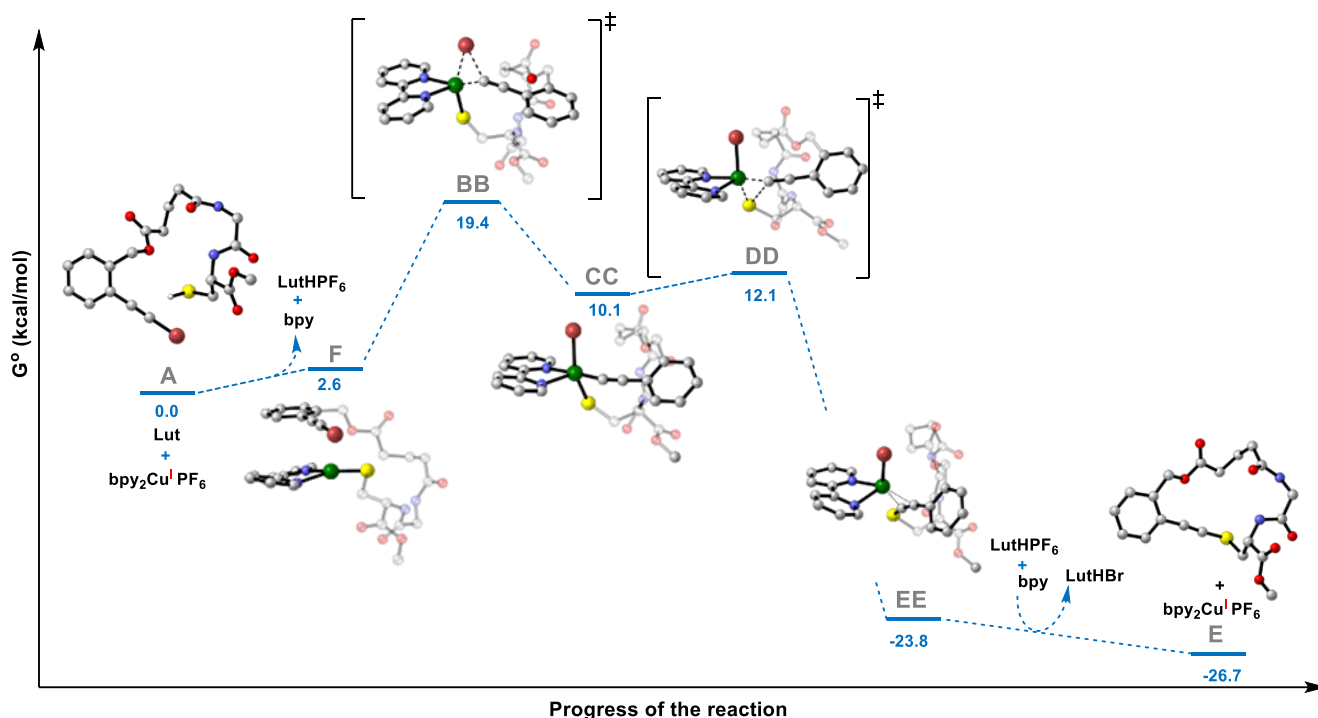
**Figure 4.13** – Computed Gibbs energy profile ( $G^\circ$  at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via a halo-addition mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.



Complex  $\text{Cu}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$  would again form a copper-thiolide intermediate **W** with concomitant release of one ligand of bpy and protonation of 2,6-lutidine. Intermediate **W** is higher in energy (+11.9 kcal/mol) than the analogous thiolide intermediate **F** found in the  $\alpha$ - or  $\beta$ -addition mechanisms, as it must orient itself differently to access the transition state for halo-addition. Transition state **X** is formed next with a significant activation barrier of +36.8 kcal/mol. The approach of the sulfur atom of the thiol towards the bromide occurs with a shift of the  $\text{Cu}(\text{bpy})$  moiety to the alkynyl carbon, forming the eventual intermediate copper acetylide **Y**. A conformational change must then occur to rotate the S-Br bond so that it is aligned for a  $\text{S}_{\text{N}}2$  displacement. Intermediate **Y'** then proceeds via transition state **Z**, where the bromide is displaced forming the  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-S}$  bond. Unlike previous mechanisms, the  $\text{Cu}(\text{bpy})$  moiety does not remain coordinated to the sulfur atom of the macrocycle **1** and is instead proposed to trap bromide forming  $\text{BrCu}(\text{bpy})$ . Ligand exchange is proposed to close the catalytic cycle and reform  $\text{Cu}(\text{bpy})_2\text{PF}_6$ . The halo-addition mechanism again is proposed to occur via two transition states whose energies are significantly large to preclude formation of the alkynyl sulfide at room temperature.

The last mechanistic pathway investigated for the conversion of the peptide **2** into macrocycle **1** was an oxidative addition/reductive elimination mechanism. (**Figure 4.14**). Although some copper-catalyzed cross-couplings of thiol nucleophiles requires elevated temperatures,<sup>24-28</sup> other examples have proposed oxidative additions of copper into bromoalkynes at ambient temperatures. Riant and co-workers have reported cross-couplings of bromoalkynes and vinyl siloxanes and proposed an oxidative addition/reductive elimination mechanism, albeit the reaction took place at 40 °C.<sup>34</sup> Others have proposed oxidative/insertion processes for  $\text{Cu}(\text{I})$ -species within catalytic cycles for tandem cycloaddition/alkynylation,<sup>35</sup> and alkynylboration of alkenes.<sup>36</sup> The copper thiolide **F** would undergo oxidative addition with alkynyl bromide via transition state **BB**. Interestingly, the transition state was calculated to be +19.4 kcal/mol in energy, relatively similar to both key transition states observed for  $\alpha$ -addition processes. A  $\text{Cu}(\text{III})$ -intermediate **CC** would form as a trigonal bipyramid-like geometry, which would undergo reductive elimination via a relatively low energy transition state **DD** (+12.1 kcal/mol). Following reductive elimination, a minima is observed whereby  $\text{Cu}(\text{bpy})\text{Br}$  remains coordinated to the triple

bond of the alkynyl sulfide (intermediate **EE**, -23.8 kcal/mol). Closing the catalytic cycle occurs via disassociation of Cu(bpy), reformation of Cu(bpy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> and unveiling of macrocycle **1**.



**Figure 4.14** – Computed Gibbs energy profile (G at 298.15 K) of the Cu-catalyzed formation of a macrocyclic alkynyl sulfide via an oxidative addition/reductive elimination mechanism. Relative Gibbs energies are given in kcal mol<sup>-1</sup>.

#### 4.3.4 CONCLUSIONS

In summary, computational investigation of six separate mechanisms for the Cu-catalyzed C<sub>sp</sub>-S cross-coupling to form rare macrocyclic alkynyl sulfides is presented. The pathway with the lowest energy transition state is an  $\alpha$ -addition mechanism. Following formation of an intermediate Cu-S species,  $\alpha$ -addition/elimination at the ethynylic carbon would afford the desired macrocycle. Such a process is proposed to occur via a transition state **C** whose energy of +17.2 kcal/mol is probable at room temperature. Two other mechanistic scenarios had key transition states with relatively low energies that could be plausible at room temperature. An  $\alpha$ -cuprathiolation pathway proceeded via transition state **J** (+19.4 kcal/mol) and the oxidative addition/reductive elimination pathway proceeded via transition state **BB** (+19.8 kcal/mol). Given previous investigations into

the synthesis of alkynyl sulfides, it may be possible that the energetics of the three above mechanisms could differ when electronically different substrates are used in the Cu-catalyzed coupling.<sup>b</sup> For example, literature precedent exists for similar cuprathiolation<sup>30-32</sup> of alkenes and oxidative addition/reductive eliminations on bromoalkynes at room temperature.<sup>33-35</sup> In contrast,  $\beta$ -addition,  $\beta$ -cuprathiolation and halo-addition mechanisms each are computed to include transition states in excess of +27 kcal/mol making them unlikely to occur at room temperature. The above study further highlights the advantages to using computation to uncover multiple mechanistic pathways that could be operating with similar energy profiles.

### 4.3.5 EXPERIMENTAL SECTION

#### **COMPUTATIONAL DETAILS**

The calculations were performed using DFT<sup>37</sup> with the M06{Zhao, 2008 #64} functional implemented in the Gaussian16<sup>38</sup> software. The calculations were done in two steps. First, all the structure geometries were first optimized using the 6-31+G(d,p) basis set<sup>39</sup> for the C, H, N, S, O atoms and LANL2DZ<sup>40-41</sup> as a pseudopotential and basis set for the Cu and Br atoms. Then a frequency calculation was done using the same level of theory to confirm that the reactants, products and intermediates did not have imaginary frequencies. The transition states (TS) were confirmed by obtaining a single imaginary frequency ensuring that it is representative of each proposed mechanistic step. In addition, an internal reaction coordination (IRC) calculation was performed for each TS in order to ensure that they are linked to the proposed intermediates.<sup>42-43</sup> Gibbs free energies were calculated from the vibration frequencies obtained by applying the quasi-harmonic oscillator approximation.<sup>44</sup> All the calculations were done using a temperature of 298.15 K and a pressure of 1 atm. Since the gas phase standard state is different from the liquid phase standard state (1 mol of gas at 1 atm vs 1 mol/L), a correction of 1.89 kcal/mol<sup>45</sup> was added to the total Gibbs free energy. Second, a correction to the electronic energy was taking into

---

<sup>b</sup> A reviewer pointed out that the efficiency of some macrocyclizations rely on the reversibility of the bond forming event. Reversible bond formation would imply that intermolecular couplings (oligomerization) could still form macrocycles via cyclative cleavage from oligomers (often termed “back-biting”). Different mechanistic pathways could be more or less feasible in a back-biting scenario. For example, oxidative insertion/reductive elimination would involve oxidative insertion of copper into an alkyne-S bond which would be disfavored compared to insertion into an alkyne-Br bond. In contrast,  $\alpha$ -addition pathways could still be possible as they would result in displacement of thiolate (versus bromide). At the current time, we have no experimental evidence or computational insight that could prove or disprove such back-biting events.

account by performing single point calculation with the def2-TZVPP basis set<sup>46-47</sup> on every atom using the Universal Solvation Model (SMD)<sup>45</sup> to simulate the acetonitrile solvent environment, and Grimme's D3 function<sup>48</sup> to model dispersion interactions.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, Discovery RGPIN-2015-04062 and RGPIN-2017-06194), Université de Montréal and the Fonds de recherche Nature et technologie via the Centre in Green Chemistry and Catalysis (FRQNT-2020-RS4-265155-CCVC) for generous funding. M. M acknowledges the NSERC Graduate Scholarships Master's program 543141-2019 and FQRNT Graduate Scholarships Master's program 270879. Dr. Éric Godin is thanked for helpful discussions. All calculations were carried out using the computational platforms provided by Compute Canada and Calcul Quebec.

#### **Conflict of Interests**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Supporting information for this article can be found under:**

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c03068>

## 4.4 Orbitales de liaison naturelles

Au sous-chapitre 4.3, les structures associées aux différents intermédiaires et états de transition ont été représentées en utilisant un modèle simplifié de boules et bâtonnets. Ce choix de modèle a été motivé afin de mettre l'accent sur l'aspect thermodynamique des mécanismes par rapport aux liaisons brisées et les liaisons formées. Cependant, une étude théorique rigoureuse devrait aussi comporter un volet sur l'évolution de la nature des liens chimiques. Pour accomplir cette tâche, nous avons utilisé le concept des orbitales de lien naturel, que nous avons appliqué sur les trois mécanismes les plus probables :  $\alpha$ -addition,  $\alpha$ -cuprathiolation et OARE.

### 4.4.1 Définitions

Les observables tels que la fonction d'onde  $\Psi$  ou la densité électronique  $\rho$  sont déterminés uniquement, au moins en principe, par la solution de l'équation de Schrödinger.<sup>49</sup> Cependant, ces fonctions ne sont pas familières à la plupart des chimistes. En effet, en général les chimistes préfèrent interpréter un mécanisme de réaction en utilisant le concept des paires d'électrons ou de liens chimiques localisés tels que représentés dans le modèle de Lewis.<sup>50</sup>

Les orbitales de liaison naturelles<sup>51</sup> (NBO) sont définies de manière à donner un "caractère d'occupation maximale" aux régions localisées à un et deux centres atomiques d'une molécule, permettant ainsi une description de la distribution électronique selon les concepts familiers du modèle de Lewis. Les NBO sont optimisés en fonction de  $\Psi$  pour inclure un sous-ensemble d'orbitales dont le nombre d'occupations est le plus élevé possible, idéalement proche de 2.000 électrons, et un second sous-ensemble d'orbitales dont le nombre d'occupation est le plus bas possible, idéalement proche de 0.000 électron. Le premier sous-espace, qui contient les orbitales moléculaires à un et deux centres avec une occupation de presque 100%, génère la «structure de Lewis naturelle» (SLN). Ce sous-ensemble comprend des orbitales de type Lewis ( $\Omega$ ), qui incluent les orbitales des électrons de cœur à un centre (CR), celles des paires d'électrons isolées de valences (LV), et celles de liaison à deux centres (BD). Le petit pourcentage restant de la densité électronique est distribué dans des orbitales de type non-Lewis ( $\Omega^*$ ), telles que les orbitales de Rydberg (RY\*) à un centre et les orbitales antiliantes à deux centres (BD\*). Ce sous-ensemble est

responsable des effets de délocalisation restants et des écarts par rapport à la SLN.<sup>51</sup>

#### 4.4.2 Utilité des NBO dans les études mécanistiques

Bien que les NBO de type non-Lewis aient généralement de très petits nombres d'occupations, ils peuvent être très utiles pour explorer la réactivité chimique. Pour ce faire, il suffit d'étudier les interactions entre les NBO de type Lewis ( $\Omega$ ) et non-Lewis ( $\Omega^*$ ) en utilisant le concept d'orbitales donneur/accepteur.<sup>52</sup>

Ce type d'analyse permet de rationaliser le processus de formation et de bris de liaisons associés aux différentes étapes d'un mécanisme réactionnel. Cette analyse peut ensuite être transposée au niveau du formalisme des flèches de déplacement d'électrons souvent utilisées par les chimistes organiciens.<sup>53-54</sup>

Un calcul NBO génère  $N/2$  orbitales de type Lewis ( $\Omega$ ), où  $N$  est le nombre d'électrons, et génère un nombre significativement plus grand d'orbitales de type non-Lewis ( $\Omega^*$ ) dépendamment de la taille de l'ensemble de bases utilisé. Dans le cas d'une étude mécanistique, les NBO qui nous intéressent sont ceux qui caractérisent les atomes qui sont au cœur de la transformation chimique. Pour ce qui est de la réaction macro-CGS, ces atomes sont : le cuivre, les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  de la triple liaison CC, le soufre et le brome. Les NBO qui ont été extraites afin d'effectuer notre analyse sont donc caractéristiques de ces atomes.

#### 4.4.3 Généralités

Les prochaines sections portent sur des analyses des NBO associés aux trois mécanismes les plus probables, qui ont été déduits des résultats présentés à la section 4.2.2, à savoir l' $\alpha$ -addition, l' $\alpha$ -cuprathiolation et l'addition oxydante - élimination réductrice (OARE).

Les calculs NBO ont été effectués à l'aide du programme NBO 6.0<sup>55</sup>. Les NBO qui sont présentées dans la prochaine section ont été projetées sur une isosurface de  $0.06 a_0^{-3/2}$  en utilisant le logiciel ChemCraft<sup>56</sup> où  $a_0$  correspond au rayon de Bohr. Les orbitales de type Lewis ( $\Omega$ ) ont été représentées par des isosurfaces opaques alors que les orbitales de type non-Lewis ( $\Omega^*$ ) ont été

représentées par des isosurfaces transparentes. Les couleurs associées aux différents atomes sont Cu : cuivre, S : jaune, O : rouge clair, Br : rouge foncé, N : bleu, C : gris, H : blanc. Les hydrogènes C-H ne sont pas représentés par souci de clarté, de même que pour les fragments qui ne jouent pas un rôle central au niveau du mécanisme. Finalement, l'étiquette attribuée à chaque structure est la même que celle qui a été utilisée dans la section 4.2.2.

#### **4.4.4 Modèle des différents types d'interactions**

Les NBO de type Lewis à deux centres atomiques ( $\Omega_{BD}$ ) doivent être vues comme des liaisons chimiques qui ont été sélectionnées soit par l'algorithme du logiciel de calcul, ou soit imposées par l'utilisateur. Il est du devoir du chimiste d'analyser la contribution des atomes à ces NBO et d'en faire une interprétation appropriée. Ici nous proposons des critères simples permettant de caractériser la nature des interactions chimiques en utilisant les résultats d'une analyse NBO. Le modèle proposé offre la possibilité d'identifier une interaction covalente, ionique, dative, ou purement donneur/accepteur, et de transposer le résultat dans le modèle de la structure de Lewis. Notre modèle a été pensé dans le but d'offrir la possibilité de suivre l'évolution des interactions chimiques au cours d'un mécanisme sans avoir à utiliser une représentation orbitale.

##### **Liaison covalente**

Dans notre analyse, nous considérerons les NBO de type  $\Omega_{BD}$  comme étant de nature covalente si la contribution des deux atomes à cette NBO est de 30% et plus. Au niveau de la structure de Lewis, on représentera cette interaction par un trait plein qui relie les deux atomes associés à l'orbitale  $\Omega_{BD}$ .

##### **Liaison ionique**

Dans notre analyse, nous considérerons qu'une interaction est de type ionique en fonction de trois critères :

1. La contribution d'un des deux atomes impliqués dans une orbitale  $\Omega_{BD}$  est de moins de 10%.

2. Un des atomes impliqués a une population  $< Z+0.5$  alors que l'autre atome impliqué a une population  $> Z-0.5$ , où  $Z$  correspond à la charge du noyau de l'atome.
3. Les atomes se trouvent à une distance qui est de l'ordre de la somme de leur rayon ionique.

### Liaison dative

L'analyse NBO permet aussi d'identifier un troisième type d'interaction chimique : la liaison dative. Il s'agit d'une liaison dans laquelle les électrons sont fournis par un des deux atomes. Cette interaction possède donc un caractère covalent et un caractère donneur/accepteur. Certes, un seul calcul NBO ne peut donner ces deux informations à la fois. Soit l'ensemble des NBO qui a été produit contient l'orbitale  $\Omega_{BD}$  caractérisant la liaison covalente ou soit l'ensemble NBO contient les orbitales de Lewis ( $\Omega$ ) et non-Lewis ( $\Omega^*$ ) formant l'interaction donneur/accepteur  $\Omega \rightarrow \Omega^*$ . Il est toutefois possible d'imposer au logiciel une structure de Lewis naturelle (SLN), ce qui permet de modifier les NBO en fonction des interactions recherchées. Basé sur les deux SLN obtenus (avec et sans lien covalent), nous proposons des critères simples permettant de caractériser une liaison dative :

1.  $\Delta\% \rho_{SLN} < 1\%$  où  $\Delta\% \rho_{SLN} = \left| \% \rho_{SLN_1} - \% \rho_{SLN_2} \right|$
2. Existence d'une interaction donneur/accepteur forte :  $E_{\Omega \rightarrow \Omega^*} > 50$  kcal/mol
3. La contribution d'un des deux atomes impliqués dans  $\Omega_{BD}$  est d'au moins 10% et d'au plus 30%.

Au critère #1,  $\% \rho_{SLN}$  représente le pourcentage de la densité électronique qui est représentée par les NBO de type Lewis associée à une SLN donnée. Le premier critère permet de nous assurer que les deux structures de Lewis (avec lien covalent et sans lien covalent) sont représentatives de la densité totale de manière pratiquement équivalente. Le deuxième critère permet de déterminer de manière qualitative la force de l'interaction donneur/accepteur. Cette valeur est obtenue en appliquant la théorie de perturbation d'ordre 2 à l'opérateur Fock projeté dans l'ensemble de bases NBO.<sup>51</sup> Dans ce cas, les NBO de type Lewis représentent les états propres monoélectronique ( $\Omega_i$ ) de l'opérateur Fock et les énergies propre  $\epsilon_i$  sont données par l'équation (142).



$$\begin{aligned}
 F_{ii} &= \langle \Omega_i | \hat{F} | \Omega_i \rangle \\
 &= \epsilon_i
 \end{aligned}
 \tag{142}$$

En suivant la même démarche que pour la MPPT (section 2.2.3.3), l'approximation d'ordre 1 aux états propres  $\omega_i$  de la fonction d'onde exacte est donnée par l'équation (143)<sup>51</sup>,

$$\omega_i = \Omega_i + \left[ \frac{F_{ij}}{\epsilon_i - \epsilon_j} \right] \Omega_j^*
 \tag{143}$$

où  $\Omega_j^*$  est une NBO de type non-Lewis et les éléments  $F_{ij}$  sont les éléments non diagonaux de la matrice de Fock qui représentent la perturbation.<sup>51</sup> Connaissant l'expression de la perturbation d'ordre 1, nous pouvons déduire la correction à l'énergie d'ordre 2 ( $E_{\Omega \rightarrow \Omega^*}$ )<sup>51</sup> :

$$E_{\Omega \rightarrow \Omega^*} = -2 \frac{F_{ij}^2}{\epsilon_j - \epsilon_i}
 \tag{144}$$

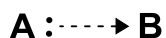
Selon l'équation (144), cette correction à l'énergie sera d'autant plus négative (stabilisante) que la différence d'énergie entre les états  $\Omega_j^*$  et  $\Omega_i$  sera petite et que le recouvrement entre ces deux états sera grand.<sup>51</sup>

Finalement, le troisième critère permet de s'assurer que  $\Omega_{BD}$  possède un caractère suffisamment covalent pour considérer un partage d'électron. Au niveau de la structure de Lewis, la liaison dative sera représentée par une flèche droite et pleine partant de l'atome qui contribue de façon majoritaire à l'orbitale  $\Omega_{BD}$  vers l'atome qui contribue de manière minoritaire à  $\Omega_{BD}$ .

### **Interaction purement donneur/accepteur**

Une interaction entre deux atomes ou groupes d'atomes sera caractérisée comme étant purement donneur/accepteur si :

1. L'interaction entre deux atomes ne peut être classée comme étant covalente, ionique ou dative.
2.  $E_{\Omega \rightarrow \Omega^*} > 20$  kcal/mol



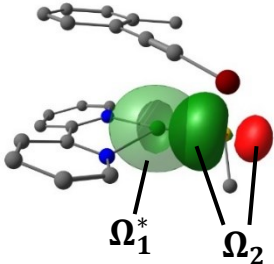
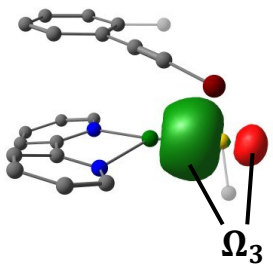
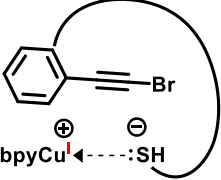
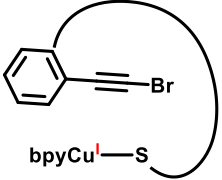
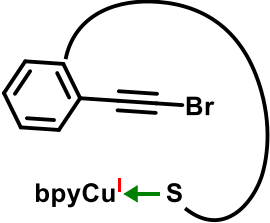
**Figure 4.15** – Exemple d’une interaction purement donneur/accepteur entre un atome A (donneur) et un atome B (accepteur) transposé dans la représentation de Lewis.

Transposé dans la représentation de Lewis, une interaction purement donneur/accepteur sera représentée par une flèche droite pointillée partant de l’atome donneur vers l’atome accepteur (**Figure 4.16**). Contrairement à la liaison dative, ici le doublet d’électrons du donneur sera représenté explicitement pour mettre l’emphase sur le fait que le partage d’électron est moins important que dans le cas d’une liaison dative.

#### **Exemple de la liaison dative Cu-S**

Pour mieux comprendre l’approche proposée, nous allons utiliser l’exemple de la liaison dative Cu-S qui a été identifiée à l’intermédiaire **F**. La **Figure 4.15** résume l’analyse NBO qui nous a permis d’arriver à cette conclusion. Cette analyse a nécessité deux calculs NBO : calcul NBO #1 et calcul NBO #2.

Le calcul NBO #1 a été effectué en imposant une SLN qui n’implique pas de lien covalent entre le cuivre le soufre. L’ensemble NBO qui a été obtenu dans ce cas inclus  $\Omega_1^*$  et  $\Omega_2$ .  $\Omega_2$  est une orbitale de type Lewis de valence centrée sur le soufre, alors que  $\Omega_1^*$  est une orbitale de type non-Lewis de Rydberg centré sur le cuivre. L’énergie donneur/accepteur déduit de la correction à l’énergie d’ordre 2 pour ces deux états est 85 kcal/mol, ce qui en fait une interaction donneur/accepteur forte. De plus, l’analyse de population indique que le soufre et le cuivre possèdent une charge partielle de -0.6 et +0.7 respectivement. D’après ces résultats, l’interaction entre le soufre et le cuivre comporte un caractère ionique, mais inclus aussi une interaction purement donneur/accepteur. Ceci est représenté sur la structure de Lewis  $SLN_1$  en utilisant la flèche pointillée partant du donneur vers l’accepteur, et en indiquant la charge formelle sur chaque atome ainsi que la paire d’électrons qui contribue à cette interaction localisée sur le donneur. Cette structure de Lewis naturel représente 98.5 % de la densité totale.

<i>Calcul NBO #1</i>	<i>Calcul NBO #2</i>
Caractère donneur/accepteur : $\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*$	Caractère covalent : $\Omega_3$
	
<ul style="list-style-type: none"> <li>charge partielle <math>\left\{ \begin{array}{l} \delta_{\text{Cu}} : + 0.7 \\ \delta_{\text{S}} : - 0.6 \end{array} \right.</math></li> <li><math>E_{\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*} = 85 \text{ kcal/mol}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\Omega_3 = 0.9(\text{sp}^{3.3})\text{S} + 0.4(\text{s})\text{Cu}</math></li> <li>%S = <b>86 %</b></li> <li>%Cu = <b>14 %</b></li> </ul>
SLN <sub>1</sub> = 98.05 % Lewis	SLN <sub>2</sub> = 98.11 % Lewis
	
<b>Liaison dative issue des formes de résonance</b>	
	

**Figure 4.16** – Détermination du type d'interaction entre le cuivre et le soufre dans l'intermédiaire F en se basant sur une analyse NBO.

Le calcul NBO # 2 a été effectué en imposant une SLN impliquant une liaison covalente S-Cu. L'ensemble NBO qui a été obtenu dans ce cas inclut  $\Omega_3$ , qui représente la liaison covalente S-Cu. Cette NBO est formée à partir d'une contribution de 86% du soufre et 14% du cuivre.

La structure de Lewis correspondante est représentée par  $SLN_2$  et elle correspond à 98.11 % de la densité totale. En résumé, nous avons que

1.  $\Delta\% \rho_{SLN} < 1\%$
2.  $E_{\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*} > 50 \text{ kcal/mol}$ .
3. La contribution du cuivre à l'orbital liante  $\Omega_2$  se situe entre 10 à 30%.

Par conséquent, l'interaction entre le cuivre et le soufre peut être caractérisée par une liaison dative. Concernant la structure de Lewis résultante, ce type de liaison est représentée par une flèche pleine qui va du donneur (S) vers l'accepteur (Cu) et cette flèche représente un doublet d'électrons au même titre que le trait plein de la liaison covalente.

Afin de ne pas surencombrer les figures correspondantes aux analyses NBO, dans le cas des interaction de nature dative, seule les NBO associées à l'interaction donneur/accepteur seront représentés.

#### 4.4.5 Analyse NBO des mécanismes réactionnels

Nous passons maintenant à l'analyse NBO de l'étape limitante des mécanismes d' $\alpha$ -addition,  $\alpha$ -cuprathiolation et OARE. Le pourcentage de densité électronique ( $\% \rho$ ) qui est représenté par les NBO de type Lewis pour chaque état de transition est donné dans le **Tableau 4.1**. Ces résultats démontrent que pour les états de transition **G**, **J** et **BB**, les NBO de type Lewis représente environ 98% de la densité totale. Le 2% de la densité non inclus dans le sous-ensemble NBO de type Lewis est représentatif des effets de délocalisation et des écarts par rapport à la structure de Lewis naturel. Tel que nous l'avons vu précédemment, ces effets peuvent être étudiés en analysant les interactions donneur-accepteur à l'intérieur de la molécule.<sup>51</sup>

**Tableau 4.1** – Pourcentage de densité électronique ( $\% \rho$ ) représenté par l'ensemble NBO de types Lewis des états de transition des mécanismes étudiés.

<b>G</b> ( $\alpha$ -addition)	<b>J</b> ( $\alpha$ -cuprathiolation)	<b>BB</b> (OARE)
97.9 %	97.8 %	98.1 %

$\alpha$ -addition

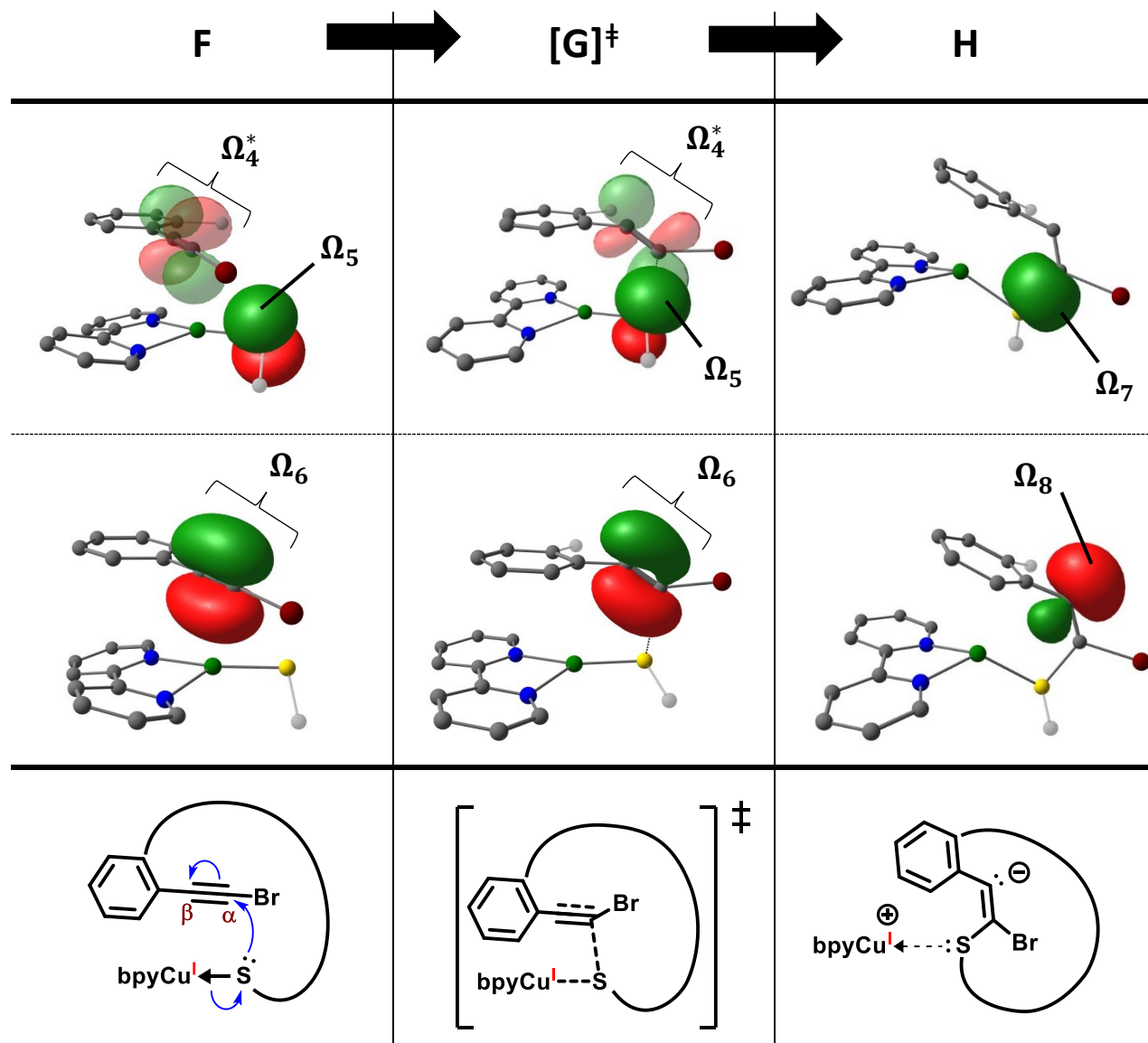


Figure 4.17 – Analyse NBO de l'étape limitante associée au mécanisme d' $\alpha$ -addition.

Le résumé de l'analyse NBO pour l'étape limitante du mécanisme d' $\alpha$ -addition est représenté à la Figure 4.17. L'étape étudiée implique le passage de l'intermédiaire F à l'intermédiaire H en passant par l'état de transition G. L'analyse NBO de l'intermédiaire F nous a permis d'extraire trois NBO qui sont directement impliquées dans la réaction.  $\Omega_4^*$  représente l'orbital  $\pi^*$  de la liaison CC triple,  $\Omega_5$  représente une paire libre du soufre et  $\Omega_6$  représente l'orbital  $\pi$  de la liaison CC triple.

À l'état de transition **G**, il y a formation de l'interaction donneur/accepteur  $\Omega_5 \rightarrow \Omega_4^*$ . Bien que  $\Omega_6$  soit encore présente, le lien CC  $\pi$  qui lui est associé est déstabilisé par l'interaction  $\Omega_5 \rightarrow \Omega_4^*$ . Finalement, dans l'intermédiaire **H** on peut constater que l'interaction  $\Omega_5 \rightarrow \Omega_4^*$ , présente dans **G**, a évolué de manière à former  $\Omega_7$  et  $\Omega_8$ .  $\Omega_7$  représente le lien S-C(sp<sup>2</sup>) nouvellement formé et  $\Omega_8$  qui représente la paire d'électrons, précédemment caractérisés par  $\Omega_6$ , qui est maintenant localisée sur le carbone  $\beta$ . Par conséquent, ce processus peut être transposé dans le cadre du formalisme des flèches réactionnelles en dessinant une flèche incurvée partant de la paire libre du soufre vers le carbone  $\alpha$  et de la liaison triple vers le carbone  $\beta$ .

D'autre part, la liaison dative S-Cu à l'intermédiaire **F**, qui a été déterminée par le raisonnement donné à la **Figure 4.15**, évolue vers l'intermédiaire **H** de manière à passer à une interaction purement donneur/accepteur :  $\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*$ . En effet, à l'intermédiaire **H** la contribution de Cu à  $\Omega_3$  n'est que de 6%, ce qui n'est plus suffisant pour pouvoir caractériser l'interaction cuivre-soufre par une liaison dative. Cependant, l'approximation de l'énergie associée à l'interaction S-Cu ( $E_{\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*}$ ) est de 45 kcal/mol, ce qui est supérieur à la valeur de 20 kcal/mol que nous avons imposée pour caractériser une interaction purement donneur-accepteur. Par conséquent, ce raisonnement peut être transposé dans le cadre du formalisme des flèches de déplacement d'électrons en dessinant, sur la structure de Lewis de l'intermédiaire **F**, une flèche incurvée partant de la liaison dative S-Cu vers le soufre. On peut remarquer que dans la structure de Lewis de l'intermédiaire **H**, la représentation de l'interaction S-Cu a été modifiée par rapport à l'intermédiaire **F** afin de mettre l'accent sur le fait que les électrons sont maintenant davantage localisés sur le soufre. En effet à l'intermédiaire **H** la paire d'électrons est maintenant représentée de manière explicite sur le soufre et la flèche donation est en pointillée.

$\alpha$ -cuprathiolation

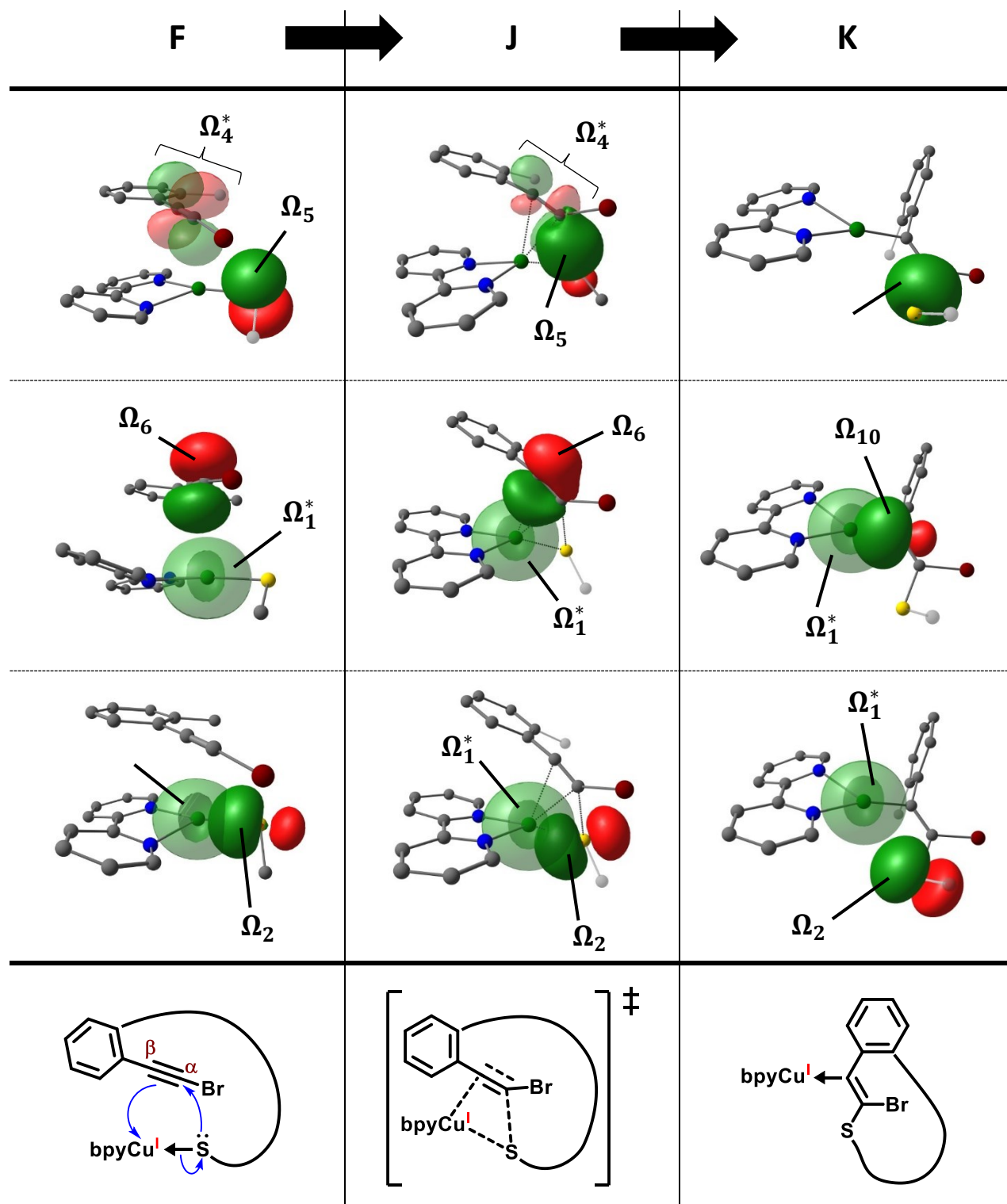


Figure 4.18 – Analyse NBO de l'étape limitante associée au mécanisme d' $\alpha$ -cuprathiolation.

Le résumé de l'analyse NBO pour l'étape limitante du mécanisme d' $\alpha$ -cuprathiolation est représenté à la **Figure 4.18**. L'étape étudiée implique le passage de l'intermédiaire **F** à l'intermédiaire **K** en passant par l'état de transition **J**.

L'analyse NBO de l'intermédiaire **F** nous a permis d'extraire cinq NBO qui sont directement impliquées dans le mécanisme en question.  $\Omega_4^*$  représente l'orbital  $\pi^*$  de la liaison CC triple,  $\Omega_5$  représente une paire libre du soufre et  $\Omega_6$  représente l'orbital  $\pi$  de la liaison CC triple. Finalement nous avons aussi extrait  $\Omega_1^*$  qui est associée à l'orbital 4s vide du cuivre et  $\Omega_2$  qui représente une deuxième paire libre du soufre. Rappelons que l'interaction entre le soufre et le cuivre est de nature dative, mais à des fins de simplification, à la **Figure 4.18** seules les NBO associées au caractère donneur/accepteur des deux atomes ont été représentées.

À l'état de transition **J**, il y a formation de l'interaction donneur/accepteur  $\Omega_5 \rightarrow \Omega_4^*$ . Cette interaction était aussi présente à l'état de transition **G** du mécanisme d' $\alpha$ -addition et démontre le caractère nucléophile du soufre et électrophile de la liaison CC triple. Au niveau du formalisme des flèches de déplacement d'électrons, cette analyse peut être transposée sur la structure de Lewis de **F** en dessinant une flèche incurvée partant du soufre vers le carbone  $\alpha$ .

D'autre part, à l'état de transition **J** nous avons l'interaction  $\Omega_6 \rightarrow \Omega_1^*$  qui est une donation de l'orbital  $\pi$  de la liaison CC triple ( $\Omega_6$ ) vers l'orbitale 4s vide du cuivre ( $\Omega_1^*$ ). Selon cette interaction, le cuivre agirait en tant qu'électrophile et la liaison CC triple agirait en tant que nucléophile. Au niveau du formalisme des flèches réactionnelles, cette analyse peut être transposée sur la structure de Lewis de **F** en dessinant une flèche incurvée partant de la liaison CC triple vers le cuivre.

Ces deux interactions concertées,  $\Omega_5 \rightarrow \Omega_4^*$  et  $\Omega_6 \rightarrow \Omega_1^*$ , mènent à la formation du lien covalent  $C_\alpha(sp^2)$ -S représenté par  $\Omega_9$  et à la formation de la liaison dative  $C_\beta(sp^2)$ -Cu représentée par l'interaction  $\Omega_{10} \rightarrow \Omega_1^*$  (**Figure 4.18-K**). La démarche qui nous a permis de déterminer que l'interaction C-Cu est de nature dative n'a pas été démontrée explicitement ici, mais nous avons employé la même démarche que celle qui a été utilisée pour justifier la liaison dative S-Cu (**Figure 4.15**) représentée à l'intermédiaire **F**.



Finalement, ce mécanisme implique le bris de la liaison dative entre le soufre et le cuivre ( $\Omega_2 \rightarrow \Omega_1^*$ ) retrouvée à l'intermédiaire **F** et l'état de transition **J**. En effet, de l'intermédiaire **F** à **K**, on peut constater la perte du recouvrement entre  $\Omega_2$  et  $\Omega_1^*$ . Ce changement dans le degré de recouvrement est causé principalement par l'interaction entre la liaison CC triple et le cuivre, qui évoluera pour former le lien datif entre le carbone  $\beta$  et le cuivre. Ainsi dû à la géométrie résultante, la paire libre associée à  $\Omega_2$  n'est plus en mesure d'effectuer un recouvrement efficace avec  $\Omega_1^*$ . La liaison dative est donc brisée. Au niveau du formalisme des flèches de déplacement d'électron, cette analyse peut être transposée à la structure de Lewis de **F** en dessinant une flèche incurvée partant de la liaison dative S-Cu pour aller vers le soufre.

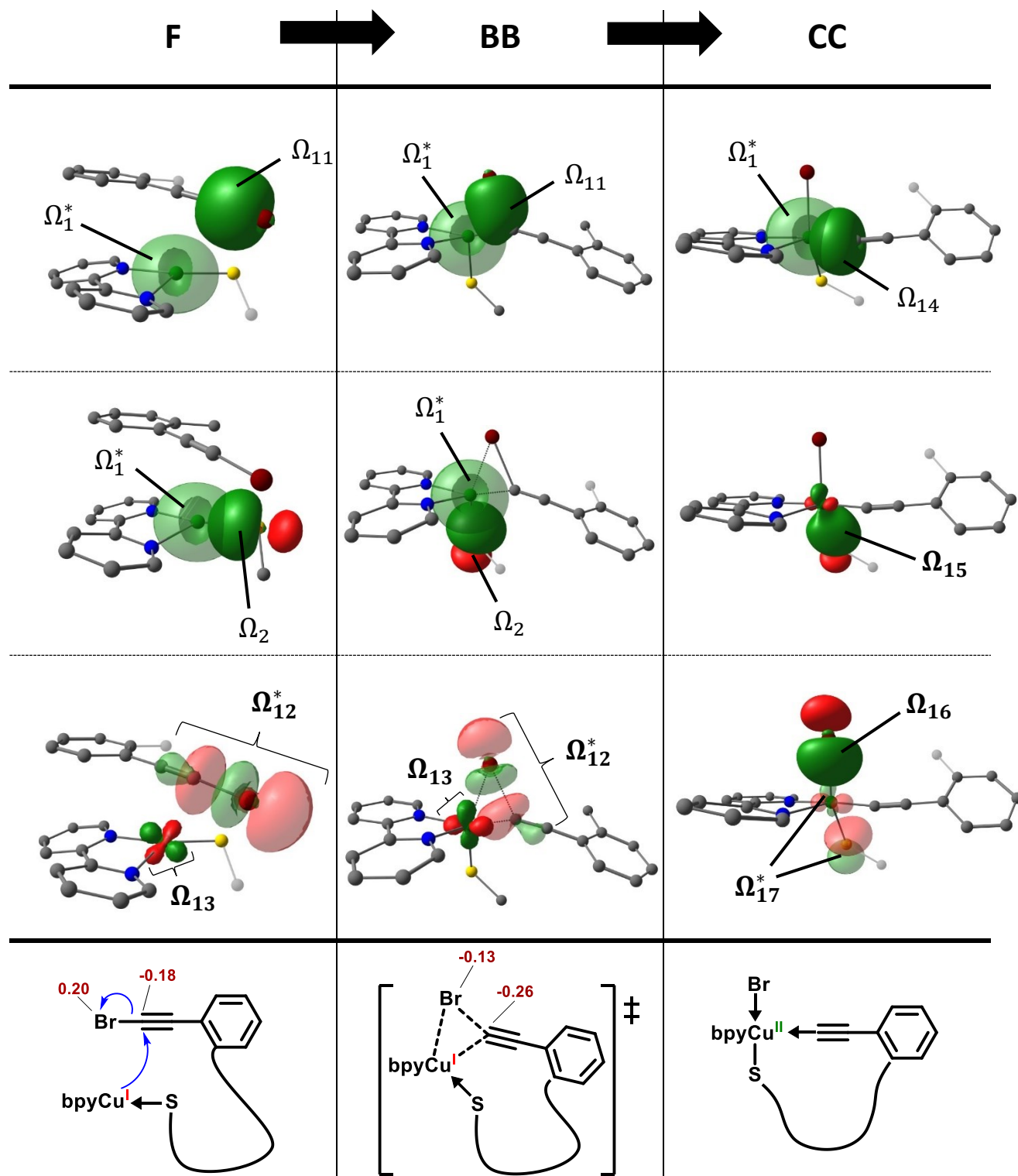


Figure 4.19 – Analyse NBO de l'étape limitante associée au mécanisme OARE.

Le résumé de l'analyse NBO pour l'étape limitante du mécanisme OARE est représenté à la **Figure 4.19**. L'étape étudiée implique le passage de l'intermédiaire **F** à l'intermédiaire **CC** en passant par l'état de transition **BB**.

L'analyse NBO de l'intermédiaire **F** nous a permis d'extraire cinq NBO qui sont directement impliquées dans le mécanisme en question.  $\Omega_{11}$  et  $\Omega_{12}^*$  représentent les orbitales liante et antiliante associées à la liaison covalente C $_{\beta}$ -Br respectivement.  $\Omega_{13}$  représente une paire libre d'une des orbitales 3d du cuivre. Finalement, nous avons aussi extrait  $\Omega_1^*$  qui représente l'orbital 4s vide du cuivre et  $\Omega_2$  qui représente une paire libre localisée sur le soufre.

À l'état de transition **BB**, il y a formation de l'interaction donneur/accepteur  $\Omega_{11} \rightarrow \Omega_1^*$ . On retrouve aussi l'interaction donneur/accepteur  $\Omega_{13} \rightarrow \Omega_{12}^*$ . Ces deux interactions combinées sont représentatives de l'addition oxydante. En effet, ces interactions causent un affaiblissement de la liaison covalente C $_{\beta}$ -Br au détriment d'une interaction constructive entre le cuivre et chaque atome individuellement. De plus, l'analyse de population indique que la charge partielle de Br passe de 0.20 dans **F** à -0.13 dans **BB**. Cette variation est plus grande que dans le cas du carbone  $\beta$  dont la charge partielle passe de -0.18 dans **F** à -0.26 dans **BB**. Cette analyse de population suggère que la densité électronique se déplace du cuivre vers le carbone, et de la liaison C $_{\beta}$ -Br vers le brome. Au niveau du formalisme des flèches de déplacement d'électrons, cette analyse peut être transposée sur la structure de Lewis de **F** en dessinant une flèche incurvée qui part du cuivre vers le carbone  $\beta$  et dessinant une deuxième flèche incurvée partant du lien  $\sigma$  C $_{\beta}$ -Br vers le brome.

L'évolution des interactions donneurs/accepteurs entre Br, C $_{\beta}$  et Cu mènent à la formation du lien datif C $_{\beta}$ -Cu représenté à l'intermédiaire **CC** par l'interaction  $\Omega_{14} \rightarrow \Omega_1^*$ . Ici  $\Omega_{14}$  représente une paire d'électrons libres localisée sur le carbone  $\beta$ . Cette transformation chimique est le résultat d'une première oxydation du cuivre. Ensuite, on peut remarquer la formation du lien datif Br-Cu représenté par l'interaction  $\Omega_{16} \rightarrow \Omega_{17}^*$  où  $\Omega_{16}$  représente un doublet libre localisé sur Br. Cette transformation chimique est le résultat de la deuxième oxydation du cuivre.  $\Omega_{17}^*$  représente l'orbitale antiliante associée au lien  $\sigma$  covalent S-Cu nouvellement formé et qui est représenté par  $\Omega_{15}$ . La démarche qui nous a permis de déterminer que les interactions C-Cu et Br-Cu sont de

natures datives n'a pas été démontrée explicitement ici, mais nous avons employé la même démarche que celle qui a été utilisée pour justifier la liaison dative S-Cu (**Figure 4.15**) représentée à l'intermédiaire **F**.

Selon l'IUPAC, le degré d'oxydation est défini comme étant la charge qui résulterait sur chaque atome si les électrons des liens chimiques étaient localisés sur l'atome le plus électronégatif.<sup>57</sup> Selon cette définition, le degré d'oxydation du cuivre devrait passer de I pour l'intermédiaire **F** à III pour l'intermédiaire **CC**. Cependant,  $\Omega_{15}$  est formée à partir d'une contribution de 49% de S et 50% de Cu. Cette liaison est donc pratiquement de nature 100% covalente. Autrement dit, en passant de **F** à **CC**, l'électronégativité des atomes du cuivre et du soufre ont changé à l'intérieur de la molécule et sont devenues égales. Par conséquent, du point de vue de l'analyse NBO seuls les électrons des liaisons datives C $\beta$ -Cu et Br-Cu devrait être déduits de la population du cuivre. D'après cette analyse, le cuivre aurait donc un degré d'oxydation de II et non de III.

## 4.5 Références

1. Godin, É.; Nguyen Thanh, S.; Guerrero-Morales, J.; Santandrea, J.; Caron, A.; Minozzi, C.; Beaucage, N.; Rey, B.; Morency, M.; Abel-Snape, X., Synthesis and Diversification of Macrocyclic Alkynediyl Sulfide Peptides. *Chemistry—A European Journal* **2020**, *26* (64), 14575-14579.
2. Santandrea, J., Copper and nickel catalysis for alkylation reactions. **2019**.
3. Arens, J.; Doornbos, T., The chemistry of acetylenic ethers XVI. Acetylenic thioethers. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1956**, *75* (4), 481-486.
4. Bello, D.; O'Hagan, D., Lewis acid-promoted hydrofluorination of alkynyl sulfides to generate  $\alpha$ -fluorovinyl thioethers. *Beilstein journal of Organic Chemistry* **2015**, *11* (1), 1902-1909.
5. Destito, P.; Couceiro, J. R.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L., Ruthenium-Catalyzed Azide–Thioalkyne Cycloadditions in Aqueous Media: A Mild, Orthogonal, and Biocompatible Chemical Ligation. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (36), 10766-10770.
6. Ding, S.; Song, L. J.; Wang, Y.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Wu, Y. D.; Sun, J., Highly Regio- and Stereoselective Hydrosilylation of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (19), 5632-5635.
7. Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimburger, J.; Henry, N.; Jouvin, K., A Journey in the Chemistry of Ynamides: from Synthesis to Applications. *Chemistry Letters* **2016**, *45* (6), 574-585.
8. Kaldre, D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Gajsek, O.; González, L.; Maulide, N., An Asymmetric Redox Arylation: Chirality Transfer from Sulfur to Carbon through a Sulfonium [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (8), 2212-2215.

9. Kong, W.; Che, C.; Kong, L.; Zhu, G., Copper-catalyzed regio- and stereoselective hydroallylation of thioalkynes with allylboronates: a facile and convenient synthesis of 1, 4-dienes. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (21), 2780-2782.
10. Minehan, T. G., Tandem bond-forming reactions of 1-alkynyl ethers. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (6), 1168-1181.
11. Reddy, R. J.; Ball-Jones, M. P.; Davies, P. W., Alkynyl Thioethers in Gold-Catalyzed Annulations To Form Oxazoles. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *129* (43), 13495-13498.
12. Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P., Ynamides in ring forming transformations. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47* (2), 560-578.
13. Xie, L.-G.; Niyomchon, S.; Mota, A. J.; González, L.; Maulide, N., Metal-free intermolecular formal cycloadditions enable an orthogonal access to nitrogen heterocycles. *Nature Communications* **2016**, *7* (1), 1-9.
14. Zhang, Y.-Q.; Zhu, X.-Q.; Chen, Y.-B.; Tan, T.-D.; Yang, M.-Y.; Ye, L.-W., Synthesis of Isothiochroman-3-ones via Metal-Free Oxidative Cyclization of Alkynyl Thioethers. *Organic Letters* **2018**, *20* (23), 7721-7725.
15. Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K., A synthetic guide to alkynyl sulfides. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (26), 4885-4893.
16. Frei, R.; Waser, J., A highly chemoselective and practical alkylation of thiols. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (26), 9620-9623.
17. Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P.-A.; Chauvier, C. m.; Waser, J. r. m., Fast and highly chemoselective alkylation of thiols with hypervalent iodine reagents enabled through a low energy barrier concerted mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (47), 16563-16573.
18. Garreau, M.; Le Vaillant, F.; Waser, J., C-Terminal Bioconjugation of Peptides through Photoredox Catalyzed Decarboxylative Alkylation. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (24), 8182-8186.
19. Tessier, R.; Ceballos, J.; Guidotti, N.; Simonet-Davin, R.; Fierz, B.; Waser, J., "Doubly orthogonal" labeling of peptides and proteins. *Chem* **2019**, *5* (8), 2243-2263.
20. Wodrich, M. D.; Caramenti, P.; Waser, J., Alkylation of Thiols with Ethynylbenziodoxolone (EBX) Reagents:  $\alpha$ - or  $\beta$ - $\pi$ -Addition? *Organic Letters* **2016**, *18* (1), 60-63.
21. Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K., Photochemical Dual-Catalytic Synthesis of Alkynyl Sulfides. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *129* (40), 12423-12427.
22. Oderinde, M. S.; Frenette, M.; Robbins, D. W.; Aquila, B.; Johannes, J. W., Photoredox mediated nickel catalyzed cross-coupling of thiols with aryl and heteroaryl iodides via thiyl radicals. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (6), 1760-1763.
23. Godin, E. r.; Santandrea, J.; Caron, A.; Collins, S. K., General Cu-Catalyzed Csp-S Coupling. *Organic Letters* **2020**, *22* (15), 5905-5909.
24. Dickstein, J. I.; Miller, S. I., Nucleophilic substitution at an acetylenic carbon. Mechanistic and synthetic study of the reactions of phosphines with haloacetylenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37* (13), 2168-2175.
25. Kuriakose, A.; Miller, S. I., Kinetics of nucleophilic substitution at an acetylenic carbon. *Tetrahedron Letters* **1962**, *3* (20), 905-907.

26. Miller, S. I.; Dickstein, J. I., Nucleophilic substitution at acetylenic carbon. The last holdout. *Accounts of Chemical Research* **1976**, *9* (10), 358-363.
27. Miller, S. I.; Orzech, C. E.; Welch, C. A.; Ziegler, G. R.; Dickstein, J. I., Nucleophilic Substitution at an Acetylenic Carbon. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84* (10), 2020-2021.
28. Ziegler, G. R.; Welch, C.; Orzech, C.; Kikkawa, S.; Miller, S. I., Nucleophilic substitution at an acetylenic carbon: acetylenic thioethers from haloalkynes and sodium thiolates. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (11), 1648-1651.
29. Soria-Castro, S. M.; Andrada, D. M.; Caminos, D. A.; Argüello, J. E.; Robert, M.; Peñeñory, A. B., Mechanistic insight into the Cu-catalyzed C–S cross-coupling of thioacetate with aryl halides: A joint experimental–computational study. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (21), 11464-11473.
30. Orlov, N. V., Metal Catalysis in Thiolation and Selenation Reactions of Alkynes Leading to Chalcogen-Substituted Alkenes and Dienes. *ChemistryOpen* **2015**, *4* (6), 682-697.
31. Trostyanskaya, I. G.; Beletskaya, I. P., Regio- and stereoselective copper-catalyzed addition of aromatic and aliphatic thiols to terminal and internal nonactivated alkynes. *Synlett* **2012**, *2012* (04), 535-540.
32. Zhang, X.-h.; Geng, Z.-y.; Wang, K.-t.; Li, S.-s., Mechanism of the palladium-catalyzed hydrothiolation of alkynes to thioethers: a DFT study. *Journal of molecular modeling* **2014**, *20* (9), 1-11.
33. Taniguchi, N., Copper-Catalyzed Oxidative Hydrosulfonylation of Alkynes Using Sodium Sulfinates in Air. *Synlett* **2012**, *23* (8), 1245.
34. Cornelissen, L.; Lefrancq, M.; Riant, O., Copper-catalyzed cross-coupling of vinylsiloxanes with bromoalkynes: synthesis of enynes. *Organic letters* **2014**, *16* (11), 3024-3027.
35. Wang, W.; Wei, F.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z., Copper (I)-catalyzed three-component click/alkynylation: one-pot synthesis of 5-alkynyl-1, 2, 3-triazoles. *Organic letters* **2016**, *18* (17), 4158-4161.
36. Gong, T. J.; Yu, S. H.; Li, K.; Su, W.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y., Copper-Catalyzed Alkynylboration of Alkenes with Diboron Reagents and Bromoalkynes. *Chemistry–An Asian Journal* **2017**, *12* (22), 2884-2888.
37. Kohn, W.; Sham, L. J., Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review* **1965**, *140* (4A), A1133.
38. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.

39. Hariharan, P. C.; Pople, J. A., The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica chimica acta* **1973**, *28* (3), 213-222.
40. Hay, P. J.; Wadt, W. R., Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of Chemical Physics* **1985**, *82* (1), 270-283.
41. Russo, T. V.; Martin, R. L.; Hay, P. J., Density functional calculations on first-row transition metals. *The Journal of Chemical Physics* **1994**, *101* (9), 7729-7737.
42. Fukui, K., The path of chemical reactions - the IRC approach. *Accounts of Chemical Research* **1981**, *14* (12), 363-368.
43. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Chapter 10 - Finding minima, transition states, and following reaction pathways on ab initio potential energy surfaces. In *Theory and Applications of Computational Chemistry*, Dykstra, C. E.; Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. E., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2005; pp 195-249.
44. McQuarrie, D. A., *Statistical Mechanics, Chap. 2-3*. University Science Books: 2000.
45. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113* (18), 6378-6396.
46. Weigend, F., Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, *8* (9), 1057-1065.
47. Weigend, F.; Ahlrichs, R., Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2005**, *7* (18), 3297-3305.
48. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics* **2010**, *132* (15), 154104.
49. Szabo, A.; Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications: 2012.
50. Pauling, L.; University, C.; Press, C. U., *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Cornell University Press: 1960.
51. Weinhold, F., *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals*. Wiley: 2012.
52. Weinhold, F.; Landis, C. R.; Press, C. U., *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*. Cambridge University Press: 2005.
53. Kermack, W. O.; Robinson, R., LI.—An explanation of the property of induced polarity of atoms and an interpretation of the theory of partial valencies on an electronic basis. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1922**, *121* (0), 427-440.
54. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; Dougherty, E. V.; Books, U. S., *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books: 2006.
55. Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F., NBO 6.0: Natural bond orbital analysis program. *Journal of Computational Chemistry* **2013**, *34* (16), 1429-1437.
56. Chemcraft - graphical software for visualization of quantum chemistry computations. <https://www.chemcraftprog.com>.

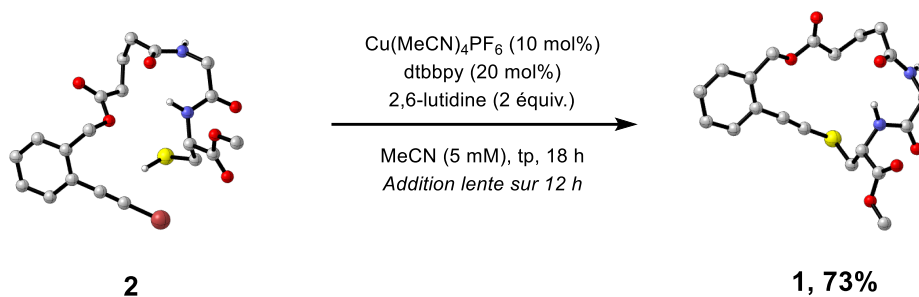
57. Muller, P., Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry* **1994**, 66 (5), 1077.



## 5. Conclusion

### 5.1 Résumé des résultats

L'objectif de ce projet de recherche consistait à faire l'étude théorique du mécanisme associé à la réaction macro-CGS (**schéma 5.1**).

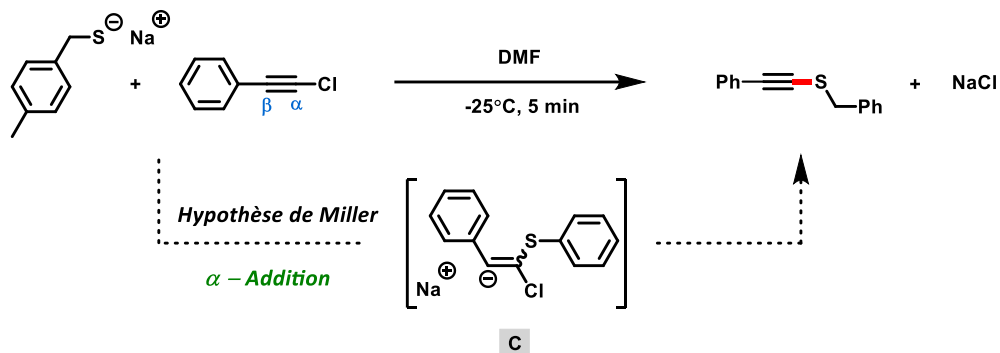


**Schéma 5.1** – Réaction macro-CGS.

Nous avons vu que la réaction macro-CGS permet d'obtenir le macrocycle **1** avec un rendement de 73%. Ce résultat démontre l'efficacité de la méthode CGS pour le type de substrat utilisé comparé à la méthode métallaphotorédox. En effet, rappelons que le même macrocycle fut synthétisé avec la méthode métallaphotorédox (**Schéma 1.4**) avec un rendement de seulement 21%.

Pour entreprendre l'étude théorique de la réaction macro-CGS, nous avons tout d'abord confirmé le choix de la méthode computationnelle en effectuant une étude comparative entre différentes méthodes DFT : LDA, PBE0, B3LYP et M06. Nous avons comparé les prédictions concernant les propriétés géométriques du complexe (tmphen)Cu(SMes) (**Figure 3.1-A**), l'enthalpie de dissociation du méthane-thiol et l'enthalpie libre standard d'activation (ELSA) pour une réaction bimoléculaire d'alkynylation de thiol non catalysée (**Schéma 5.2**).

La comparaison des prédictions concernant le ELSA de la réaction bimoléculaire du **Schéma 5.2** a aussi permis consolider l'hypothèse du mécanisme d' $\alpha$ -addition suggéré par Miller et al.<sup>1</sup>



**Schéma 5.2** – Hypothèse Miller et al. concernant une réaction d’alkynylation de thiol entre le (chloroéthynyl)benzène et le (4-méthylbenzyl)thiolate de sodium dans du DMF à  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>1</sup>

Outre que pour déterminer le choix de la fonctionnelle, la prédiction des propriétés chimiques a permis d’évaluer la performance globale du protocole de calcul : minimisation géométrique, calcul des fréquences de vibration, modèle de solvant, modèle d’interaction de dispersion et ensemble de bases utilisé.

**Tableau 5.1** – Résumé des ELSA<sub>globale</sub> et des TS caractéristiques des mécanismes investigués pour la réaction macro-CGS.

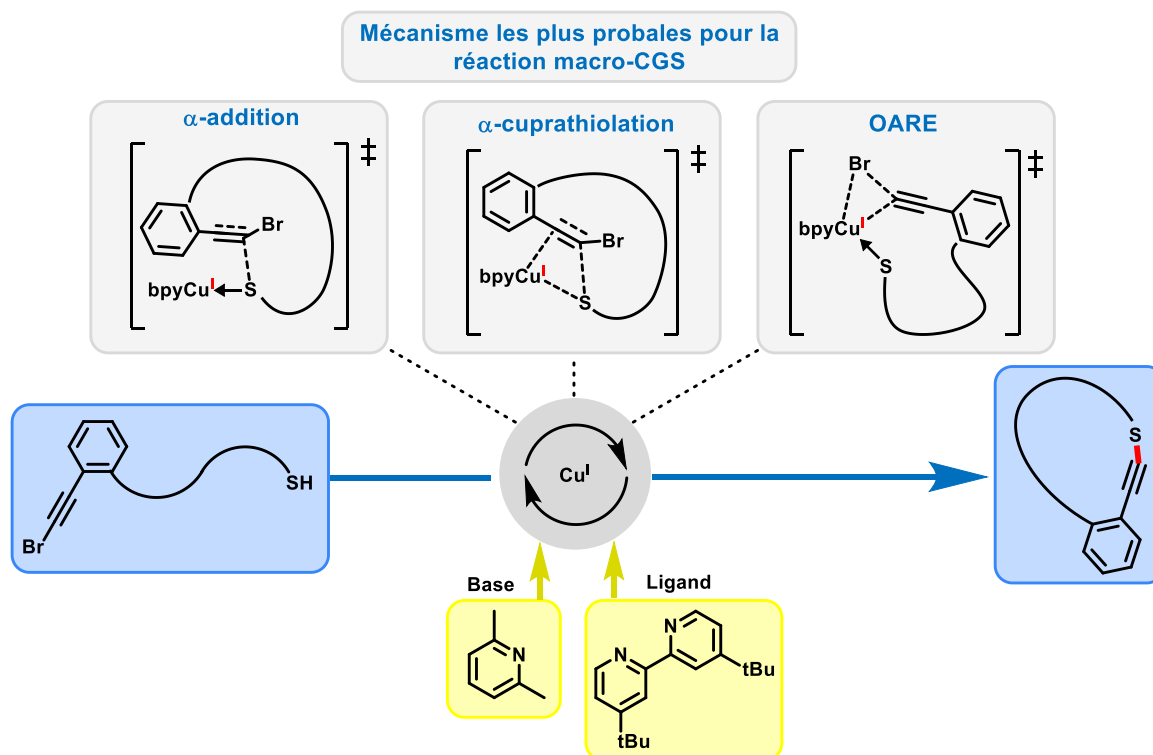
<b>α-addition</b>		<b>β-addition</b>		<b>halo-addition</b>		<b>Non catalysée</b>	
TS		TS		TS		TS	
ELSA	17.2 kcal/mol	ELSA	38.5 kcal/mol	ELSA	36.8 kcal/mol	ELSA	27.9 kcal/mol
<b>α-cuprathiolation</b>		<b>β-cuprathiolation</b>		<b>OARE</b>			
TS		TS		TS			
ELSA	19.2 kcal/mol	ELSA	28.2 kcal/mol	ELSA	19.4 kcal/mol		

L'étude théorique de la réaction macro-CGS consista à construire les profils énergétiques de six hypothèses mécanistiques :  $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition, halo-addition,  $\alpha$ -cuprathiolation,  $\beta$ -cuprathiolation et addition oxydante – élimination réductrice (OARE). Le  $ELSA_{\text{globale}}$  ( $\Delta G_{\text{global}}^{\text{of}}$ ) a été déterminé à 17.2, 38.5 et 36.8 kcal/mol pour les mécanismes d' $\alpha$ -addition,  $\beta$ -addition et halo-addition respectivement, et à 19.2, 28.2 et 19.4 kcal/mol pour les mécanismes d' $\alpha$ -cuprathiolation,  $\beta$ -cuprathiolation et OARE respectivement. Nous avons aussi déterminé un  $ELSA_{\text{globale}}$  de 27.9 kcal/mol pour la réaction macro-CGS non catalysée. Ces résultats sont résumés au **Tableau 5.1**, qui inclue la structure des états de transition caractéristique de chaque mécanisme.

Basé sur la théorie de l'état de transition (TST), nous avons approximé que le  $ELSA_{\text{global}}$  expérimental était de l'ordre de 21 kcal/mol (section 2.4.4.2). Basées sur cette ligne directrice, nous avons éliminé les mécanismes de  $\beta$ -addition, halo-addition et  $\beta$ -cuprathiolation, qui possèdent tous un  $ELSA_{\text{global}}$  qui dépasse la limite imposée par la TST par plus de 16.9 kcal/mol.

Cependant, nous avons pu déterminer trois mécanismes probables (**Schéma 5.3**) :  $\alpha$ -addition,  $\alpha$ -cuprathiolation et OARE. En effet, ces mécanismes possèdent un  $ELSA_{\text{globale}}$  qui se situe sous la limite imposée par la TST. Au **Schéma 5.3**, les états de transition caractéristiques de ces mécanismes ont été représentés en utilisant les structures de Lewis qui ont été déterminées suite à une analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO). De plus, nous avons démontré que ce type d'analyse nous permet de transposer les résultats des calculs de structures électroniques dans le formalisme de la structure de Lewis et des flèches de déplacement d'électrons. Nous avons aussi proposé des critères simples permettant de caractériser la nature de la liaison chimique : covalente, ionique, dative, purement donneur/accepteur.

La distinction entre les différents types d'interactions chimiques ainsi qu'une représentation schématique du déplacement des électrons offrent la possibilité de suivre l'évolution des liens chimiques au cours de la réaction et ainsi avoir une meilleure compréhension en ce qui concerne la réactivité. Étant donné que l'approche NBO découle de la chimie quantique, celle-ci apporte une rigueur supplémentaire concernant la représentation schématique classique des mécanismes réactionnels.



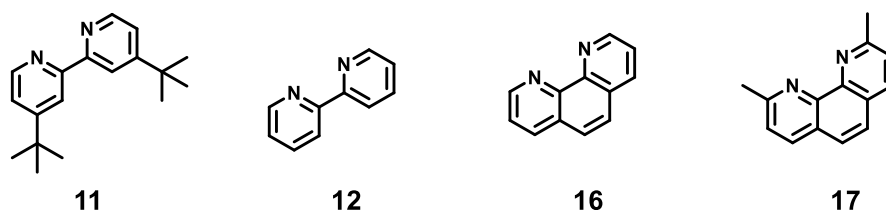
**Schéma 5.3** – Résumé des mécanismes les plus probables concernant la réaction macro - CGS.

Parmi les trois mécanismes représentés au **Schéma 5.3**, c'est celui d' $\alpha$ -addition qui possède le  $ELSA_{global}$  le plus bas. Selon nos calculs, il s'agit donc du mécanisme le plus favorable. Par contre, la différence entre le  $ELSA_{globale}$  du mécanisme d' $\alpha$ -addition et ceux d' $\alpha$ -cuprathiolation et OARE est de l'ordre de 2 kcal/mol. Compte tenu des approximations provenant de la TST, qui s'ajoutent à celles impliquées dans le protocole de calcul, la différence de 2 kcal/mol n'est pas suffisante pour éliminer les mécanismes d' $\alpha$ -cuprathiolation et OARE. Des informations expérimentales et/ou théoriques supplémentaires seraient nécessaires afin de pouvoir vérifier si un mécanisme est favorisé ou défavorisé par rapport aux autres.

## 5.2 Perspectives futures

### 5.2.1 Contrôle de ligands

Un contrôle expérimental au niveau du choix du ligand a été effectué sur la réaction CGS bimoléculaire (bimol-CGS). Ce contrôle démontre que la réaction offre un rendement de 70%, 69%, 35% et 0% pour les ligands dtbbpy (**11**), bpy (**12**), phen (**16**) et dmphen (**17**) respectivement (**Figure 5.1**). Ces résultats devraient se refléter dans le  $ELSA_{globale}$  du mécanisme réactionnel. Nous pourrions ainsi calculer le  $ELSA_{globale}$  des mécanismes ciblés par notre étude en modifiant le ligand afin de vérifier si la tendance expérimentale se reflète dans un mécanisme en particulier. Toutefois, afin d'être rigoureux dans notre approche, il serait nécessaire de refaire un contrôle expérimental des ligands sur la réaction macro-CGS. En effet, il n'est pas assuré que les résultats concernant la réaction bimol-CGS seront les mêmes que pour la réaction macro-CGS.

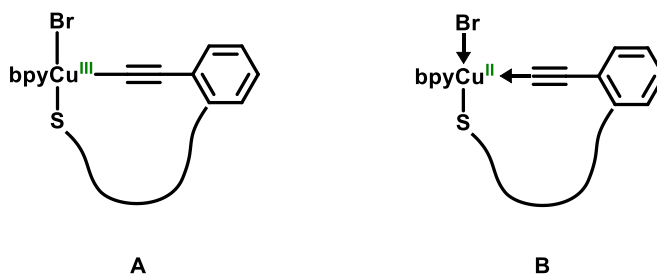


**Figure 5.1** – Différents ligands bipyridine testés pour la réaction bimol-CGS.

### 5.2.2 Spectroscopie RPE

Le mécanisme OARE que nous avons étudié suggère un la formation de l'intermédiaire **CC** dans lequel il se produit un changement dans l'état d'oxydation du cuivre. Selon la définition classique du degré d'oxydation le cuivre devrait passer d'un état d'oxydation de I à III.<sup>2</sup> Cependant, nous avons vu que l'analyse NBO suggère la présence d'un cuivre(II) plutôt qu'un cuivre(III) (**Figure 5.1**). L'hypothèse d'un intermédiaire de cuivre(II) pourrait être testé en utilisant la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE).<sup>3</sup> Par contre, l'intermédiaire pourra être détecté uniquement si le temps d'observation est comparable à sa durée de vie. Selon nos calculs, le passage de l'intermédiaire CC à l'intermédiaire qui suivant nécessite une énergie de 2.1 kcal/mol. D'après la TST, le temps de demi-vie de l'intermédiaire CC est donc  $\approx 3.5$  ps. En comparant cette

valeur au temps de relaxation EPR longitudinale de certain complexes de Cu(II) (entre 100 et 300  $\mu\text{s}$ )<sup>4-5</sup>, il est peut probable que l'on puisse être en mesure d'observer l'intermédiaire **CC**. Par conséquent, cette expérience ne permettrait pas d'éliminer ou de favoriser de manière spécifique le mécanisme d'OARE déduit de l'analyse NBO.



**Figure 5.2** – Intermédiaire CC du mécanisme OARE. A : structure de Lewis classique en attribuant le degré d'oxydation du cuivre selon la définition de l'IUPAC. B : structure de Lewis et degré d'oxydation du cuivre déduits du modèle d'analyse NBO proposé.

Il serait tout de même pertinent de faire une analyse RPE afin de vérifier si la réaction génère un intermédiaire de cuivre(II) suffisamment stable pour être observé. Ce résultat suggérerait un mécanisme différent de ceux qui ont été étudiés.

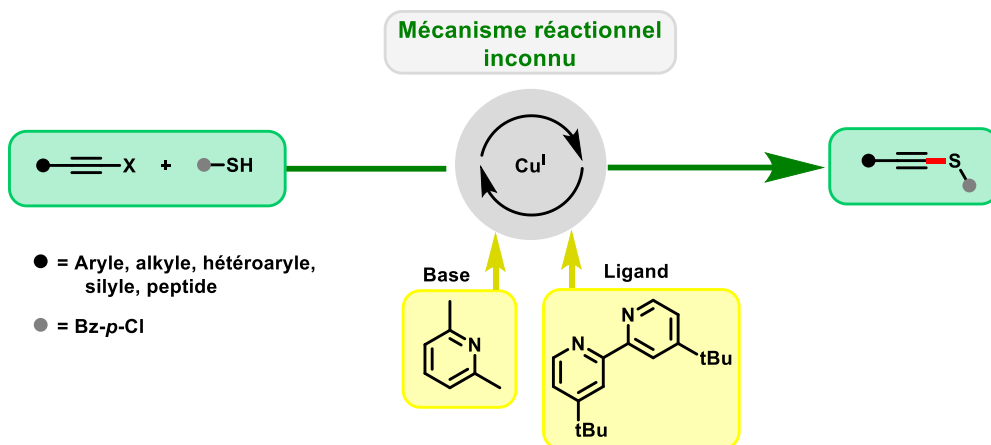
### 5.2.3 Ordre de la réaction

Il serait pertinent de confirmer l'ordre de la réaction expérimentale par rapport à chaque réactif, incluant le cuivre. Burés et al. ont développé une méthode expérimentale simple permettant d'obtenir l'ordre de réaction des réactifs basés le concept de concentration normalisée.<sup>6-9</sup> Cette expérience permettrait au moins de s'assurer que l'ordre de réaction des mécanismes déduits de notre étude théorique concorde avec l'ordre de réaction expérimentale.

### 5.2.4 Réaction bimoléculaire

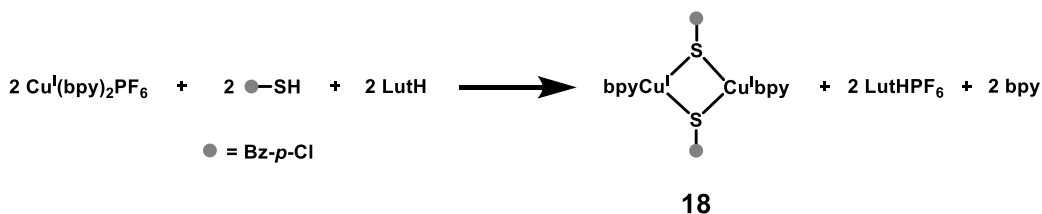
Notre étude théorique a été axée sur la réaction macro-CGS. Cependant, nous n'avons toujours aucune information concernant le mécanisme de la réaction bimol-CGS.<sup>10</sup> Il n'est pas exclu que le mécanisme concernant la réaction bimol-CSG (**Schéma 5.4**) soit différent de ceux déduits pas notre étude théorique de la réaction macro-CGS. Du moins, même si le mécanisme est similaire

dans les deux cas, l'état de transition comportera certainement des différences au niveau sa géométrie.



**Schéma 5.4** – Schéma de la réaction bimoléculaire d'alkynylation de thiol catalysée au cuivre(I) (bimol-CGS) dont le mécanisme réactionnel est inconnu.

En effet, dans la réaction bimol-CGS les groupements réactifs ne sont plus liés l'un à l'autre comme dans le cas du précurseur macrocyclique. Les substrats sont donc moins contraints d'adopter une certaine géométrie par rapport au catalyseur, ce qui offre la possibilité d'obtenir des états de transition différents par rapport à ceux obtenus pour la réaction macro-CGS.

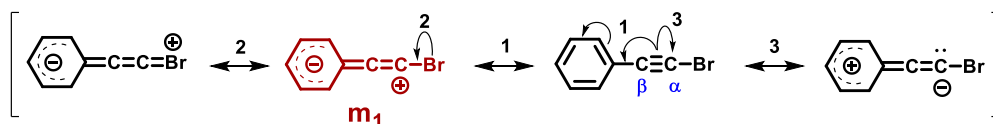


**Schéma 5.5** – Formation du dimère de cuivre(I) (18) à partir du thiol, de la 2,6-lutidine (LutH) et du complexe de cuivre initial.

De plus, la réaction macro-CGS s'effectue à de faibles concentrations et par addition lente, ce qui n'est pas le cas pour la réaction bimol-CGS.<sup>10-11</sup> Dans ce cas, il est raisonnable de considérer la formation d'un dimère de cuivre(I) (20), qui pourrait agir en tant que forme active du catalyseur (Schéma 5.5).

### 5.2.5 Substituant aryle vs alkyle

Dans la réaction macro-CGS nous avons utilisé un substrat possédant un groupement bromoalcyne aryle (**Schéma 5.3**). Cependant, expérimentalement la méthode CGS s'applique aux bromoalcynes aryles et alkyles. De plus, les temps de réaction pour ces deux types de substrats sont comparables. Par conséquent, les mécanismes impliquant chaque substrat devraient aussi avoir des  $ELSA_{global}$  comparables. Ici nous mettons l'emphase sur la distinction entre le mécanisme réactionnel dans le cas d'un substituant aryle et celui dans le cas d'un substituant alkyle. En effet, ces deux substituants apportent une contribution chimique différente au groupement bromoalcyne, ce qui suggère la possibilité d'avoir des mécanismes totalement différents. Une analyse des formes de résonances pour ces deux types de substrats permet de mieux comprendre la différence au niveau de leur réactivité. Les structures de résonance du bromoéthynylbenzène sont représentées au **Schéma 5.6**. Le groupement phényle est reconnu pour générer un effet électro attractif par induction et par résonance.<sup>12</sup> Le brome est plutôt reconnu pour avoir un effet électro attractif inductif, mais celui-ci peut aussi agir comme groupement électro donneur par résonance.<sup>12</sup> Selon cette logique, le mésomère le plus stable serait  $m_1$  (en rouge) où une charge positive est générée sur le carbone  $\alpha$  et une charge négative est délocalisée sur le cycle benzénique.



**Schéma 5.6** – Formes de résonance du (bromoéthynyl)benzène.

On peut ensuite déduire la réactivité d'un substrat bromoalcyne aryle à partir du mésomère  $m_1$ . Le carbone  $\beta$  aurait donc un caractère nucléophile alors que le carbone  $\alpha$  aurait un caractère électrophile. Cette déduction est en accord avec les mécanismes déduits de l'étude théorique concernant la réaction macro-CGS.



Le **Schéma 5.6** démontre les structures de résonance dans le cas du 1-bromoprop-1-yne. Le groupement méthyle est reconnu pour générer un effet électrodonneur inductif. Dans ce cas on peut supposer que le caractère électroattracteur inductif du brome dominera sur son effet de résonnance électrodonneur.<sup>12</sup> Suivant cette logique, le mésomère le plus stable serait **m<sub>2</sub>**, pour lequel on retrouve une charge négative sur le carbone α et une charge positive sur le carbone β.



**Schéma 5.7** – Forme de résonance du 1-bromoprop-1-yne.

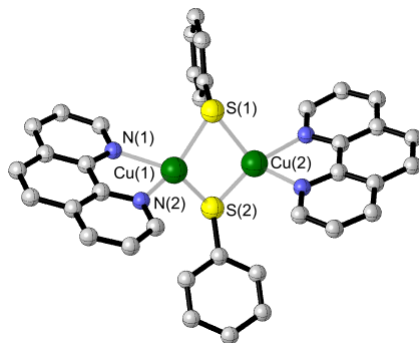
On peut ensuite déduire la réactivité d'un substrat bromoalcyne alkyle à partir du mésomère **m<sub>2</sub>**. Le carbone β aurait donc un caractère électrophile alors que le carbone α aurait un caractère nucléophile. La réactivité prédite pour un bromoalcyne aryle est inversée par rapport au bromoalcyne alkyle, ce qui suggère la possibilité d'un mécanisme différent. En se basant sur la réactivité déduite du mésomère **m<sub>2</sub>**, il ne serait pas surprenant d'obtenir un mécanisme qui favorise une β-addition ou une β-cuprathiolation. En effet, dans ces deux mécanismes, le carbone β agit en tant qu'électrophile, ce qui corrobore avec ce que nous avons déduit concernant la réactivité d'un substrat bromoalcyne alkyle.

### 5.3 Références

1. Miller, S. I.; Dickstein, J. I., Nucleophilic substitution at acetylenic carbon. The last holdout. *Accounts of Chemical Research* **1976**, 9 (10), 358-363.
2. Muller, P., Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry* **1994**, 66 (5), 1077.
3. Goldfarb, D.; Stoll, S., *EPR Spectroscopy: Fundamentals and Methods*. Wiley: 2018.
4. Fielding, A. J.; Fox, S.; Millhauser, G. L.; Chattopadhyay, M.; Kroneck, P. M.; Fritz, G.; Eaton, G. R.; Eaton, S. S., Electron spin relaxation of copper (II) complexes in glassy solution between 10 and 120 K. *Journal of Magnetic Resonance* **2006**, 179 (1), 92-104.
5. Garribba, E.; Micera, G., The determination of the geometry of Cu (II) complexes: an EPR spectroscopy experiment. *Journal of Chemical Education* **2006**, 83 (8), 1229.
6. Blackmond, D. G., Kinetic profiling of catalytic organic reactions as a mechanistic tool. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, 137 (34), 10852-10866.

7. Burés, J., Variable time normalization analysis: General graphical elucidation of reaction orders from concentration profiles. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *128* (52), 16318-16321.
8. Burés, J., A simple graphical method to determine the order in catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (6), 2028-2031.
9. Nielsen, C. D.-T.; Burés, J., Visual kinetic analysis. *Chemical science* **2019**, *10* (2), 348-353.
10. Godin, E. r.; Santandrea, J.; Caron, A.; Collins, S. K., General Cu-Catalyzed Csp-S Coupling. *Organic Letters* **2020**, *22* (15), 5905-5909.
11. Godin, É.; Nguyen Thanh, S.; Guerrero-Morales, J.; Santandrea, J.; Caron, A.; Minozzi, C.; Beaucage, N.; Rey, B.; Morency, M.; Abel-Snape, X., Synthesis and Diversification of Macrocyclic Alkynediyl Sulfide Peptides. *Chemistry—A European Journal* **2020**, *26* (64), 14575-14579.
12. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; Dougherty, E. V.; Books, U. S., *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books: 2006.

## 6. Annexes



**Figure 6.1** - Géométrie optimisée du complexe dimérique (phen)Cu( $\mu$ -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) obtenue avec le niveau de théorie M06/6-31+g(d,p)/LANL2DZ. Les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés par soucis de clarté.

**Tableau 6.1** - Comparaison entre les propriétés géométriques expérimentales et celles prédites par différentes méthodes de calcul de structure électronique concernant le dimère de (phen)Cu( $\mu$ -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).<sup>a</sup>

Propriétés géométriques	Exp.	LDA	PBE0	B3LYP	M06
$\angle$ S(1) - Cu(1) - S(2)	108.01	107.22	107.76	105.62	110.78
$\angle$ N(1) - Cu(1) - N(2)	80.69	82.83	77.94	77.61	78.14
$\angle$ N(2) - Cu(1) - S(2)	114.31	113.49	118.84	120.52	109.38
$\angle$ N(1) - Cu(1) - S(1)	122.30	104.42	106.39	109.80	109.87
$\angle$ Cu(1) - S(1) - Cu(2)	72.84	67.41	68.17	70.33	65.04
Cu(1) - Cu(2)	2.72	2.55	2.69	2.79	2.54
Cu(1) - S(2)	2.34	2.30	2.37	2.39	2.42
Cu(1) - N(2)	2.07	1.98	2.12	2.14	2.10
Cu(1) - S(1)	2.29	2.30	2.37	2.42	2.36
Cu(1) - N(1)	2.09	2.05	2.18	2.20	2.20
PEAM* (%)	-----	4.1	4.0	4.4	5.1

<sup>a</sup> La géométrie a été optimisée en phase gaz en imposant la symétrie Cs afin de considérer la périodicité du cristal.