

Université de Montréal

**Étude mécanistique computationnelle des réactions
d'amination catalysées par des dimères de rhodium**

par

Emna Azek

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de *philosophiæ doctor* (Ph.D)
en Chimie

Janvier 2020

© Emna Azek, 2020

Résumé

Les réactions d'amination catalytiques sont un outil très efficace en synthèse organique. Elles consistent à introduire un azote sur différents composés organiques, permettant de synthétiser des produits aminés qui peuvent être utilisés pour différentes applications médicales et industrielles. Le groupe de recherche du Pr Lebel a développé des réactions d'amination faisant appel aux dimères de rhodium comme catalyseurs et en utilisant les *N*-sulfonyloxycarbamates, comme précurseurs de nitrènes métalliques. En effet, en présence d'une base, les *N*-sulfonyloxycarbamates forment possiblement un intermédiaire de type nitrène de rhodium qui peuvent s'insérer dans un lien C-H, s'additionner sur un lien C=C ou réagir avec un atome de soufre d'un thioéther. On peut ainsi préparer des carbamates cycliques et acycliques, des aziridines et des sulfilimines respectivement. Dans le cas où les réactions d'amination sont catalysées par des dimères de rhodium chiraux, on obtient de bonnes diastéréosélectivités en présence d'un réactif *N*-sulfonyloxycarbamate chiral.

Dans cette dissertation, nous nous sommes intéressés aux aspects mécanistiques de ces réactions d'amination. À défaut de preuves expérimentales solides pour prouver la génération *in-situ* des espèces nitrènes de rhodium, lesquelles sont les agents d'amination clés, ni de celle du pré-complexe, nitrénoïde de rhodium, des incertitudes subsistaient toujours concernant les mécanismes des différentes réactions d'amination. Notre approche se base sur l'étude des surfaces d'énergies potentielles de différents chemins mécanistiques possibles pour chacune des réactions d'amination, bien établie sur le plan expérimental, en faisant recours à la Théorie des Fonctionnelles de la Densité (DFT).

Le groupe de recherche du Pr Ernzerhof est expert dans le développement des fonctionnelles d'échange-corrélation. Pour ce, des critères strictes et pertinents ont été pris en compte lors du choix et de la validation du modèle théorique utilisé dans ces études mécanistiques. La fonctionnelle d'échange corrélation développée par Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) s'est révélé être la meilleure pour décrire ces systèmes réactionnels faisant intervenir les dimères de rhodium dont la corrélation électronique est forte. À l'aide de cette fonctionnelle pure, nous avons étudié la formation et la réactivité des espèces nitrènes de rhodium en fonction de leurs deux états de spin de plus basse énergie. Les nitrènes de rhodium

singulet se sont révélés être les intermédiaires les plus réactifs dans l'amination de liens C-H. De plus, les nitrènes de rhodium à l'état singulet sont responsables de la formation des produits secondaires tels que les carbonyles et les carbamates primaires dérivés des *N*-métyloxy-carbamates correspondants. Dans la réaction d'aziridination, les espèces nitrènes de rhodium à l'état singulet et triplet peuvent toutes les deux agir comme agents d'amination et les processus font intervenir un croisement intersystème de spin. Afin de rationaliser l'induction asymétrique des réactions d'aziridination catalytiques, nous avons entrepris le calcul des *ratios* de diastéréosélectivités en présence du catalyseur chiral $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$. L'étude exhaustive de cette réaction a permis de déterminer que l'induction asymétrique provient d'une conformation réactive de l'espèce nitrène de rhodium de symétrie C_4 .

Aucune étude mécanistique s'appuyant sur la chimie computationnelle n'a été rapportée dans la littérature pour la réaction d'amination de thioéthers et ce peu importe le système catalytique. Afin d'étudier les réactions de sulfimidation catalytiques, nous avons calculé les différents chemins mécanistiques de l'imidation du thioanisole catalysée par un complexe de rhodium avec et sans les additifs DMAP et $\text{bis(DMAP)CH}_2\text{Cl}_2$. L'étude montre que le mécanisme procède *via* une insertion 'classique' des espèces nitrènes de rhodium dans le thioéther en absence de $\text{bis(DMAP)CH}_2\text{Cl}_2$. En présence de ce dernier, le mécanisme diverge vers une réaction d'insertion du thioéther/élimination d'un sel ($\text{bis(DMAP)CH}_2\text{Cl-OMs}$) où le complexe nitrénoïde de rhodium devient, désormais, l'agent d'imidation.

Mots-clés : Dimères de rhodium, *N*-Métyloxy-carbamates, DFT, Amination de Liens C-H, PBE, Aziridination Catalytique, MECP, Réactivité *via* Différents États de Spin, Aziridination Diastéréosélective, Dimères de Rhodium Chiraux, Espèces Nitrènes de Rhodium, Complexe Nitrénoïde, Sulfimidation, $\text{Bis(DMAP)CH}_2\text{Cl}_2$

Abstract

Catalytic amination reactions are a powerful tool in organic synthesis. They aim to introduce nitrogen atom to alkane, alkene or thioether moieties, giving rise to amine products that have various medical and industrial applications. The Lebel group has developed catalytic amination reactions in the presence of rhodium dimers using *N*-sulfonyloxycarbamates as nitrene precursors. In the presence of a base, *N*-sulfonyloxycarbamates presumably afforded rhodium nitrenes which underwent C-H insertions, C=C additions or reactions with the sulfur atom of thioethers resulting in acyclic and cyclic carbamates, aziridines and sulfilimines respectively. In addition, good diastereoselectivities were observed in the presence of a chiral *N*-sulfonyloxycarbamate reagent and a chiral rhodium dimer for all three reactions.

In this dissertation, we are interested in the mechanistic aspects of these amination reactions. Given the absence of experimental proofs of *in-situ* generated rhodium nitrene species, playing the role of the amination agent, nor of its precomplex, the rhodium nitrenoid, the different amination reactions mechanisms remain uncertain. Our approach is based on the scan of the potential energy surfaces of different mechanistic paths, for each of the amination reactions, well established on the experimental level, by resorting to the Functional Theory of Density (DFT).

The Ernzerhof research group is expert on the development of exchange-correlation functionals, therefore relevant strict criteria have been considered when choosing and validating the theoretical model used during the mechanistic studies. The correlation exchange functional developed by Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) was established as the best to study reactions involving rhodium dimers where the electronic correlation is strong. We studied the formation and reactivity of rhodium nitrene species considering their two lower energy spin states. Singlet rhodium nitrenes appeared to be the most reactive intermediates for the C-H amination reaction. In addition, singlet rhodium nitrenes were shown responsible for the formation of secondary products such as carbonyls and primary carbamates derived from the corresponding *N*-mesyloxycarbamates. In sharp contrast, in the aziridination reaction, both singlet and triplet rhodium nitrene species acted as aminating agents in a process involving an intersystem spin crossover. To further rationalize the asymmetric induction of catalytic

aziridination reactions, we have undertaken the calculation of the diastereoselectivity *ratios* in the presence of the chiral catalyst Rh₂[(*S*)-nttl]₄. An exhaustive study was performed and it revealed that the asymmetric induction was due to a reactive conformation of rhodium nitrene species in which the ligand adopts C₄ symmetry.

Up to now, no mechanistic study involving DFT calculations have been reported in the literature for the amination of thioethers, no matter what catalytic system is used. To study catalytic sulfimidation reactions, we calculated the different mechanistic paths of rhodium catalyzed thioanisole imidation with and without DMAP and bis(DMAP)CH₂Cl₂ additives. The study showed a 'classical' insertion mechanism of rhodium nitrene species into the thioether in absence of bis(DMAP)CH₂Cl₂. In the presence of the latter, the mechanism diverged to a thioether insertion/salt (bis(DMAP)CH₂Cl-OMs) elimination reaction where the rhodium nitrenoid complex was, henceforth, the imidation reagent.

Keywords: Rhodium Dimers, *N*-Mesyloxycarbamates, DFT, C-H Bond Amination, PBE, Catalytic Aziridination, MECP, Multi-States Reactivity, Diastereoselective Aziridination, Chiral Rhodium Dimer, Rhodium Nitrene Species, Nitrenoid Complex, Sulfimidation, Bis-(DMAP)-CH₂Cl₂

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Table des matières	vi
Liste des tableaux	xii
Liste des figures.....	xiv
Liste des schémas.....	xxiv
Liste des sigles et abréviations.....	xxix
Remerciements.....	xxxvi
CHAPITRE 1	1
Introduction générale	1
1.1 Réactions d'amination catalytiques.....	1
1.1.1 Méthodes de préparation des liens C-N.....	2
1.1.2 Méthodes de préparation des liens S-N.....	6
1.2. La chimie des nitrènes.....	10
1.2.1 Structures électroniques et réactivités de nitrènes	10
1.2.2 Formation des espèces nitrènes métalliques.....	14
1.2.3 Caractérisation des espèces nitrènes métalliques	14
1.3 Étendue croissante de la chimie computationnelle	15
1.4 Application de la chimie computationnelle à l'étude des réactions chimiques.....	16
1.4.1 Surface de l'énergie potentielle.....	16
1.4.2 La théorie de l'état de transition.....	18
1.4.3 Le principe de Curtin-Hammet.....	19
1.4.4 Comprendre la sélectivité des réactions chimiques.....	21
1.4.5 Étude mécanistique computationnelle des cycles catalytiques	23
1.5 Étude computationnelle de la formation des espèces nitrènes métalliques	25
1.5.1 La formation des espèces nitrènes métalliques à partir des azotures.....	25
1.5.2 La formation des espèces nitrènes métalliques à partir des iminoiodinanes.....	31

1.6 Fondements et objectifs de recherche	34
1.7 Bibliographie	37
CHAPITRE 2	42
Méthodes théoriques	42
2.1 Équation de Schrödinger	42
2.2 Les approximations à l'équation de Schrödinger	43
2.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer	43
2.2.2 La fonction d'onde électronique	44
2.2.3 Le principe variationnel	45
2.2.4 Déterminant de Slater	45
2.3 Méthodes <i>ab initio</i>	46
2.3.1 La théorie Hartree-Fock	46
2.3.2 Méthodes post Hartree-Fock	49
2.4 La théorie de la fonctionnelle de la densité	52
2.4.1 La densité électronique	52
2.4.2 Théorèmes de Hohenberg-Kohn	54
2.4.3 L'approche de Kohn Sham	55
2.4.4 Les approximations aux fonctionnelles d'échange-corrélation	59
2.5 La dispersion	65
2.6 Base de calcul	66
2.6.1 Base de calcul gaussienne	67
2.6.2 Base minimale de calcul	67
2.6.3 Base de calcul gaussienne à valence séparée	68
2.6.4 Base de calcul avec des fonctions de polarisation	68
2.6.5 Base de calcul avec des fonctions de diffusion	68
2.7 Pseudopotentiel	69
2.8 Modèle de solvant	69
2.9 Bibliographie	71
Chapitre 3	74
Choix et validation du modèle de calcul	74
3.1 Choix d'un modèle théorique	74

3.1.1 Sélection d'une méthode théorique	74
3.1.2 Sélection d'une base de calcul.....	85
3.2. Validation du modèle computationnel	89
3.2.1. Validation de géométries	89
3.2.2. Validation d'énergies	92
3.2.3 Propriétés physicochimiques.....	94
3.3 Application préliminaire du modèle théorique.....	100
3.3.1 Simplifications structurales.....	100
3.3.2 Étude mécanistique de la déprotonation des <i>N</i> -métyloxy-carbamates.....	101
3.3.3 Modification du modèle chimique	103
3.3.4 Rationalisation des diastéréosélectivités de l'amination de liens C-H intramoléculaire	104
3.4 Conclusions	109
3.5 Bibliographie.....	109
CHAPITRE 4.....	112
Études mécanistiques computationnelles sur la réaction d'amination de liens C-H	
<i>via</i> les espèces nitrènes métalliques	112
4.1 L'amination de liens C-H catalytique <i>via</i> le transfert des nitrènes métalliques	112
4.2 Aspects mécanistiques	113
4.2.1 Étude mécanistique expérimentale.....	114
4.2.2 Étude mécanistique computationnelle : Mécanisme par étapes dans la réaction d'amination de liens C-H	115
4.2.3 Étude mécanistique computationnelle : Mécanisme concerté dans la réaction d'amination de liens C-H	130
4.3 Bibliographie	137
CHAPITRE 5.....	140
Rhodium(II)-Catalyzed C–H Aminations using <i>N</i>-Mesyloxy-carbamates : Reaction Pathway and By-Product Formation	140
5.1 Abstract	141
5.2 Introduction.....	141

5.3 Results and discussion	144
5.3.1 Computational methods	144
5.3.2 Chemical models.....	145
5.3.3 Formation of the <i>N</i> -mesyloxycarbamate anion.....	145
5.3.4 Formation of the rhodium nitrene species	148
5.3.5 C–H insertion with triplet vs. singlet rhodium nitrene species	150
5.3.6 Nitrogen-atom insertion into C–H bonds with singlet rhodium nitrene species	154
5.3.7 Primary carbamates and carbonyl derivatives as by-products in intramolecular C–H amination reactions.....	156
5.4 Conclusions	161
5.5 Bibliography	163
CHAPITRE 6	167
Études mécanistiques computationnelles de la réaction d’aziridination <i>via</i> le transfert des nitrènes métalliques	167
6.1 L’aziridination catalytique <i>via</i> le transfert des nitrènes métalliques	167
6.2 Aspects Mécanistiques	168
6.2.1 Étude mécanistique expérimentale.....	168
6.2.2 Étude mécanistique computationnelle	174
6.3 Bibliographie	182
CHAPITRE 7	184
A Mechanistic Study of the Stereochemical Outcomes of Rhodium-Catalysed Styrene Aziridinations	184
7.1 Abstract ¹	184
7.2 Introduction	185
7.3 Results and Discussion	187
7.3.1 Computational Methods	187
7.3.2 Rhodium nitrene species from Rh ₂ (OAc) ₄	188
7.3.3 Aziridination of styrene with (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh ₂ (OAc) ₄ (127)	191
7.3.4 Aziridination of β-methylstyrenes with (<i>R</i>)-PhTroc Rh-nitrene from Rh ₂ (OAc) ₄ (127)	193

7.3.5 Aziridination of <i>o</i> , <i>m</i> - and <i>p</i> -Br-styrenes with (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh ₂ (OAc) ₄ (127)	195
7.3.6 Stereoselectivity of the aziridination of styrene with (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh ₂ (OAc) ₄ (127)	200
7.3.7 Stereoselective aziridination with (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene from chiral Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (128)	201
7.4 Conclusion	206
7.5 Experimental Section	206
7.5.1 Computational Methods	206
7.5.2 Acknowledgements	207
7.6 Bibliography	208
CHAPITRE 8	213
Études mécanistiques computationnelles de la sulfimida-tion <i>via</i> le transfert des nit-rènes métalliques	213
8.1 La sulfimida-tion catalytique <i>via</i> le transfert des nit-rènes métalliques	213
8.2 Aspects mécanistiques	214
8.2.1 Étude mécanistique expérimentale	215
8.2.2 Étude mécanistique computationnelle	222
8.3 Bibliographie	224
CHAPITRE 9	226
Rhodium Catalyzed Sulfimida-tion Reactions : Nitrene or Nitrenoid Chemistry?	226
9.1 Abstract¹	226
9.2 Introduction	227
9.3 Computational method	229
9.4 Results and discussion	230
9.4.1 Nitrenoid and Nitrene species formation	230
9.4.2 Sulfimida-tion with nitrene species	235
9.4.3 Sulfimida-tion with nitrenoid species	237
9.5 Conclusions	244
9.6 Bibliography	244
CHAPITRE 10	247

Conclusions et perspectives 247

Liste des tableaux

Tableau 1. Comparaison de fréquences et des déplacements chimiques calculés par différentes méthodes théoriques en phase gazeuse, par rapport aux données expérimentales, de quelques groupements clés de <i>N</i> -méthyloxycarbamate 57	77
Tableau 2. Paramètres structuraux clés du dimère de rhodium formate $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ 43 optimisés par HF et différentes fonctionnelles de la densité.	78
Tableau 3. Comparaison aux rayons-X de la géométrie du dimère de rhodium acétate 1 calculée au niveau de différentes fonctionnelles DFT en phase gazeuse.	79
Tableau 4. Paramètres structuraux clés des espèces nitrènes de rhodium 58 optimisées par différents modèles computationnels en phase gazeuse et comparés à la littérature ⁹	80
Tableau 5. Différence d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes de rhodium 58 calculée par différentes fonctionnelles en phase gazeuse et comparée à la méthode du cluster couplé CCSD(T).....	81
Tableau 6. Différences d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes métalliques 58 calculées par différentes bases de calcul en phase gazeuse et comparées à la méthode du cluster couplé CCSD(T).....	86
Tableau 7. Différences d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes de rhodium 58 calculées par différentes fonctionnelles avec des effets relativistes implicites (ECP) et des effets relativistes explicites (DKH) en phase gazeuse comparées à la méthode du cluster couplé CCSD(T).	88
Tableau 8. Paramètres structuraux des catalyseurs de dimères de rhodium chiraux 59 et 60 optimisés par le modèle théorique choisi PBE/BS1 comparés aux géométries de la diffraction des rayons X.....	91
Tableau 9. BDE des liens clés calculées au niveau PBE/BS1 comparées aux valeurs expérimentales ⁴⁵	92
Tableau 10. Données cinétiques expérimentales et calculées de la réaction de formation de l'hydrure de rhodium 63 ⁴⁶	93
Tableau 11. Propriétés électrochimiques et magnétiques du dimère de rhodium acétate oxydé 65 $\text{Rh}_2(\text{II,III})$ calculés au niveau PBE/BS1 et comparés aux valeurs expérimentales ^{48,49}	96

Tableau 12. Ratios expérimentaux de diastéréoisomères (<i>dr</i>) d'oxazolidinones issues de l'amination intramoléculaire des <i>N</i> -métyloxy-carbamates dérivés des cyclohexanols substitués ⁵⁴	105
Table 13. ΔE_{st} and ΔG_{st} for rhodium nitrenes of Models A , B and C ³	150
Table 14. Spin densities for selected atoms in ³ NR, ³ TS, ³ INT and TSr for A and C at the PBE/BS5 level of theory	153
Table 15. Calculated ⁹¹ and experimental kinetic isotopic effect for the singlet and triplet Pathways	155
Table 16. Energies and free energies gaps of (<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes species 154-156 calculated on the PBE-D3/BS8 ⁶ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory	236

Liste des figures

Figure 1. Structures de molécules azotées ayant des applications intéressantes	2
Figure 2. Échelle d'enthalpie de dissociation (BDE) des liaisons C-H.....	3
Figure 3. Structures de la porphyrine de fer et de l'acétate de rhodium	4
Figure 4. Structures du complexe cuivre-bis(oxazoline) 11 et du salen de ruthénium 12 et de manganèse 13	8
Figure 5. Représentation schématique des espèces nitrènes libres	10
Figure 6. Stabilisation de l'état singulet des espèces nitrènes libres par l'interaction avec des paires d'électrons	13
Figure 7. Écarts énergétiques entre les nitrènes singulet et triplet en fonction des substituants sur l'azote.....	13
Figure 8. Représentation schématique des configurations électroniques des espèces nitrènes métalliques.....	14
Figure 9. Nitrènes métalliques isolés et caractérisés expérimentalement.....	15
Figure 10. Représentation d'un minimum (réactif, intermédiaire ou produit) et point-selle (état de transition) sur une surface d'énergie potentielle (PES) en 3D d'un scan 2D de l'ozone en modifiant la distance (O-O) Å et l'angle OOO°	17
Figure 11. Surfaces d'énergie libre illustrant la différence d'énergie libre d'activation entre deux processus compétitifs qui contrôle le <i>ratio</i> des produits obtenus selon la théorie des états de transition (TST).....	19
Figure 12. Une surface d'énergie libre sous les conditions de Curtin-Hammett où les réactifs existent sous deux conformations différentes R ₁ et R ₂ dont la dernière est la plus réactive donnant lieu aux produits (P ₂) majeurs <i>via</i> l'état de transition le plus accessible E.T ₂ . Le <i>ratio</i> des produits (P ₂ / P ₁) est contrôlé par la différence entre les deux énergies libres d'activation ($\Delta\Delta G^\ddagger$).....	20
Figure 13. Surfaces d'énergie libre illustrant la chimiosélectivité réactionnelle où la molécule 1 réagit sélectivement avec le site réactif 1 de la molécule 2 donnant lieu à un processus dont la barrière énergétique est accessible	22

Figure 14. Surfaces d'énergie libre illustrant la stéréosélectivité réactionnelle. Le processus acatalytique implique deux états de transition énantiomères dont les barrières énergétiques sont égales. En ajoutant un catalyseur chiral (catalyseur*) à la molécule du départ, les barrières d'activation changent en favorisant la formation sélective d'un seul diastéréoisomère (a, b, c et d désignent quatre substituants différents sur le centre stéréogénique)	23
Figure 15. Profils d'énergie libre de Gibbs des deux cycles catalytiques modèles. (a) un cycle catalytique où l'état de transition déterminant apparaît après l'intermédiaire déterminant ainsi la 'span energy' est calculée selon l'équation (10), (b) un cycle catalytique où l'état de transition déterminant apparaît avant l'intermédiaire déterminant ainsi la 'span energy' est calculée selon l'équation (11)	24
Figure 16. Profil d'énergie de la décomposition N ₃ Ns catalysée par un complexe de nickel ¹²³	26
Figure 17. Profil d'énergie libre de Gibbs de formation des espèces nitrènes de fer 31 calculé par DFT (les liens sont en Å) ¹²⁴	27
Figure 18. Structures des azotures terminaux de tantale 34 ¹²⁷ et de vanadium 35 ¹²⁷	27
Figure 19. Profils d'enthalpie de formation du nitrène de rhénium ¹²⁸ par deux mécanismes compétitifs : une simple élimination de N ₂ (profil noir) vs. une dégradation de Bergman (profil rouge) ¹²⁸	29
Figure 20. Profil d'énergie libre de Gibbs de la formation des complexes mono-imido de ruthénium 41 et bis-imido de ruthénium 42 par décomposition d'azotures ¹²⁹	30
Figure 21. Structures des dimères de rhodium tétra-acétates.....	30
Figure 22. Profil d'énergie libre de Gibbs de la formation des espèces nitrènes de rhodium par décomposition des azotures d'aryles catalysée par le dimère de rhodium formate (43) (profil en noir) et Rh ₂ (esp) ₂ (44) (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ¹³⁰	31
Figure 23. Profil d'énergie libre de Gibbs de la décomposition de PhI=NNs en espèces nitrènes de nickel ¹²³	32
Figure 24. Structures, énergie libre de Gibbs de complexation et densités de spin (ρ) des complexes imido de fer calculées par DFT ¹³²	33

Figure 25. Profil d'énergie (profil en rouge, valeurs entre parenthèses) et d' d'énergie libre de Gibbs (profil en noir) de la décomposition catalysée au $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ (43) de l'imino-phényliodinane calculé par DFT ⁹⁷	33
Figure 26. L'échelle de Jacob des énergies d'échange-corrélation des approximations des fonctionnelles de la densité.....	59
Figure 27. Variation de la différence énergétique entre les états singulet et triplet des espèces nitrènes 58 en fonction de la densité de spin de leurs états triplet calculée par différentes fonctionnelles d'échange-corrélation.....	82
Figure 28. Représentation schématique de la variation du trou d'échange et du trou de corrélation et du trou d'échange-corrélation dépendamment de la longueur du lien H-H (a) en position d'équilibre de H_2 , (b) dissociation de H_2 (système à forte corrélation) ¹⁶	84
Figure 29. Structures chimiques des catalyseurs $(\text{DMAP})_2\text{-Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (59) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (60) avec leurs structures calculées par le modèle théorique PBE/BS1. Les hydrogènes ont été omis afin d'une meilleure clarté.....	90
Figure 30. Géométrie optimisée au niveau PBE/BS1 du $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (60) montrant sa symétrie C_4 tordue (D2) et sa cavité chirale carrée, les valeurs expérimentales sont entre parenthèses. ⁴³ Les hydrogènes ont été omis afin d'une meilleure clarté	91
Figure 31. Configuration orbitale du dimère de rhodium oxydé $\text{Rh}_2(\text{II,III})$ 65 calculée au niveau PBE/BS1	97
Figure 32. Réactivité des espèces nitrènes 58 dépendamment de leurs états de spin calculée au niveau PBE/BS1. L'isosurface en bleu marine quantifie la densité de spin pour les espèces 58 à l'état triplet.....	98
Figure 33. Diagramme des orbitales moléculaires du nitrène de rhodium 58 calculé au niveau PBE/BS1. n.l désigne une orbitale non liante	99
Figure 34. Structures optimisées au niveau PBE/BS1 des <i>N</i> -métyloxy-carbamates étudiées dans cette thèse	101
Figure 35. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de déprotonation par la base modèle OH^-	102
Figure 36. Profils d'énergie libre de Gibbs relative calculés au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du <i>N</i> -métyloxy-carbamate 72 . Le profil de la	

formation d'oxazolidinone 73-cis (en noir, valeurs entre parenthèses), le profil de formation d'oxazolidinone 73-trans (en rouge, valeurs en rouge)	106
Figure 37. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du <i>N</i> -métyloxy carbamate 74	107
Figure 38. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du <i>N</i> -métyloxy carbamate 77	108
Figure 39. Nitrènes métalliques isolés et caractérisés pour la réaction d'amination de liens C-H.....	113
Figure 40. Profils d'énergie de l'amination du propène par les nitrènes de fer(IV) 89 dans le chlorobenzène selon le chemin doublet (en rouge) et le chemin quartet (en noir, valeurs entre parenthèses) ¹⁰	117
Figure 41. Profil d'enthalpie calculé pour l'amination de l'éthylbenzène par les nitrènes de Co(III) ¹⁹	121
Figure 42. Profils d'énergie calculés pour l'amination du benzène et du toluène par les nitrènes de cuivre <i>via</i> aziridination (profil rouge, valeurs entre parenthèses) et <i>via</i> insertion radicalaire (profil noir).....	124
Figure 43. Profils d'énergie calculés d'amination en présence du Rh ₂ (<i>S</i> -nap) ₄ (109) selon la voie singulet à couche fermée (profil noir), voie singulet à couche ouverte (profil bleu, valeurs en italique) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ³¹	128
Figure 44. Profils d'énergie calculés de l'amination en présence de Rh ₂ (<i>esp</i>) ₂ (44) selon la voie singulet (profil noir), et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ³³	129
Figure 45. Profils d'énergie calculés pour l'amination en présence de Ag(<i>tpa</i>)OTf selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ³⁴	130
Figure 46. Les profils d'énergie libre calculés d'amination intramoléculaires de liens C-H catalysée aux dimères de rhodium selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ^{44,45}	135
Figure 47. Les profils d'énergie libre calculés d'amination intramoléculaires catalysées par des dimères de rhodium(II, III), voie doublet (en noir, valeurs en italiques pour Rh ₂ (<i>espn</i>) ₂ (118)) et voie quartet (en rouge, valeurs entre parenthèses (Rh ₂ (<i>esp</i>) ₂ (44)), valeurs en italique (Rh ₂ (<i>espn</i>) ₂ (118)) ⁵⁰	137

Figure 48. Calculated free energy profile for the formation of the potassium <i>N</i> -mesyloxycarbamate salt for A (... values in parentheses), B (----, values in brackets) and C at the PBE/BS4 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) in ethyl acetate are provided).....	147
Figure 49. Calculated free energy profile for the formation of the potassium, sodium (in blue) and lithium (in green) <i>N</i> -mesyloxycarbamate salts for A at the PBE/BS4 ³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity).....	147
Figure 50. Calculated free energy profile for the formation of products (oxazolidinones for A (values in parentheses) and B (values in brackets), and aliphatic carbamate for C) at the PBE/BS4 ³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) in ethyl acetate are provided).....	148
Figure 51. Optimized structures for the NRO-K of A and C . (sulfur atom: yellow; oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.) Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity).....	149
Figure 52. Optimized structures for the TSNR of A and C . (sulfur atom: yellow; oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.). Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity).....	149
Figure 53. Calculated free energy profile for the singlet (in black) and triplet (in red) pathways with rhodium nitrene species of A (values in parentheses) and C the PBE/BS43 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) of ethyl acetate are provided)	151
Figure 54. LUMO of the singlet nitrene species (LUMO ¹ NR _A), the density of the unpaired electrons of the triplet nitrene species (³ NR _A spin densities), the frontier orbital of ¹ TS _A (OM ¹ TS _A) and the spin densities of the diradical intermediate (INT _A). (Different atom styles are used for clarity).....	152
Figure 55. Optimized structures for the singlet C–H insertion TS for A and C . (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.). (Different atom styles are used for clarity).....	153

Figure 56. Optimized structures for the singlet C–H Insertion TS for A , B and C . (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.). Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity).....	155
Figure 57. Calculated free energy profile of the formation of the ketone for D at the PBE/BS4 ³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{soln} , kcal•mol ⁻¹ in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity)	158
Figure 58. Structure of the singlet rhodium nitrene species derived from <i>N</i> -mesyloxycarbamate E showing the coordination between the iodine and the nitrogen, the distribution of partial charges by natural bond orbital analysis (in red) and the localized LUMO on the iodine. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua. Iodide atom: purple.). Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity).....	159
Figure 59. Calculated free energy profile of the reactivity of NR_E at the PBE/BS4 ³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{soln} , kcal•mol ⁻¹ in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity).....	160
Figure 60. Nitrènes métalliques de fer actifs en aziridination	168
Figure 61. Profils d'énergie calculé de l'aziridination en présence de Cu(BOX) selon la voie singulet à couche ouverte (profil noir) et la voie triplet (profil rouge) ²¹	175
Figure 62. Explication schématique de l'oxydation-réduction des nitrènes de cobalt responsables de la réactivité radicalaire lors de l'aziridination	177
Figure 63. Profils d'énergie calculé d'aziridination catalysées par des complexes de cuivre ou d'argent selon la voie singulet à couche fermée (profil noir), voie singulet à couche ouverte (profil bleu, valeur en italique) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ¹⁷ ..	178
Figure 64. Profils d'énergie calculés de l'aziridination catalysée par des dimères de rhodium selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) ²³	179
Figure 65. Profils d'énergie calculés d'aziridination catalysées aux complexes de fer selon la voie quintet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses).....	182
Figure 66. (<i>R</i>)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenes derived from Rh ₂ (OAc) ₄ (127) and chiral Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (128).....	188

- Figure 67.** Calculated free energy profile for the formation of singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/B7 in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua). 189
- Figure 68.** Orbital representations for singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**). The LUMO of ¹**127** and the SOMO of ³**127** (with the spin density in red) were calculated at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory. For clarity purpose, additional orbital interactions with the PhTroc moiety are not shown. 190
- Figure 69.** Calculated free energy profile for the aziridination of styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic red..... 192
- Figure 70.** Calculated free energy profile for the aziridination of *E*- β -methylstyrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic in red. 193
- Figure 71.** Calculated free energy profile for the aziridination of *Z*- β -methylstyrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic in red. 194
- Figure 72.** Calculated singlet transition states for the aziridination of *Z*- and *E*- β -methylstyrene with singlet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh₂(OAc)₄ (¹**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Bond lengths (Å) are provided in red..... 195
- Figure 73.** Calculated free energy profile for the aziridination of *p*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red..... 196
- Figure 74.** Calculated free energy profile for the aziridination of *o*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁶ in CH₂Cl₂

level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red.....	197
Figure 75. Calculated free energy profile for the aziridination of <i>m</i> -Br-styrene from singlet and triplet (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes Rh ₂ (OAc) ₄ (^{1,3} 127) at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red.....	198
Figure 76. Calculated singlet recombination transition states (¹ TS ₁₂₇ ^{rec}) for conformers C and D of <i>m</i> -Br-styrene at the PBED3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory.....	200
Figure 77. Calculated triplet transition states for the aziridination of styrene with triplet (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh ₂ (OAc) ₄ (³ 127) at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory	201
Figure 78. Calculated conformations of Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ and (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes (singlet; triplet) from Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (128) at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided).....	202
Figure 79. Calculated free energy profile for the aziridination of <i>p</i> -Br-styrene from singlet and triplet (<i>R</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh ₂ [(<i>S</i>)-nttl] ₄ (^{1,3} 128) in C _{4RhRhN1} conformation at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided).....	203
Figure 80. Calculated singlet and triplet transition states for the addition of <i>p</i> -Br-styrene to singlet and triplet C _{4RhRhN1} at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory.....	204
Figure 81. Transition state for the aziridination of <i>p</i> -Br-styrene with C _{4RhRhN1} to produce the major <i>R,R</i> -diastereomer at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory.....	205
Figure 82. Transition state for the aziridination of <i>p</i> -Br-styrene with C _{4RhRhN1} to produce the minor <i>R,S</i> -diastereomer at the PBE-D3/BS7 ⁶ in CH ₂ Cl ₂ level of theory	205
Figure 83. Nitrènes métalliques de fer actives en sulfimidation.....	214
Figure 84. Structures des photocatalyseurs du Rose de Bengale et de la lactone du Rose de Bengale.....	220
Figure 85. Les orbitales Kohn-Sham vacantes des espèces nitrènes de fer à l'état triplet et quintet et leurs énergies respectives par rapport à leurs SOMO correspondantes.....	222
Figure 86. Profil d'énergie libre calculé pour la sulfimidation du DMS par le nitrène de fer non-hémique 148 selon la voie singulet (profil en bleu, valeurs en bleu et en italique), la voie	

triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) et la voie quintet (profil noir), avec la structure de l'état de transition de sulfoxidation de DMS à l'état quintet	224
Figure 87. (<i>S</i>)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenoid complexes and nitrenes species derived from Rh ₂ (OAc) ₄ (1).....	230
Figure 88. Calculated free energy profile for the formation of L-(<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes 154-156 from L-(<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenoids 151-153 at the PBE-D3/BS8 in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Key bond Distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua;)......	231
Figure 89. Solution color of (1) Rh ₂ (OAc) ₄ (1) in DCM; (2) Rh ₂ (OAc) ₄ (1) (5 mol %) and thioanisole (1 equiv.) in DCM; (3) Rh ₂ (OAc) ₄ (1) (5 mol %), DMAP (10 mol %), and thioanisole (1 equiv.) in DCM.	231
Figure 90. Frontal orbitals representations of (<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenoids from Rh ₂ (OAc) ₄ 151-153 showing stronger electrophilic rhodium complexes by adding apical ligands thioanisole and DMAP. The HOMOs were calculated at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).....	232
Figure 91. Optimized geometries of (<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenoids from Rh ₂ (OAc) ₄ 151-153 at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory. Key bond distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua. chlorine atom: green).	233
Figure 92. Calculated free energy profiles for the formation of L-(<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenes 154-156 from L-(<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrenoids 151'-153' at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Key bond Distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).....	234
Figure 93. Calculated free energy profiles for the singlet and the triplet sulfimidation of thioanisole starting from ^{1,3} 154-156 at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Key bond distances (Å) for N-Rh in singlet rhodium nitrene species ¹ 154-156 and ³ 154-156 (values in parentheses). Hydrogen	

atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).	236
Figure 94. Distribution of partial charges by natural bond orbital analysis (values in italic) and selected localized Kohn-Sham orbitals for singlet sulfimidation reaction through DMAP-(<i>S</i>)-Ph-Troc Rh-nitrene species 156 . Hydrogen atoms were omitted for better clarity	237
Figure 95. Triplet and singlet sulfimidation reaction TS through a) (<i>S</i>)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3} 154 b) thioanisole-(<i>S</i>)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3} 155 and c) DMAP-(<i>S</i>)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3} 156 . Hydrogen atoms were omitted for better clarity. Key bond distances (Å) and angles (°) are indicated. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).	238
Figure 96. Calculated free energy profiles for rhodium nitrene <i>vs.</i> nitrenoid sulfimidation of thioanisole starting from 151-153 at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. Key bond distances (Å) and angles (°) are indicated. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua)	240
Figure 97. Calculated free energy profile for the deprotonation of (<i>S</i>)-PhTroc <i>N</i> -mesyloxycabmate (S)- 57 and the subsequent substitution of the potassium cation in (S)- 57_K by the chloro-bispyridinium cation 150 ⁺ leading to (S)- 57_{BD} at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple)	241
Figure 98. Free energy profiles for the rhodium nitrene <i>vs.</i> nitrenoid sulfimidation of thioanisole starting from 151'-153' at the PBE-D3/BS8 ⁷ in (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided)	242
Figure 99. Calculated free energy profile for the sulfimidation of thioanisole in presence of DMAP and bis-DMAPCH ₂ Cl ₂ 150 at the PBE-D3/BS8 ⁷ (CH ₂ Cl ₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol ⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow)	243
Figure 100. Structures de la sérine 158 , du ligand chiral dérivé de la sérine 157 et la conformation C ₄ proposée du dimère de rhodium chiral chélaté au ligand 157	251

Liste des schémas

Schéma 1.	Réactions de formation de lien C-N	3
Schéma 2.	Mécanisme de sphère interne et mécanisme de sphère externe d'amination de liens C-H.....	5
Schéma 3.	Réactions de formation d'aziridines	5
Schéma 4.	Structures et propriétés des sulfilimines.....	7
Schéma 5.	Réactions de formation du lien S-N	7
Schéma 6.	Différents mécanismes proposés pour la formation du lien S-N.....	9
Schéma 7.	Mécanisme initialement proposé pour la sulfimidation <i>via</i> la chloramine-T par double S _N 2 ⁷⁵	9
Schéma 8.	Réarrangement de Lossen.....	10
Schéma 9.	Multiplicités et réactivités des espèces nitrènes	11
Schéma 10.	Générations des espèces nitrènes libres.....	11
Schéma 11.	Différentes classes de précurseurs de nitrènes métalliques	14
Schéma 12.	Mécanisme proposé pour la décomposition des azotures de tantale 34 , de vanadium 35 et rhénium 33	28
Schéma 13.	Les <i>N</i> -métyloxy-carbamates : sources de nitrènes impliquées dans les réactions d'amination catalytiques à étudier	34
Schéma 14.	Cycle catalytique proposé pour les réactions d'amination par transfert de nitrènes métallique à partir des <i>N</i> -métyloxy-carbamates catalysées par des dimères de rhodium carboxylates.....	35
Schéma 15.	Isomérisation des alcynes de RhCl(<i>Pi</i> -Pr ₃) ₂ en complexes vinylidènes de rhodium 63	93
Schéma 16.	Oxydo-réduction des dimères de rhodium acétates.....	94
Schéma 17.	Cycle Born-Harber pour le calcul du potentiel oxydo-réduction du dimère de rhodium acétate (65).....	95
Schéma 18.	Mécanismes possibles de l'amination catalytique de liens C-H <i>via</i> les espèces nitrènes métalliques	114

Schéma 19. Investigation mécanistique expérimentale de l'amination catalytique de liens C-H : (a) Expérience de Hammett, (b) Utilisation d'horloges radicalaires et (c) Mesure de KIE.....	115
Schéma 20. Étude mécanistique expérimentale de l'amination allylique catalysée avec le complexe de fer 90	118
Schéma 21. Les deux voies mécanistiques d'amination de liens C-H <i>via</i> les espèces mono- et bis-imido de ruthénium (les enthalpies libres sont en gras et en italique)	119
Schéma 22. Hypothèse mécanistique de l'amination du toluène catalysée par le complexe de cobalt 96 ¹⁴	120
Schéma 23. Les deux voies mécanistiques compétitives de l'amination intermoléculaire benzylique catalysée par un complexe de cuivre ²²	122
Schéma 24. Études cinétiques de l'amination de l'indane catalysée au cuivre ²³	123
Schéma 25. Étude mécanistique expérimentale de l'amination de liens C-H catalysée par un complexe de cuivre ^{22,28}	125
Schéma 26. L'amination radicalaire de liens C-H catalysée par un complexe de cuivre <i>via</i> une interconversion de spin	126
Schéma 27. Mécanisme de l'amination de liens C-H en présence de nitrènes de rhodium	127
Schéma 28. Réactions d'amination concertée de liens C-H catalysées par le triflate de cuivre(II).....	131
Schéma 29. Réactions d'amination intra- et intermoléculaires en présence de Ru(pybox) : Enthalpies d'activation et voies mécanistiques ³⁸	132
Schéma 30. Étude mécanistique expérimentale de l'amination de liens C-H catalysée par le Ru(CO)salen (12) ³⁹	133
Schéma 31. Mesure de KIE lors de l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée à l'iridium.....	133
Schéma 32. Étude mécanistique expérimentale de l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée au Rh ₂ (tpa) ₄ (54) ⁴³	134
Schéma 33. Metal-catalyzed C–H amination reactions	142
Schéma 34. Metal-catalyzed C–H amination reactions	143
Schéma 35. Formation of the potassium and sodium <i>N</i> -mesyloxycarbamate salt from A .	146

Schéma 36. Proposed catalytic cycle for the rhodium catalyzed C–H amination with <i>N</i> -mesyloxycarbamates	156
Schéma 37. Ketone vs. oxazolidonone formation for substrate D	157
Schéma 38. Hydride transfer from Salt-K_E to ¹ NR_E	160
Schéma 39. Hydride transfer from ethylacetate to ¹ NR_E	161
Schéma 40. Mécanismes possibles pour l’aziridination catalytiques <i>via</i> les espèces nitrènes métalliques	168
Schéma 41. Investigation mécanistique expérimentale des réactions d’aziridination catalytiques	169
Schéma 42. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d’aziridination catalysées par un complexe de cuivre tel que rapporté par Evans ⁸	170
Schéma 43. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d’aziridination catalysées par un complexe de cuivre tel que rapporté par Appella ¹⁰	170
Schéma 44. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d’aziridination catalysées par le dimère de rhodium acétate (1) ¹³	172
Schéma 45. Expérience de l’horloge radicalaire lors de l’aziridination catalysée aux dimères de rhodium	172
Schéma 46. Expériences suggérant un mécanisme multi-étapes lors de l’aziridination catalysées par le dimère de rhodium 1	172
Schéma 47. Étude mécanistique expérimentale de la réaction d’aziridination catalysée par des complexes d’argent	174
Schéma 48. Les deux voies mécanistiques compétitives de l’aziridination de l’éthylène catalysée par le complexe de cuivre 125 ¹⁹	175
Schéma 49. Mécanisme de l’aziridination du butène catalysée par un complexe de cuivre(II) (les valeurs en noir sont pour l’état de spin doublet et les valeurs entre parenthèses en rouge sont pour l’état quartet) ²⁰	177
Schéma 50. Hypothèses mécanistiques polaires par étapes de l’aziridination du styrène catalysée par Rh ₂ (esp) ₂ (44) ²⁴	180
Schéma 51. Cycle catalytique calculé de l’aziridination du styrène catalysée par Rh ₂ (esp) ₂ (44) (valeurs en noir pour les espèces singulet et en rouge entre parenthèses pour les espèces triplet) ²⁴	181

Schéma 52. Concerted and radical pathways for aziridination with singlet and triplet metal nitrenes.....	186
Schéma 53. Diastereoselective Rh-catalysed aziridination of styrene derivatives	187
Schéma 54. Diastereoselective Rh-catalysed aziridination of <i>E</i> - and <i>Z</i> - β -methyl styrenes	188
Schéma 55. Intersystem crossing to the singlet recombination TS (TS _{127^{rec}) from radical intermediate ³INT₁₂₇ in the aziridination of styrene with rhodium nitrene 127²⁶}	192
Schéma 56. Aziridination of styrene using Rh ₂ (OAc) ₄	200
Schéma 57. Mécanisme possible de la sulfimidation catalytique <i>via</i> un nitrène métallique.....	214
Schéma 58. Imidation de thioéthers allyliques et propargyliques : Réaction tandem sulfimidation-réarrangement sigmatropique [2,3]	215
Schéma 59. Imidation catalysée par le Fe(II) des thioéthers allyliques	216
Schéma 60. Mécanisme proposé pour la sulfimidation catalysée par le cytochrome P450	217
Schéma 61. Cycle catalytique de la sulfimidation du thioanisole en présence du catalyseur de fer 123 déterminé par DESI-MS	217
Schéma 62. Réactions tandem sulfimidation-réarrangement sigmatropique [2,3] asymétriques catalysées par le salen de ruthénium 12	218
Schéma 63. Cycle catalytique de la sulfimidation en présence de salen Ru(CO) 12 proposé par Katsuki ¹⁹	219
Schéma 64. Cycle catalytique de la sulfimidation en présence du Ru(tpp)CO (96) proposé par Bolm ²⁰	221
Schéma 65. Imidation de thioéthers catalysée au rhodium	221
Schéma 66. Cycle thermochimique calculé du transfert d'électrons (a) des complexes imido non-hémique 148 et (b) oxo-Fe 149 avec les valeurs correspondent aux énergies électroniques, et enthalpies libres (entre parenthèses)	223
Schéma 67. The two mechanistic pathways for rhodium-catalyzed thioether imidation....	227
Schéma 68. The metal-catalyzed sulfimidation reaction	227
Schéma 69. Two mechanistic hypotheses for metal catalyzed sulfimidation	229
Schéma 70. Proposed catalytic cycle for rhodium-catalyzes sulfimidation using <i>N</i> -mesyloxycarbamate nitrene precursor	239

Schéma 71. Rhodium-catalyzed sulfimidation with *N*-mesyolxycarbamate **57** in the presence of bis-DMAPCH₂Cl₂ (**150**)..... 243

Liste des sigles et abréviations

Å:	angström
<i>ab initio</i> :	depuis les premiers principes
Ac:	acétyle
ACM:	méthodes de la connexion adiabatiques
AFM:	microscopie à force atomique
Ar:	aryle
B13:	version 13 de la fonctionnelle de la densité d'échange de Becke
B3:	version 03 de la fonctionnelle de la densité d'échange de Becke
B88:	fonctionnelle de la densité d'échange de Becke
B3LYP:	fonctionnelle de la densité hybride de Becke, Lee, Yang and Parr
B3PW91:	fonctionnelle de la densité hybride de Becke, Lee, Perdew et Wang
BLYP:	fonctionnelle de la densité de Becke, Lee, Yang and Parr
BP86:	fonctionnelle de la densité de Becke et Perdew
BPW91:	fonctionnelle de la densité de Becke, Perdew et Wang
BDE:	énergie de dissociation de liaison
BHT:	hydroxytoluène butylé ou (2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol)
BO:	Born-Oppenheimer
Boc:	<i>tert</i> -butyloxycarbone
BOX:	2,2'-(propan-2,2-diyl)bis(4,5-dihydrooxazole)
bp:	4,7-diphényl-1,10-phénanthroline
BS:	base de calcul
BSSE:	erreur de superposition des bases de calcul
°C:	degré Celsius
cal:	calorie
calc.:	calculé(e)
cat:	catalyseur (<i>catalyst</i>)

CC:	cluster-couplé
cf.:	<i>confer</i>
CFX:	fonctionnelle de la densité d'échange de Ernzerhof, Wang et Zhou
CGF:	fonction gaussienne contractée
CI:	interaction de configurations
COD:	cyclooctadi-1,5-ène
DBU:	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidine
DCE:	1,2-dichloroéthane
DCM:	dichlorométhane
DESI-MS:	spectrométrie de masse par désorption-ionisation par électronébulisation
DFT:	théorie de la fonctionnelle de la densité
DFT-D:	théorie de la fonctionnelle de la densité avec implémentation de la correction semi-empirique de la dispersion de Grimme
DKH:	approche Douglas-Kroll-Hess
DMAP:	4-diéthylaminopyridine
DMF:	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS:	diméthylsulfide
<i>dr</i> :	<i>ratio</i> de diastéréoisomères
DS:	déterminant de Slater
E:	énergie électronique
$E_{1/2}$:	potentiel de demi-vague
E.A:	affinité électronique
ECP:	potentiel de cœur effectif
équiv.:	équivalent molaire
<i>ed</i> :	excès diastéréomérique
<i>ee</i> :	excès énantiomérique
EPR:	résonance électronique paramagnétique
esp:	acide tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoïque
espn:	tétraméthyl-1,3-benzènedipropanamide
E.T:	état de transition
Et:	éthyle

et <i>al.</i> :	et collaborateurs
etc:	et cætera
eV:	électron Volts
exp.:	expérimental(e)
fs:	femto seconde
G:	énergie libre de Gibbs
GEU:	gaz d'électrons uniforme
GGA:	approximation de gradient généralisée
GH:	fonctionnelles de la densité hybrides
GTO:	orbitale de type gaussien
h:	heure
H:	enthalpie
HF:	Hartree-Fock
HOMO:	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
<i>i.e.</i> :	<i>id est</i>
<i>i</i> -Pr:	isopropyle
KIE:	effet cinétique isotopique
KS:	Kohn-Sham
L:	ligand
LANL2DZ:	base de calcul 'Los Alamos National Laboratory 2-double-z'
LDA:	approximation de la densité locale
LYP:	fonctionnelle de la densité de corrélation de Lee, Yang and Parr
LUMO:	orbitale moléculaire non-occupée de plus basse d'énergie
<i>m</i> :	méta
M	mol/L
[M]:	complexe métallique
M06:	version 06 de la fonctionnelle de la densité hybride de Truhlar et Zhao
M06-L	version 06 de la fonctionnelle de la densité locale de Truhlar et Zhao
M11-L:	version 11 de la fonctionnelle de la densité locale de Truhlar et Zhao
MAE:	erreur moyenne absolue
Me:	méthyle

MECP:	point de croisement d'énergie minimale
MN-15-L:	version 15 de la fonctionnelle de la densité locale de Truhlar, Haoyu, Xiao et Shaohong
MO:	orbitale moléculaire
mol:	mole
mol %:	pourcentage molaire
Ms:	méthylsulfonyle
nap:	4-méthyl- <i>N</i> -(2-oxopipéridin-3-yl)benzènesulfonyle
nttl:	<i>tert</i> -leucinenaphtaloyle
<i>o</i> :	ortho
<i>p</i> :	para
PBE:	fonctionnelle de la densité de Perdew, Burke et Ernzerhof
PBE0:	fonctionnelle hybride de la densité de Perdew, Burke et Ernzerhof
PKZB:	fonctionnelle de la densité locale de Perdew, Kurth, Zupan et Blaha
PW86:	version 86 de la fonctionnelle de la densité de Perdew et Wang
PW91:	version 91 de la fonctionnelle de la densité de Perdew et Wang
Pc:	phtalocyanine
PCM:	modèle de continuum polarisable
PES:	surface d'énergie potentielle
PG:	groupement protecteur
Ph:	phényle
PhTroc:	2,2,2-trichlorophényléthyle
Piv:	pivaloyle
ppm :	partie par million
réf:	référence
<i>rev</i> :	révisée
RMN:	résonance magnétique nucléaire
S:	entropie
sat.:	saturée
SCAN:	fonctionnelle de la densité locale de Perdew et Ruzsinszky
SCF:	méthode du champ auto-cohérent

sol.:	solution
solv.:	solvatation
SMD:	modèle de solvatation basé sur la densité
STM :	microscopie de balayage à effet tunnel
STO:	orbitale de type de Slater
<i>sup.info :</i>	<i>supplementary informations</i>
t.a:	température ambiante
<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -butyle
Tces:	(trichlorométhyl)thiobenzènesulfonamide
Tf:	trifluorométhylsulfonate
TD-DFT :	DFT dépendante du temps
TM:	tamis moléculaire
TEM:	microscopie par transmission d'électrons
TOF:	fréquence de renouvellement ' <i>turn-over frequency</i> '
tpa:	triphénylacétate
Tpp:	tétraphénylporphyrine
TPSS:	fonctionnelle de la densité de Tao, Perdew, Staroverov et Scuseria
TPSSh:	fonctionnelle hybride de la densité de Tao, Perdew, Staroverov et Scuseria
TS:	état de transition (transition state)
Ts:	<i>p</i> -toluènesulfonyle
TST:	théorie de l'état de transition
TTN.:	productivité totale
V:	volts
<i>vice versa</i> :	inversement
<i>vide infra</i> :	voir au-dessous
<i>vide supra</i> :	voir au-dessus
<i>vs.</i> :	<i>versus</i>
u.a:	unité atomique
UV:	<i>ultra</i> -violet

ZORA: approximation régulière d'ordre zéro

À ma famille

Remerciements

D'abord, je tiens à remercier mes superviseurs professeur Matthias Ernzerhof et professeure Hélène Lebel de m'avoir acceptée dans leurs groupes. Je leur suis très reconnaissante de m'avoir donné la chance de travailler dans deux domaines de la chimie en toute synergie. Je vous remercie pour vos précieux conseils et votre rigueur scientifique.

Je veux bien remercier les professeurs Radu Iftimie et André. B Charette, pour avoir fait partie de mon comité de thèse et d'avoir suivi l'avancement de mes travaux de recherches durant ces dernières années. Je leur suis très reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer mon manuscrit de thèse. Je tiens à remercier aussi professeur Bill. W Lubell pour faire partie de mon comité de thèse brièvement. Je remercie également professeur Claude Legault de l'université Sherbrooke, pour avoir accepté de faire partie du comité et d'avoir pris le temps de lire et évaluer ce manuscrit.

Je suis également très reconnaissante au gouvernement tunisien et à la faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal pour l'octroi d'une bourse d'excellence pour mes études doctorales.

J'adresse mes plus vifs remerciements au personnel d'enseignement de l'Université de Montréal avec qui j'ai eu la chance de collaborer durant mon doctorat.

Je tiens à remercier particulièrement mes collègues des deux groupes, Younxi Zhou et Johan Bartholoméüs pour leur supervision initiale. Je remercie Calvin Lai, Gary Matthieu, Guillaume Reynard, Rodrigo Wang, Étienne Cuierrier, Pierre-Olivier Roy et Alexandre Giguere pour leur excellente collaboration, les discussions scientifiques fructueuses et les moments de partage amicaux. Je voudrais aussi saluer et remercier les anciens membres des groupes avec qui j'ai eu la chance de travailler et de qui j'ai beaucoup appris et dont certains demeureront mes amis : Maroua Khalifa, Henri Piras, Laura Mamani Laparra, Cendrella Maroun, Clément Audubert et Marc-André Bélanger.

Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude à ma famille, à qui je dédie cette thèse, pour tout..., il me serait impossible de leur exprimer ma reconnaissance par quelques mots éphémères.

Un grand merci à Abir, Arash et Mehdi qui ont toujours cru en moi.

CHAPITRE 1

Introduction générale

L'objet principal de cette thèse est l'application des techniques de la chimie computationnelle à l'étude des réactions d'amination afin de comprendre les mécanismes de ces dernières. L'application de modèles théoriques sera discutée pour plusieurs problèmes d'intérêt synthétique, ainsi que la prédiction et la rationalisation des mécanismes réactionnels opérationnels. Cette thèse comprendra une discussion sur les défis actuels posés par l'application des méthodes de calcul à des systèmes chimiques de plus en plus compliqués. Nous examinons, notamment, les états de spin des intermédiaires réactionnels et les surfaces d'énergie potentielle pour les réactions d'amination stéréosélectives. Dans ce premier chapitre, à la suite de la définition des réactions d'amination, le sujet principal de cet ouvrage, les notions de chimie computationnelle et les techniques pertinentes à l'étude des mécanismes réactionnels seront discutées. Nous examinerons ensuite les difficultés inhérentes à l'étude des intermédiaires nitrènes et les procédés utilisés pour les caractériser. Ce chapitre sera conclu par un résumé des principaux objectifs de cette thèse.

1.1 Réactions d'amination catalytiques

Les sections suivantes porteront sur les réactions d'amination catalysées par divers complexes métalliques. L'azote est un atome clé de la nature, que l'on trouve dans plusieurs produits naturels,^{1,2,3} les médicaments synthétiques,^{4,5,6,7} les matériaux^{8,9,10} et les produits industriels (**Figure 1**).^{10,11} Dans le présent travail, nous nous intéressons particulièrement aux réactions d'amination permettant de créer des liens carbone-azote dans les amines et les aziridines (C-N) et des liens soufre-azote dans les sulfilimines (S-N).

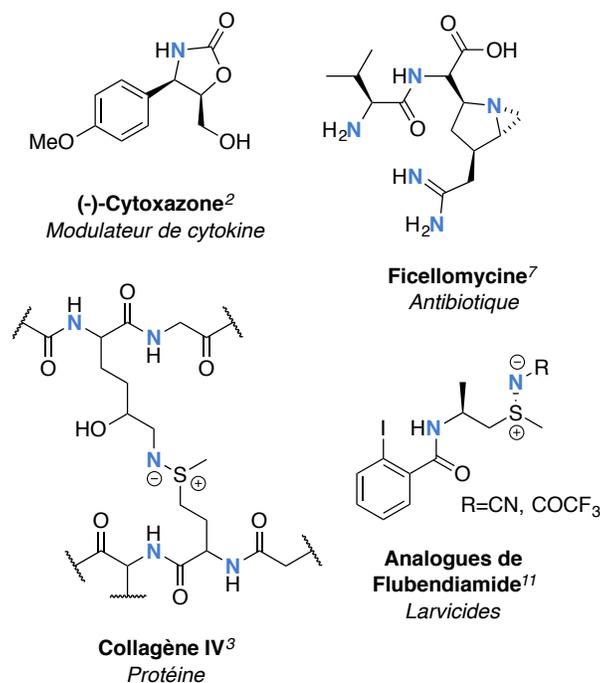


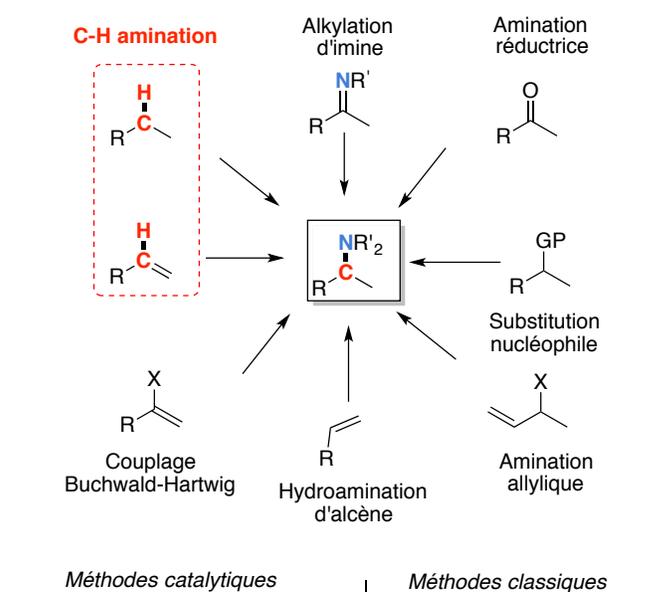
Figure 1. Structures de molécules azotées ayant des applications intéressantes

1.1.1 Méthodes de préparation des liens C-N

1.1.1.1. Préparation des amines

Considérant leur importance, la conception de nouvelles méthodes de synthèse de la liaison C-N est un domaine de recherche en expansion perpétuelle.^{12,13,14,15} Les transformations classiques impliquent le déplacement nucléophile d'un groupe partant, l'amination réductrice d'un carbonyle ou encore l'alkylation réductrice d'une imine (**Schéma 1**).¹⁶ Les méthodes récentes reposent sur l'utilisation de catalyseurs, notamment ceux à base de métaux de transition.^{17,18} Les méthodes d'amination modernes comprennent le couplage C-N de Buchwald-Hartwig,^{19,20} l'hydroamination²¹ et l'amination allylique (**Schéma 1**).^{22,23}

Schéma 1. Réactions de formation de lien C-N



L'utilisation de complexes de métaux de transition a permis de pallier à « la passivité » présumée de la liaison C-H, autrefois considérée comme inerte, et qui constitue désormais un groupement fonctionnel.^{24,25} L'amination directe d'un lien C-H est donc maintenant possible et constitue une méthode complémentaire aux réactions d'amination classiques, toutes basées sur l'interconversion d'un groupe fonctionnel préinstallé (**Schéma 1**).²⁵ Étant donné, la barrière énergétique élevée du clivage des liens C-H (environ $100 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)²⁶ ainsi que leur omniprésence dans les molécules organiques, trouver des conditions opératoires appropriées pour une amination directe, efficace et sélective des liens C-H, représente un véritable défi (**Figure 2**).

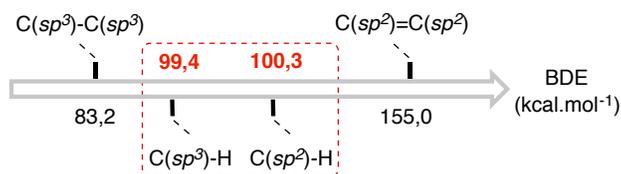


Figure 2. Échelle d'enthalpie de dissociation (BDE) des liaisons C-H

Les premiers exemples d'amination de liens C-H, catalysés par un métal, ont été réalisés à la fin des années 60 par Kwart et Kahn,²⁷ D. S. Breslow et Sloan²⁸ et Turner et *al.*²⁹ Toutefois, ces réactions n'ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique qu'au début des années 80, principalement grâce aux travaux de R. Breslow et Gellman portant sur les iminoiodanes.^{30,31} Ces travaux sur l'amination intramoléculaire de liens C-H en présence du rhodium acétate **1** ou de la porphyrine de fer **2**, ainsi que les travaux de Mansuy et *al.*,³² sur la version intermoléculaire publiée un peu plus tard, ont permis d'inaugurer une nouvelle ère pour ce type de transformations.

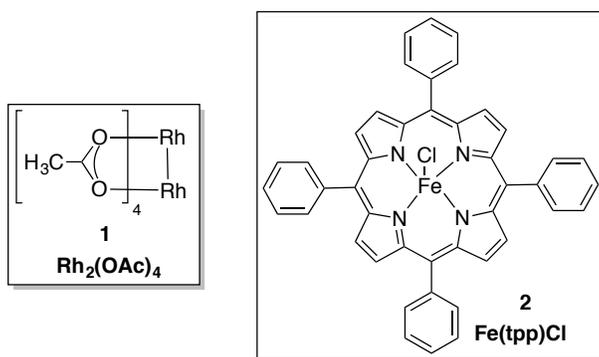
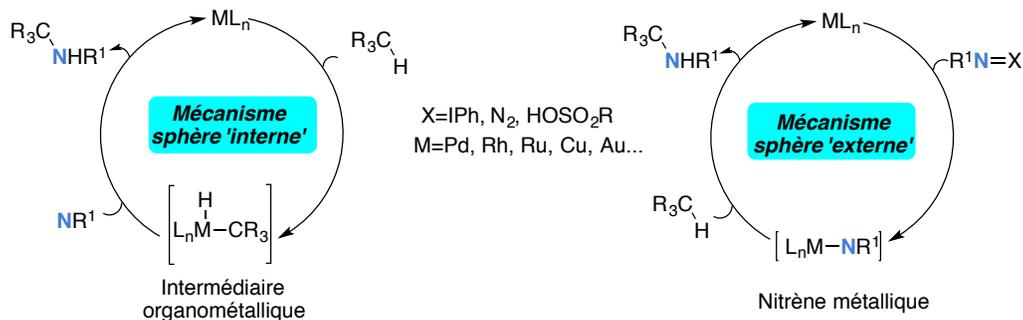


Figure 3. Structures de la porphyrine de fer et de l'acétate de rhodium

Ces travaux ont également mis en évidence le potentiel synthétique de l'insertion des espèces nitrènes dans les liens C-H, un domaine en pleine expansion au cours des deux dernières décennies et l'un des sujets principaux de cette thèse.^{15,33,34,35} En parallèle, une méthodologie complémentaire à l'amination directe du lien C-H a émergé, appelée « l'activation du lien C-H ». ^{25,36} Toutefois, ces deux méthodes diffèrent d'un point de vue mécanistique. En effet, on qualifie de mécanisme de « sphère externe » le mécanisme dans lequel les espèces nitrènes métalliques agissent en tant qu'agent d'amination du lien C-H. Un mécanisme de « sphère interne », décrit communément en tant qu'une « activation » d'un lien C-H, débute par le clivage de la liaison C-H par un complexe métallique pour générer un agent d'amination organométallique. Ce dernier interagirait par la suite avec un réactif aminé (**Schéma 2**).

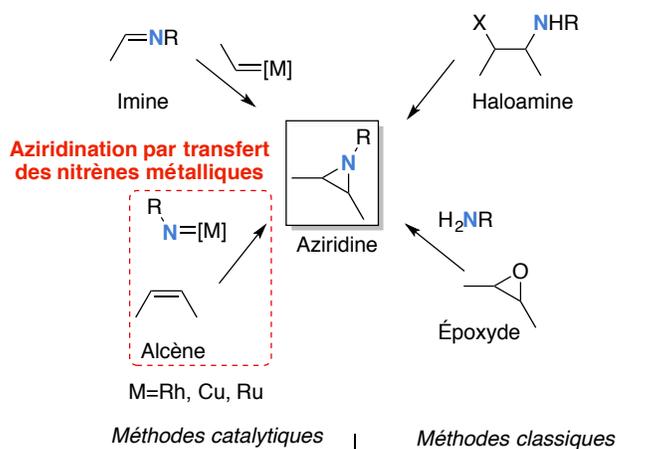
Schéma 2. Mécanisme de sphère interne et mécanisme de sphère externe d'amination de liens C-H



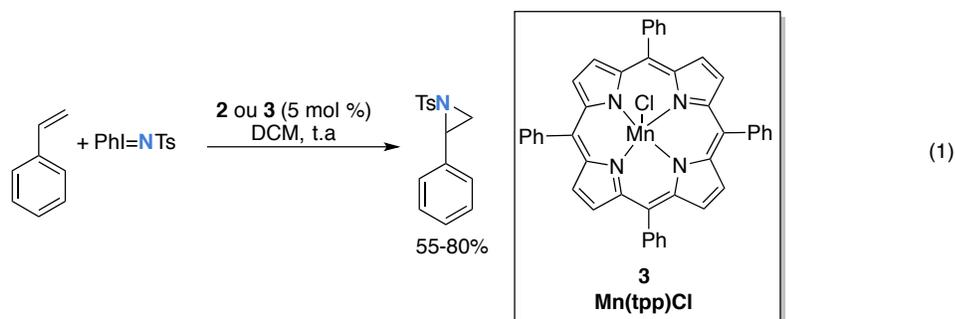
1.1.1.2 Préparation des aziridines

Les aziridines sont des synthons très utiles en synthèse organique.³⁷ Il existe plusieurs méthodes pour les préparer, telles que la cyclisation des 2-haloamines, la transformation d'époxydes ou encore la cyclopropanation d'imines.³⁸ Toutefois, ces méthodes utilisent toutes un substrat sur lequel un atome d'azote est présent.

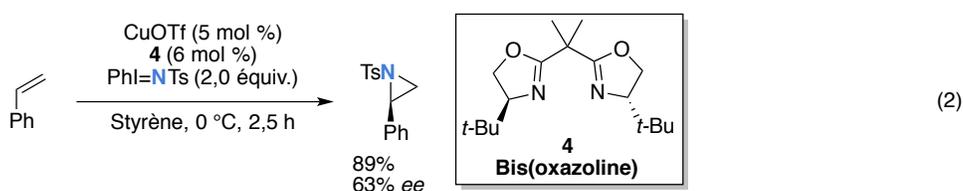
Schéma 3. Réactions de formation d'aziridines



Une méthode bien établie et assez générale pour préparer ces cycles azotés à trois chaînons est l'addition catalytique d'espèces nitrènes sur une double liaison C-C (**Schéma 3**).³⁹ Plusieurs métaux de transition catalysent d'une manière efficace cette transformation.^{38,39} En s'inspirant des travaux de Breslow et Gellman,^{30,31} Mansuy et *al.*⁴⁰ ont mis au point une réaction d'aziridation catalytique par transfert des nitrènes de fer et de manganèse (**Équation 1**).



Moins d'une décennie plus tard, Evans a développé une version asymétrique de cette méthodologie,⁴¹ dans laquelle il a utilisé le complexe Cu[bis(oxazoline)] comme catalyseur (**Équation 2**).

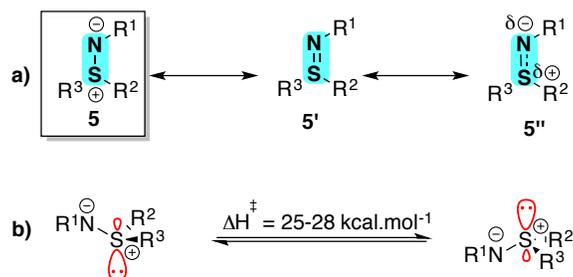


Dès lors, la synthèse de ces hétérocycles *via* le transfert des nitrènes métalliques aux alcènes est l'une des méthodes les plus satisfaisantes d'un point de vue des rendements et sélectivités.⁴² Cependant, il subsiste des incertitudes quant au mécanisme qui régit cette transformation. Les aspects mécanistiques de cette réaction seront discutés en détail dans le chapitre 5.

1.1.2 Méthodes de préparation des liens S-N

Grâce à leur structure atypique et leur asymétrie, les composés de soufre aminés connaissent un regain de popularité dans le domaine de la chimie organique.^{3,43} Cet intérêt croissant est lié à leur potentiel pour la synthèse asymétrique^{44,45,46,47} et la chimie médicinale.⁴⁸ La nature de la liaison S-N dans les sulfilimines (**5**) a été un sujet de controverse.⁴⁹ En effet, on discutait trois types de lien S-N (**Schéma 4.a**) : un lien polarisé tel que dans la structure **5**, une liaison double telle que dans la structure **5'** ou l'hybride de résonance des deux structures comme le montre la sulfilimine **5''**.⁵⁰

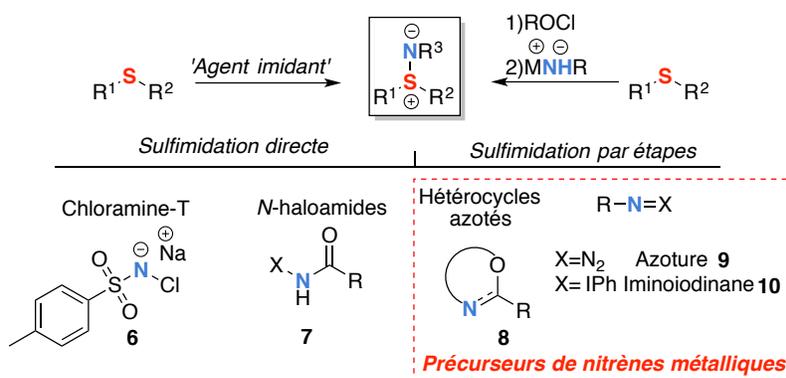
Schéma 4. Structures et propriétés des sulfilimines



La spectroscopie *infra-rouge* et les calculs des orbitales moléculaires et des moments dipolaires des sulfilimines semblent tous appuyer une structure pyramidale semi-polaire de ces composés, c'est-à-dire la structure **5**.⁵⁰ Cette structure pyramidale stable leur permet d'être résolus sous la forme de deux énantiomères (**Schéma 4.b**). Cependant, ces composés, optiquement actifs, peuvent subir une inversion pyramidale dont la vitesse est affectée par les substituants sur les atomes soufre et azote.^{51,52}

La méthode générale de préparation des sulfilimines est l'imidation directe des thioéthers.^{43,53} La source d'azote la plus couramment utilisée dans ces oxydations est la chloramine-T (**6**) (**Schéma 5**).^{54,55,56} Les dérivés de *N*-haloamides **7**^{52,57,58} ont également été utilisés comme source d'azote pour préparer les *N*-carbonylsulfilimides.

Schéma 5. Réactions de formation du lien S-N



Ces agents d'amination peuvent également être utilisés en présence de complexe organométallique pour donner hypothétiquement une espèce nitrène métallique laquelle peut aussi réagir avec les thioéthers pour donner les sulfilimines. Les hétérocycles azotés **8**,^{59,60} les azotures **9**^{61,62,63,64,65} ou les iminoiodinanes **10**^{66,67,68} sont d'autres réactifs connus utilisés

comme précurseurs de nitrènes métallique. Une autre stratégie d'imidation de thioéthers est une séquence réactionnelle en deux étapes, d'abord une halogénéation, suivie d'une imidation nucléophile.⁶⁹

Contrairement à l'amination de liens C-H ou encore l'aziridination, le développement des réactions de sulfimidation catalytique s'est fait plus récemment. La première sulfimidation catalysée par un métal n'a été publiée que durant les années 90.⁷⁰ Inspirés par les travaux d'Evans,⁴¹ Uemura et *al.* ont mis au point la sulfimidation asymétrique catalytique en utilisant un complexe de cuivre(I) avec la bis(oxazoline) **11**.^{67,71} Dès lors, d'autres complexes métalliques à base de ruthénium **12**,⁷² de manganèse **13**⁷³ ou de fer⁷⁴ ont été utilisés comme catalyseurs efficaces de sulfimidation.

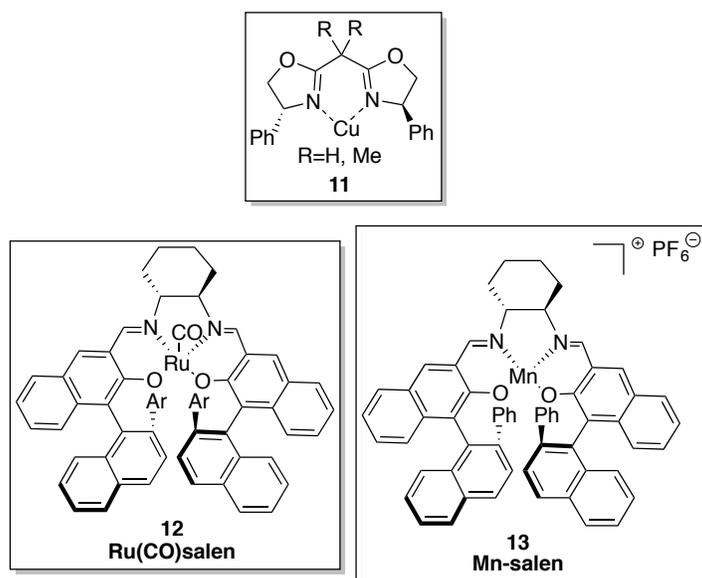
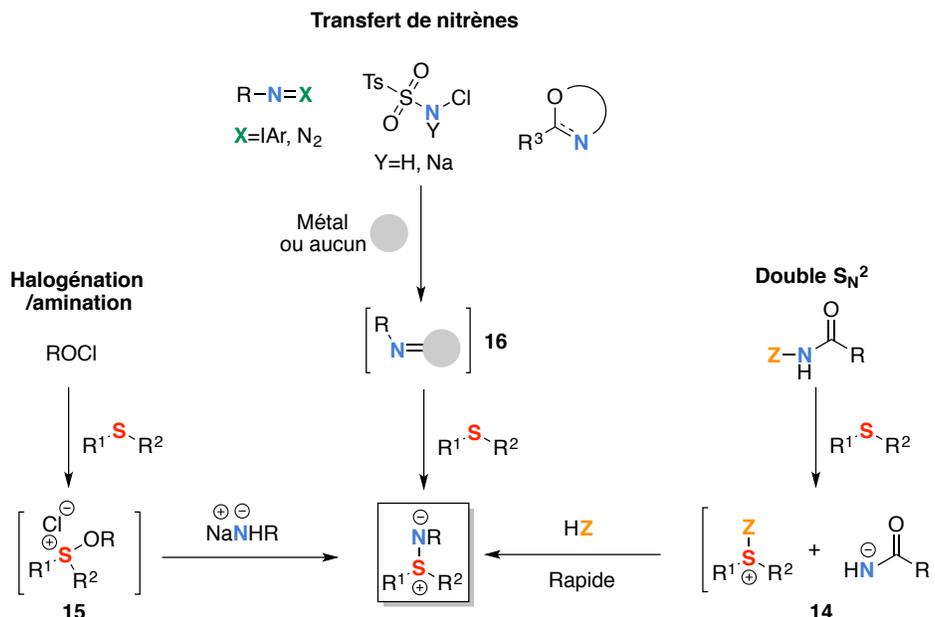


Figure 4. Structures du complexe cuivre-bis(oxazoline) **11** et du salen de ruthénium **12** et de manganèse **13**

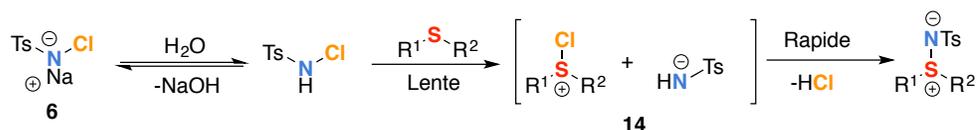
D'un point de vue mécanistique, deux voies de formation du lien S-N pourraient avoir lieu selon la source d'azote soit : une double substitution nucléophile de type S_N2 ou halogénéation/amination (cette nomenclature est utilisée lorsque l'agent d'halogénéation est différent de celui de l'amination) et le transfert des espèces nitrènes et (**Schéma 6**).

Schéma 6. Différents mécanismes proposés pour la formation du lien S-N



Le mécanisme initialement proposé pour la sulfimidation *via* la chloramine-T **6** implique une protonation pour donner le *N*-chloro-4-méthylbenzènesulfonamide qui sert d'agent de chloration pour le thioéther (**Schéma 7**). L'étape cinétiquement déterminante est la génération du réactif halogéné très réactif, l'amidate **14**. Les deux espèces ioniques réagissent rapidement pour donner la sulfilimine par l'élimination d'acide chlorhydrique (**Schéma 7**).⁷⁵

Schéma 7. Mécanisme initialement proposé pour la sulfimidation *via* la chloramine-T par double $\text{S}_{\text{N}}2$ ⁷⁵



Le mécanisme de double substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$ est également proposé pour l'imidation avec les *N*-haloamides (**Schéma 6**). Pour l'imidation par halogénéation/amination, les faibles énantiosélectivités dans la version asymétrique ainsi que l'isolement et l'identification par RMN de l'anion perchlorate **15** ont confirmé le mécanisme proposé pour cette séquence.⁷⁶ L'absence de sulfoxyde quand la réaction se fait en milieu aqueux avec la chloramine-T, suggère un autre mécanisme. En effet, le contrôle de la stéréoinduction de l'imidation avec un thioéther énantiomériquement pur ne

donne pas la stéréochimie attendue pour une double inversion.⁷⁷ Le mécanisme s'avère impliquer, plutôt, un transfert direct de « NTs » vers la face la moins encombrée du thioéther.⁷⁸ Ce type de mécanisme est également impliqué lors de l'imidation en présence d'amines hétérocycliques et d'autres précurseurs de nitrènes métalliques (**Schéma 6**).

1.2. La chimie des nitrènes

Les nitrènes sont des agents d'amination très utilisés dans la formation de liens C-N et/ou S-N. Ils sont des dérivés azotés monovalents, neutres à caractère électrophile qui ne possèdent que six électrons de valence.⁷⁹ Ils sont connus également sous le nom d'imènes, azènes ou imino-déogènes et couramment considérés comme les analogues azotés des carbènes.⁷⁹

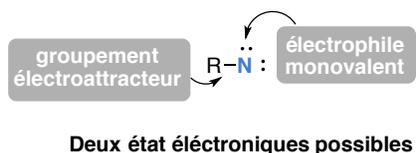
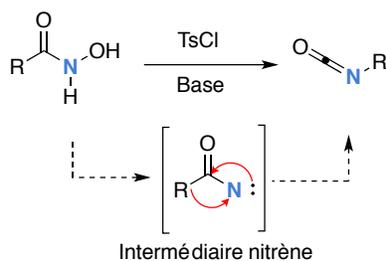


Figure 5. Représentation schématique des espèces nitrènes libres

La chimie de nitrènes a une longue histoire qui remonte au dernier siècle. La découverte de ces derniers par Tiemann date de 1891, alors qu'ils étaient proposés comme intermédiaires dans le réarrangement de Lossen.⁸⁰

Schéma 8. Réarrangement de Lossen

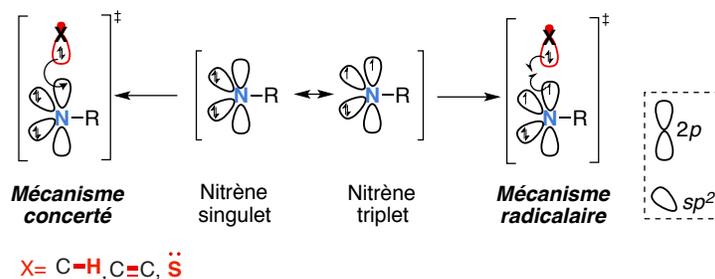


1.2.1 Structures électroniques et réactivités de nitrènes

Les nitrènes peuvent adopter deux configurations électroniques de basse énergie.^{81,82,83,84} La configuration singulet est celle dans laquelle les six électrons de valence sont appariés sur l'azote. Ainsi formellement, deux électrons sont dans le lien σ R-N, deux paires occupent une

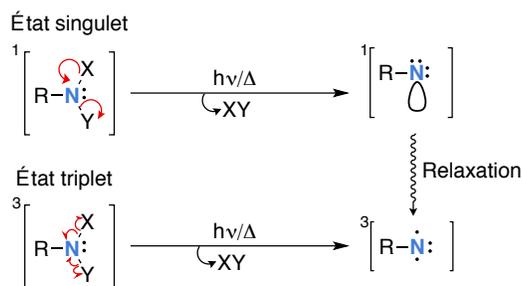
orbitale chacune, tout en laissant une orbitale vacante (**Schéma 9**). Celle-ci peut réagir avec une paire d'électrons, de sorte que les nitrènes singulet se comportent comme des composés fortement électrophiles, particulièrement quand le substituant (R) est un groupement électro-attracteur.

Schéma 9. Multiplicités et réactivités des espèces nitrènes



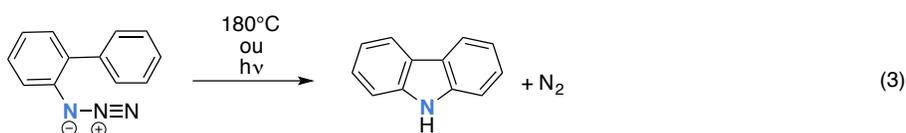
Les nitrènes à l'état triplet ont quant à eux, quatre électrons appariés et deux de spins parallèles, un sur chaque orbitale de l'azote (**Schéma 9**). Ces espèces sont moins électrophiles que leurs analogues à l'état singulet et se comportent plutôt comme des composés biradicalaires. Selon la règle de Hund,⁸⁵ l'état triplet devrait être l'état fondamental des nitrènes. Les nitrènes singulet peuvent être obtenus par des réactions qui laissent intacts les électrons appariés des précurseurs telles que la photo-excitation d'un précurseur à l'état singulet. Quant aux nitrènes triplet, ils sont généralement le résultat d'un croisement spontané de spin des nitrènes singulet (relaxation vers l'état fondamental). Ils peuvent, également, être générés par la photo-excitation d'un précurseur à l'état triplet. De plus, la présence d'atomes lourds facilite la relaxation de nitrènes, générés à l'état singulet vers leur état fondamental triplet (**Schéma 10**).⁷⁹

Schéma 10. Générations des espèces nitrènes libres



La réactivité des espèces nitrènes dépend essentiellement de leur état de spin.⁸⁶ Ainsi les nitrènes singulet ont tendance à réagir en une seule étape, de manière à atténuer leur déficience électronique. Ceci peut être réalisé par une interaction avec un doublet d'électrons sur un hétéroatome (sulfimidation), ou une interaction avec un système π (aziridination) ou même par l'attraction des électrons d'une liaison C-H (amination de liens C-H). Les nitrènes triplet réagissent eux habituellement *via* des réactions radicalaires (**Schéma 9**).

L'utilisation des nitrènes comme un intermédiaire réactionnel a été rapportée au début des années 50, quand Smith a décrit une synthèse efficace de carbazoles par la cyclisation photochimique des azotures diphényles (**Équation 3**).⁸⁷ Ces résultats ont été suivis par d'autres travaux pionniers tels que ceux de Smolinsky,⁸⁸ Lwowski,⁸⁹ Edwards,⁹⁰ Breslow⁹¹ et Anastassiou.⁹²



Étant donné leur réactivité élevée, les nitrènes libres donnent lieu à des réactions peu sélectives avec des rendements généralement assez modérés. Cette réactivité peut être contrôlée en minimisant la différence énergétique entre les deux états électroniques possibles de nitrènes. Pour ce faire, une stabilisation de l'état singulet est nécessaire. Les premiers à utiliser des calculs (Hückel) pour examiner les facteurs qui pourraient stabiliser les nitrènes à l'état singlet sont Gleiter et Hoffman.⁹³ Leur stratégie consistait à introduire un site nucléophile, par exemple la paire d'électrons de l'ammoniac, linéairement le long de l'axe de l'orbitale $2p$ (axe y) de l'azote, afin d'éviter la dégénérescence des orbitales (**Figure 6**). Ils ont conclu que ce type de liaison ne permettait la stabilisation voulue que si le nucléophile ait des orbitales d vides accessibles.

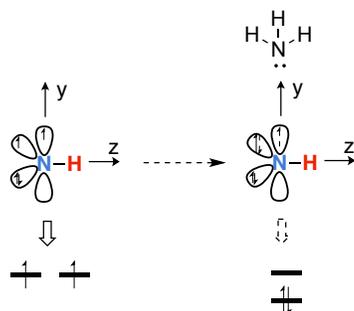


Figure 6. Stabilisation de l'état singlet des espèces nitrènes libres par l'interaction avec des paires d'électrons

De plus, une minimisation des réactions de réarrangement (réactions parasites) a été notée dans le cas des nitrènes portant des substituants (R) électro-attracteurs (carbamoyle **18** et **19**, sulfamoyle et phosphoroyle). Néanmoins, la réduction la plus substantielle de l'écart énergétique des espèces nitrènes a été notée en utilisant un métal de transition, pour former un nitrène métallique comme **17** (Figure 7).^{94,95,96,97}

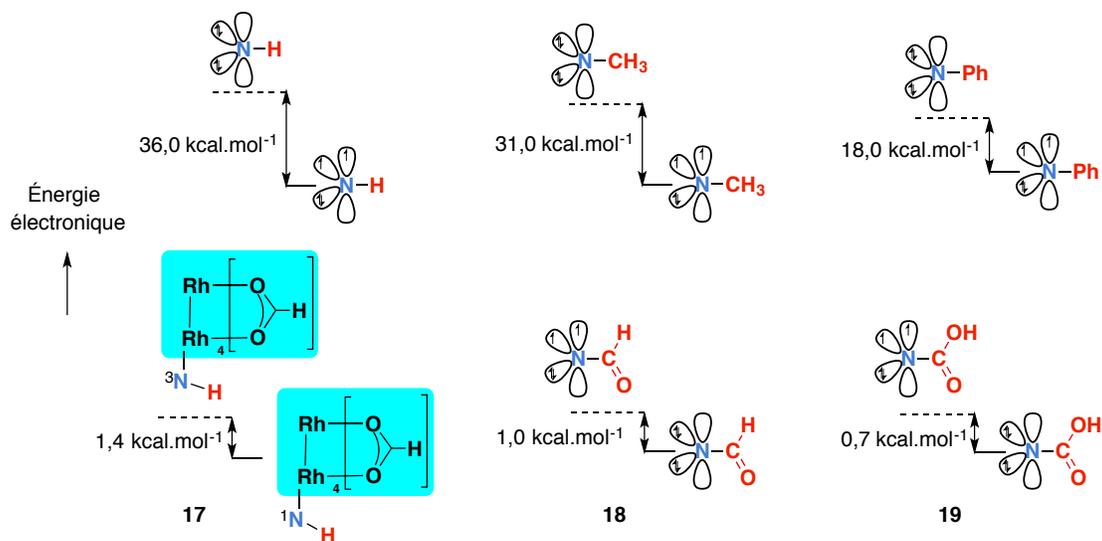


Figure 7. Écarts énergétiques entre les nitrènes singlet et triplet en fonction des substituants sur l'azote

Cette stabilisation est due au fait que les orbitales du complexe métallique peuvent se recouvrir différemment avec les deux orbitales $2p$ (ou sp^2) dégénérées de l'azote (du nitrène triplet à l'état fondamental) donnant lieu à des orbitales frontières différentes, au niveau du nitrène métallique, ce qui stabilise davantage l'état singlet (Figure 8).⁹⁶

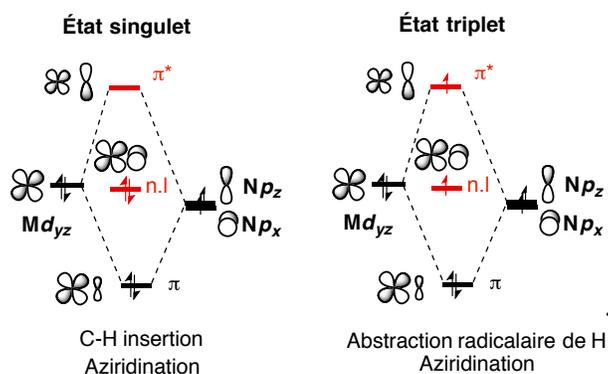
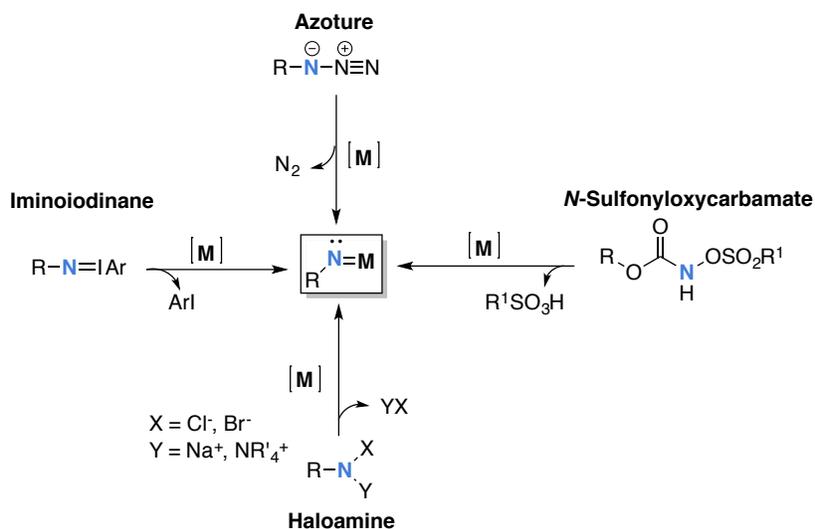


Figure 8. Représentation schématique des configurations électroniques des espèces nitrènes métalliques. (n.l; pour non-liante)

1.2.2 Formation des espèces nitrènes métalliques

En cas de présence d'un complexe métallique approprié, les azotures, les iminoiodinanes, les amines halogénées et les *N*-sulfonyloxycarbamates donnent lieu au nitrène métallique correspondant (**Schéma 11**).^{98,99}

Schéma 11. Différentes classes de précurseurs de nitrènes métalliques



1.2.3 Caractérisation des espèces nitrènes métalliques

Étant donné leur réactivité élevée, il est difficile de mettre en évidence la formation *in-situ* des espèces nitrènes métalliques. Ce n'est que récemment que quelques intermédiaires nitrènes ont pu être isolés et caractérisés ; Theopold¹⁰⁰ et Meyer¹⁰¹ ont réussi à isoler et caractériser par diffraction des rayons-X les espèces nitrènes de cobalt(III) **20** et **21** (**Figure 9**). Plus

récemment, Deng et al.¹⁰² ont rapporté la synthèse et la structure des espèces nitrènes de cobalt(IV) trivalent **22**. Le groupe de Warren¹⁰³ a également caractérisé, par spectroscopie RMN et diffraction des rayons-X, les intermédiaires nitrènes de cuivre **23**. Puis, Comapany, Ray et Ribas¹⁰⁴ ont réussi à caractériser par spectrométrie de masse le nitrène de cuivre(II) **24**. Malgré ces avancées, pour plusieurs systèmes efficaces du point de vue synthétique, ces intermédiaires n'ont pu être isolés. Ainsi, la chimie computationnelle a été utilisée dans l'étude de plusieurs systèmes d'amination afin de décrire, discuter et prédire la réactivité des espèces nitrènes potentiellement formées.

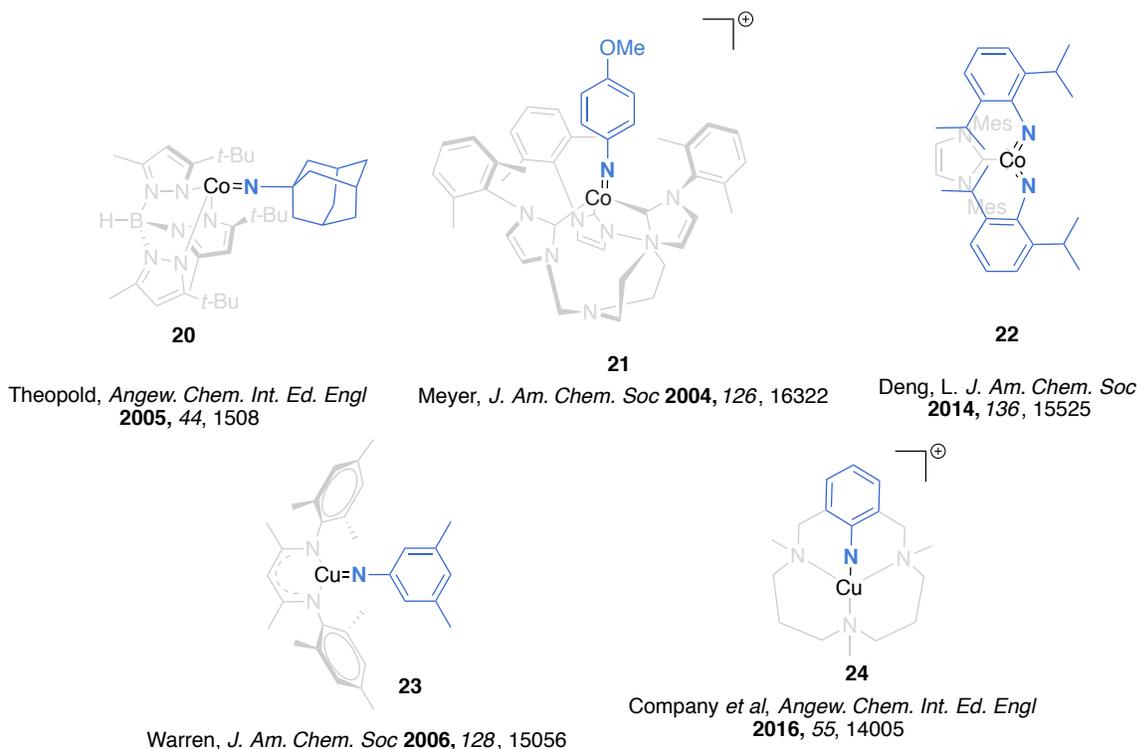


Figure 9. Nitrènes métalliques isolés et caractérisés expérimentalement

1.3 Étendue croissante de la chimie computationnelle

Le domaine de la chimie computationnelle est en évolution rapide grâce à la diminution progressive du coût du matériel de calcul et l'expansion concomitante des ressources disponibles. À l'aube de la chimie computationnelle, de nombreuses approximations étaient nécessaires pour étudier, même les problèmes d'intérêt chimique les plus simples afin de rendre les calculs accessibles aux outils informatiques disponibles. Toutefois, dans les

cinquante dernières années, les logiciels et le matériel de la chimie computationnelle ont connu un développement important, permettant désormais l'application des méthodes de la chimie quantique à des systèmes complexes avec une précision élevée.¹⁰⁵ Dans le cadre de l'amélioration des outils pour les chimistes théoriciens, une variété de techniques ont été développées afin de réduire l'augmentation du coût de calcul en fonction de la taille du système, tant pour la théorie de Hartree-Fock (HF) que pour la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).¹⁰⁶ La DFT est de plus en plus l'outil de choix pour l'étude des systèmes chimiques complexes, pour la simple raison que le coût de calcul est inférieur aux méthodes post-Hartree-Fock (chapitre 2), tout en offrant des performances similaires pour la plupart des systèmes étudiés.¹⁰⁷ Par conséquent, la majeure partie du travail décrit dans cette thèse a été réalisée en utilisant la méthode DFT.

1.4 Application de la chimie computationnelle à l'étude des réactions chimiques

1.4.1 Surface de l'énergie potentielle

L'un des domaines dans lequel la chimie computationnelle est de plus en plus employée est l'étude des mécanismes réactionnels. Grâce aux calculs quantiques très précis, il est possible de déterminer non seulement la structure et l'énergie d'un système chimique donné, mais aussi certaines autres propriétés telles que les fréquences de vibration, les constantes de rotation, les densités électroniques et les moments dipolaires de molécules. Ces propriétés peuvent être calculées pour un système d'intérêt et pour tous les points stationnaires, y compris les états de transition, sur une surface d'énergie potentielle.¹⁰⁸ En effet, l'approximation Born-Oppenheimer (BO)¹⁰⁹ permet d'exprimer l'énergie de l'état fondamental d'une molécule en fonction des positions nucléaires. La surface d'énergie potentielle (PES) correspond à une surface multidimensionnelle exprimant la variation de l'énergie (E) en fonction de la position nucléaire (q_i) ou la géométrie moléculaire (**Figure 10**). Pour les réactions chimiques, les espèces chimiquement pertinentes sont les réactifs, les états de transition, les intermédiaires et les produits. Les réactifs, intermédiaires et produits correspondent à des minimums sur la PES

où $\frac{\partial E}{\partial q_i} = 0$ et $\frac{\partial^2 E}{\partial q_i^2} > 0$ pour toutes les coordonnées moléculaires.

Les états de transition correspondent à des points-selle de premier ordre sur la PES où $\frac{\partial E}{\partial q_i} = 0$ pour toutes les coordonnées moléculaires, $\frac{\partial^2 E}{\partial q_i^2} < 0$ pour une seule coordonnée nucléaire et $\frac{\partial^2 E}{\partial q_i^2} > 0$ pour toutes les autres coordonnées moléculaires.^{110,111} Selon la loi de distribution de Maxwell-Boltzmann, la probabilité d'un état (un minimum, ou un point-selle sur la PES) est liée à son énergie. En effet, elle est exprimée en tant que l'exponentielle de l'énergie divisée par la température et la constante de Boltzmann (Équation 4), dans laquelle Z est la fonction de partition, qui est la somme des exponentielles de tous les états M (géométries) accessibles.¹¹²

$$\frac{N_i}{N} = \frac{e^{-E_i/k_B T}}{Z} = \frac{e^{-E_i/k_B T}}{\sum_{j=1}^M e^{-E_j/k_B T}} \quad (4)$$

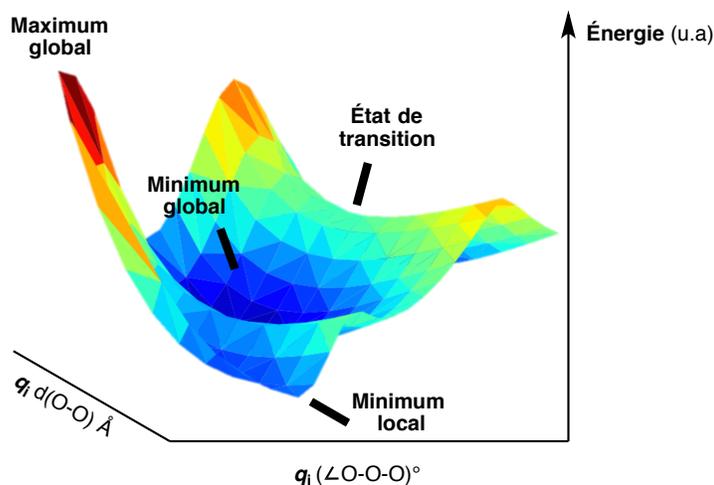


Figure 10. Représentation d'un minimum (réactif, intermédiaire ou produit) et point-selle (état de transition) sur une surface d'énergie potentielle (PES) en 3D d'un scan 2D de l'ozone en modifiant la distance (O-O) Å et l'angle OOO°

La PES serait également peuplée selon la distribution de Boltzmann dans laquelle les points stationnaires les plus probables seront ceux dont les conformations sont statistiquement les plus occupées. Ainsi, pour une transformation chimique entre deux points stationnaires, il est possible de déterminer la variation des paramètres thermodynamiques, soit l'énergie libre de Gibbs (ou énergie libre de Gibbs) ΔG , l'enthalpie ΔH et l'entropie ΔS .¹¹²

1.4.2 La théorie de l'état de transition

À partir de paramètres thermodynamiques, les constantes de vitesse absolues peuvent être trouvées en ayant recours à la théorie de l'état de transition (TST) (**équation 5**),¹¹⁰ dans laquelle, T est la température absolue, h est la constante de Planck et k_B est la constante de Boltzmann.

$$k(T)_{TST} = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} e^{(-\Delta G^\ddagger/k_B T)} \quad (5)$$

Le facteur $\kappa(T)$ représente l'efficacité pour le croisement (ou le recroisement) de l'état de transition, ainsi que l'effet tunnel. Pour $\kappa(T)$, en particulier en ce qui concerne l'effet tunnel, plusieurs méthodes d'approximation ont été développées, notamment celle développée par Wigner, en 1932,¹¹³ dans laquelle il propose la correction suivante pour tenir compte de l'effet tunnel unidimensionnel le long de la coordonnée de réaction (**équation 6**)

$$\kappa(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h \operatorname{Im}(v^\ddagger)}{k_B T} \right]^2 \quad (6)$$

$\operatorname{Im}(v^\ddagger)$ est la fréquence de vibration imaginaire pour la coordonnée de réaction. D'autres traitements plus complexes pour ce paramètre ont également été décrits.¹¹⁴ La prédiction des constantes de vitesse est particulièrement utile pour les situations dans lesquelles une espèce chimique donnée peut réagir selon des voies multiples et concurrentes. Dans ce cas, il est possible d'utiliser la théorie de l'état de transition pour prédire le produit majoritaire en comparant les constantes de vitesse pour chaque voie réactionnelle. Prenons l'exemple d'un procédé dans lequel l'espèce **A** peut être transformée en **B** ou **C**, les constantes de vitesse pour les deux transformations sont respectivement k_B et k_C .

Si la conversion de **A** en produits (**B** ou **C**) n'est pas réversible (c'est-à-dire la réaction est purement sous contrôle cinétique), le rapport des produits dépend du rapport des constantes de vitesse k_B/k_C , comme dans

$$k_B = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} e^{(-\Delta G_B^\ddagger/k_B T)} \quad (7)$$

$$k_C = \kappa(T) \frac{k_B T}{h} e^{(-\Delta G_C^\ddagger/k_B T)} \quad (8)$$

$$\operatorname{Ln} \left(\frac{k_B}{k_C} \right) = \Delta \Delta G^\ddagger / RT = \operatorname{Ln} \left(\frac{[C]}{[B]} \right). \quad (9)$$

Par conséquent, la différence des énergies libres d'activation peut être liée au logarithme naturel de la différence de constantes de vitesse. Si les réactions pour générer **B** et **C** sont complètement irréversibles, le rapport des constantes de vitesse sera exprimé dans le rapport des produits, permettant la comparaison directe du résultat expérimental avec la théorie (Équation 9 et Figure 11).

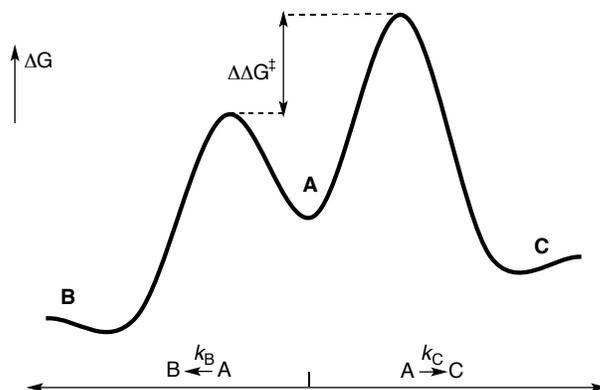


Figure 11. Surfaces d'énergie libre illustrant la différence d'énergie libre d'activation entre deux processus compétitifs qui contrôle le *ratio* des produits obtenus selon la théorie des états de transition (TST)

Le rapport cinétique de voies réactionnelles compétitives est un paramètre très utile pour la validation des méthodes théoriques. En outre, lorsqu'on l'applique dans le sens inverse, il permet de prédire les résultats des produits réactionnels potentiels. Ainsi, l'exploration de PES en appliquant la théorie de l'état de transition à l'étude des mécanismes réactionnels permet au chimiste théoricien à la fois d'étalonner et de raffiner les techniques théoriques pour mieux reproduire les résultats expérimentaux. De plus, cette démarche permet d'évaluer des expériences futures lorsqu'elle est appliquée à de nouvelles transformations.

1.4.3 Le principe de Curtin-Hammet

En plus de la limitation de l'irréversibilité, d'autres préoccupations deviennent de plus en plus importantes en ce qui concerne les prédictions des constantes de vitesse et de la sélectivité des systèmes chimiques. Parmi ces préoccupations, nous citons, la taille, la diversité conformationnelle et la dynamique des systèmes à étudier. En effet, comme la vitesse d'une transformation dépend de la différence d'énergie entre un réactif et son état de transition

correspondant, pour les systèmes chimiques qui possèdent de multiples conformations réactives possibles, la prédiction du produit en résultant devient plus complexe. Prenons l'exemple d'une molécule possédant deux conformations réactives en équilibre et une surface d'énergie libre telle que la conformation la plus réactive (d'énergie supérieure) doit franchir une barrière énergétique plus basse pour aboutir au produit final (**Figure 12**). Dans ce cas, seule la différence d'énergie libre entre les états de transition (E.T) détermine le rapport des produits. Cette rationalisation est connue sous le nom du principe de Curtin-Hammett.^{115,116}

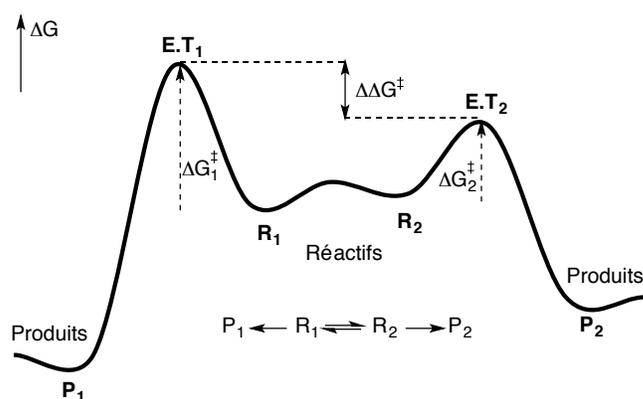


Figure 12. Une surface d'énergie libre sous les conditions de Curtin-Hammett où les réactifs existent sous deux conformations différentes R_1 et R_2 dont la dernière est la plus réactive donnant lieu aux produits (P_2) majeurs *via* l'état de transition le plus accessible $E.T_2$. Le *ratio* des produits (P_2/P_1) est contrôlé par la différence entre les deux énergies libres d'activation ($\Delta\Delta G^\ddagger$)

Dans cette situation, les barrières énergétiques, ΔG_1^\ddagger et ΔG_2^\ddagger , d'états de transition sont plus importantes par rapport à la barrière d'interconversion entre les deux conformations (**Figure 12**). En conséquence, le seul paramètre pertinent est la différence des énergies libres d'activation des deux états de transition ramenant aux deux produits finaux. Dans ce cas, le fait que la conformation la moins stable (d'énergie supérieure) donne lieu à l'état de transition le plus accessible (d'énergie inférieure), est une coïncidence, plutôt qu'une exigence. De même, il est possible que la conformation la plus stable (d'énergie inférieure) précède l'état de transition de barrière la plus basse.^{115,116}

Ce résultat a des conséquences importantes sur l'étude des surfaces d'énergie potentielle pour des systèmes chimiques plus larges. En effet, l'identification d'une conformation d'énergie

minimale globale d'une espèce réactive est une preuve insuffisante que la voie mécanistique qui lui est attribuée représente la voie d'énergie minimale globale pour une transformation. Ceci est particulièrement troublant, car l'identification et la caractérisation d'un état de transition sur une surface de réaction sont considérablement plus gourmandes en termes de ressources que d'identifier un minimum. Il est donc plus difficile de réaliser ces calculs à grande échelle. En conséquence, l'implication potentielle de conformations réactives d'énergie élevée dans les mécanismes réactionnels demeure l'un des défis majeurs de la chimie computationnelle.

1.4.4 Comprendre la sélectivité des réactions chimiques

L'étude computationnelle des mécanismes réactionnels est le thème principal de cette thèse dont l'une des applications les plus utiles est l'exploration de l'origine des sélectivités réactionnelles. En outre, le développement de catalyseurs capables de réagir avec un substrat de manière stéréosélective ou chimiosélective demeure un domaine de recherche intéressant.

1.4.4.1 Comprendre la chimiosélectivité des réactions chimiques

La conception de réactifs chimiosélectifs implique l'identification de molécules capables de réagir préférentiellement avec un site réactif parmi d'autres. Pour prédire et rationaliser un processus chimiosélectif, il est nécessaire d'élucider les voies réactionnelles favorables pour chaque intermédiaire réactif, puis d'identifier les états de transition pertinents.

Étant donné que les sites réactifs sont chimiquement distincts, les surfaces d'énergie des réactions opérationnelles présenteront des barrières différentes. Les vitesses réactionnelles de ces transformations sont, par conséquent, différentes à une température donnée (**Figure 13**). À condition que les modèles théoriques soient appropriés et que les points stationnaires corrects et les états de transition soient identifiés, la prévision précise de la chimiosélectivité deviendrait possible.

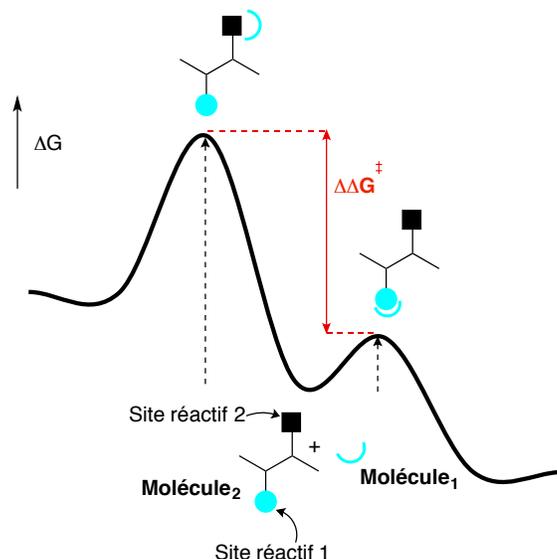


Figure 13. Surfaces d'énergie libre illustrant la chimiosélectivité réactionnelle où la **molécule 1** réagit sélectivement avec le **site réactif 1** de la **molécule 2** donnant lieu à un processus dont la barrière énergétique est accessible

1.4.4.2 Comprendre la stéréosélectivité des réactions chimiques

De même, le développement de catalyseurs énantiosélectifs demeure un défi important et continu en synthèse organique. Pour qu'un procédé soit énantiosélectif, le catalyseur doit réagir différemment avec les deux énantiomères d'un substrat chiral, d'une manière qui rend les hauteurs de barrières des états de transition non équivalentes (**Figure 14**). Pour que le chimiste organicien computationnel puisse tenter de prédire et/ou rationaliser un processus énantiosélectif, il est nécessaire d'identifier les états de transition impliqués dans la formation du produit. Pour la réaction d'une molécule chirale avec un catalyseur achiral, on obtient deux états de transition qui sont eux-mêmes des énantiomères, et donc, d'énergie égale (**Figure 14**). En revanche, pour un procédé énantiosélectif, le catalyseur doit également être chiral, ce qui entraîne la formation d'états de transition diastéréoisomères de propriétés chimiques différentes, y compris leurs énergies.

Ainsi, pour modéliser une réaction énantiosélective, il faut identifier les états de transition diastéréoisomères corrects qui correspondent à la voie catalytique de la réaction. Une fois cela réalisé, et les résultats vérifiés pour correspondre à l'expérience, il serait possible non seulement de rationaliser les résultats expérimentaux, mais aussi d'optimiser la conception de catalyseurs chiraux.

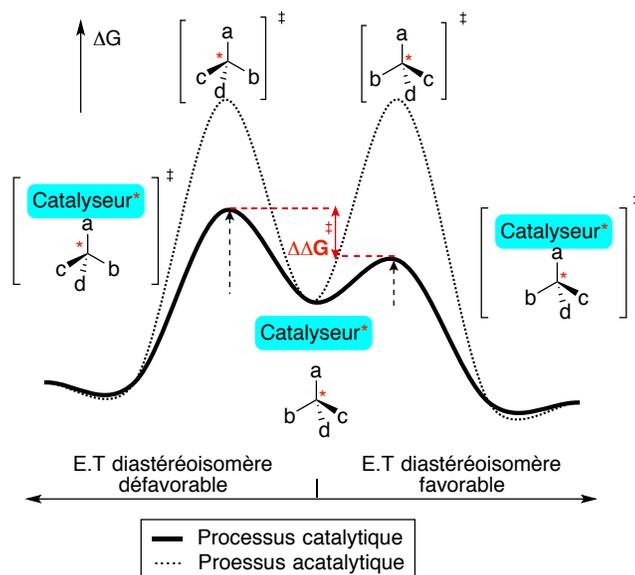


Figure 14. Surfaces d'énergie libre illustrant la stéréosélectivité réactionnelle. Le processus acatalytique implique deux états de transition énantiomères dont les barrières énergétiques sont égales. En ajoutant un catalyseur chiral (**catalyseur***) à la molécule du départ, les barrières d'activation changent en favorisant la formation sélective d'un seul diastéréoisomère (a, b, c et d désignent quatre substituants différents sur le centre stéréogénique)

1.4.5 Étude mécanistique computationnelle des cycles catalytiques

Un des objectifs les plus pertinents de cette thèse est l'étude approfondie de la réactivité des catalyseurs organométalliques pour les réactions d'amination. Grâce aux progrès du domaine informatique, de la puissance de calcul et de logiciels, la chimie computationnelle est de plus en plus utilisée pour étudier, rationaliser et prévoir la réactivité des processus catalytiques. En conséquence, les études mécanistiques théoriques sont devenues un outil puissant pour mieux comprendre les mécanismes réactionnels impliquant la catalyse organométallique,^{108,117} d'autant que les espèces actives ou les intermédiaires impliqués dans ces transformations sont généralement difficiles à étudier par des approches expérimentales. Les études computationnelles mécanistiques des processus catalytiques ne sont pas toujours évidentes. D'un côté à cause de la complexité des cycles catalytiques qui peuvent adopter différentes voies mécanistiques compétitives tout en impliquant de nombreux intermédiaires. De plus, dans le cas de la catalyse organométallique, les intermédiaires réactionnels sont aptes à interconvertir leurs états d'oxydation et leurs multiplicités ce qui étend davantage le spectre

des voies mécanistiques à explorer.¹¹⁸ En effet, la cinétique d'un cycle catalytique faisant intervenir plusieurs états stationnaires (intermédiaires et états de transition) n'est plus contrôlée par l'énergie d'activation de l'état de transition la plus élevée. Dans le contexte des processus catalytiques, on parle plutôt d'une énergie d'activation apparente du cycle ou 'span energy' (δE). Cette dernière est la barrière entre les états cinétiquement déterminants (et non pas une étape cinétiquement déterminante) soit : l'intermédiaire réactionnel le plus stable et l'état de transition le plus haut telle que l'énergie y apparente soit maximale. Cette barrière doit être calculée selon l'équation (10) dans le cas où l'intermédiaire déterminant précède l'état de transition le plus énergétique (voir **Figure 15.a**) ou selon l'équation (11) dans le cas inverse (voir **Figure 15.b**).¹¹⁹

$$\delta E(a) = G_{E.T_2} - G_{I_1} \quad (10)$$

$$\delta E(b) = G_{E.T_1} - G_{I_1} + \Delta G_r. \quad (11)$$

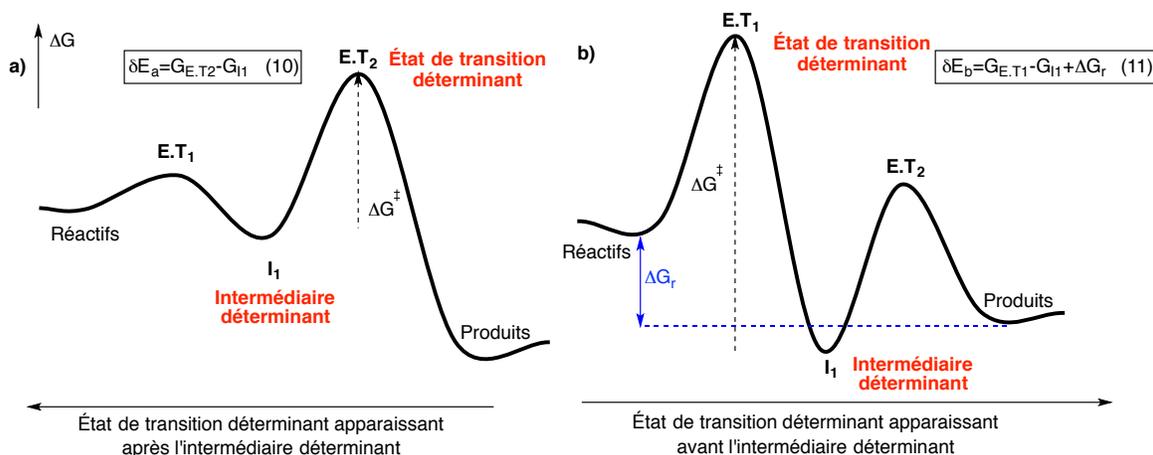


Figure 15. Profils d'énergie libre de Gibbs des deux cycles catalytiques modèles. **(a)** un cycle catalytique où l'état de transition déterminant apparaît après l'intermédiaire déterminant ainsi la 'span energy' est calculée selon l'équation (10), **(b)** un cycle catalytique où l'état de transition déterminant apparaît avant l'intermédiaire déterminant ainsi la 'span energy' est calculée selon l'équation (11)

En outre, les différentes conformations que peuvent adopter les complexes et les ligands ainsi que la reproduction précise de conditions (effets de solvant et additifs) constituent des défis supplémentaires lors de l'exploration de la PES d'un processus catalytique.¹²⁰ Dans le cas de processus catalytiques stéréosélectifs, et afin de tenir compte de la complexité mécanistique de

telles transformations, la loi de distribution de Maxwell-Boltzmann vient remplacer la TST telle que dans l'équation 12^{121,122}

$$\frac{\text{stéréoisomère majeur}}{\text{stéréoisomère mineur}} = \frac{\sum_{\Delta G_{maj}^{\ddagger}} e^{-\Delta G_{maj}^{\ddagger}/RT}}{\sum_{\Delta G_{min}^{\ddagger}} e^{-\Delta G_{min}^{\ddagger}/RT}}. \quad (12)$$

Finalement, en association avec des études expérimentales, l'utilisation de la chimie computationnelle permet d'obtenir sans aucun doute des informations pertinentes en matière de mécanismes réactionnels catalytiques, plus que n'importe quelle autre approche actuellement disponible.^{108,117}

1.5 Étude computationnelle de la formation des espèces nitrènes métalliques

Comme discuté au début de ce chapitre et au vu de la difficulté de la caractérisation expérimentale des espèces nitrènes métalliques, intermédiaires clés des réactions étudiées dans cette dissertation, la chimie computationnelle, particulièrement la DFT, est communément utilisée pour étudier la formation potentielle de ces espèces et prévoir consécutivement leurs réactivités.

1.5.1 La formation des espèces nitrènes métalliques à partir des azotures

Cundari¹²³ a étudié par DFT la décomposition, catalysée avec le complexe de nickel **25**, d'azotures en espèces nitrènes (**Figure 16**). Cette réaction s'est avérée exothermique faisant intervenir l'intermédiaire tricyclique **26**. Les nitrènes de nickel **27** sont à l'état triplet à l'état fondamental, avec un écart énergétique de 4,4 kcal•mol⁻¹ par rapport à leurs analogues singulet. De même, Cundari et Holland¹²⁴ ont rapporté une étude DFT détaillant la formation des espèces nitrènes de fer(III) à partir de l'azoture de fer(I) (**Figure 17**). La flexion de l'unité NNN dans le complexe azoture métallique **28** conduit à une élimination facile de la molécule N₂. Ainsi la formation du complexe trigonal **31** a lieu *via* un état de transition quartet **29** plutôt que sextuplet **30** avec une $\Delta\Delta G^{\ddagger}=1,4$ kcal•mol⁻¹ entre les deux voies réactionnelles. Bien que réactif et instable, le nitrène de fer(III) **31** a été ultérieurement caractérisé de façon très détaillée, ce qui est cohérent avec le bilan énergétique calculé.¹²⁵

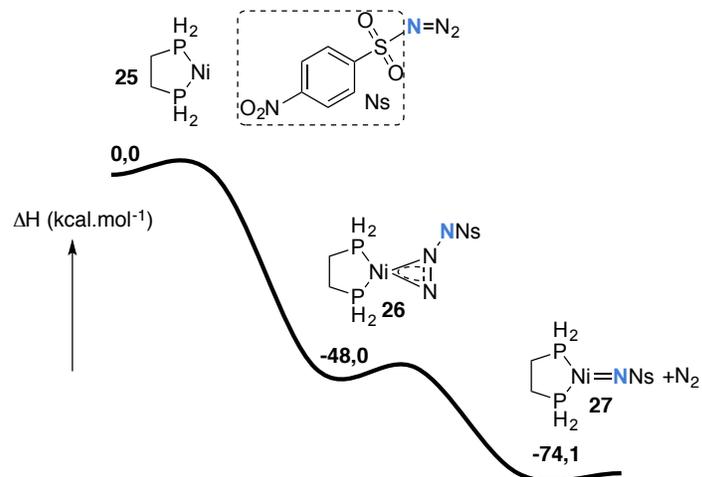
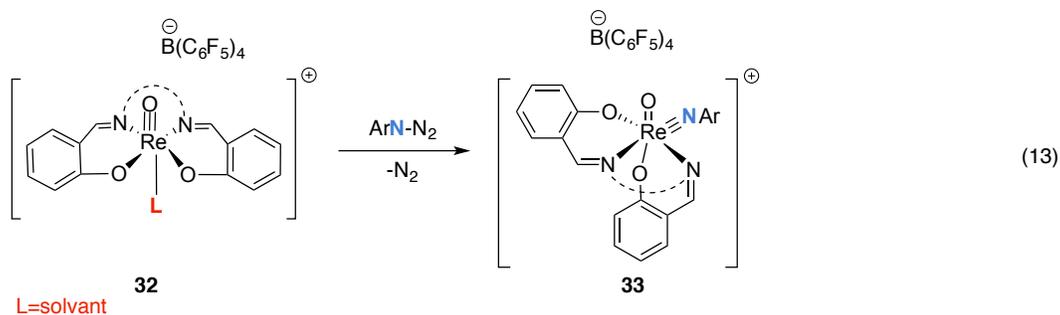


Figure 16. Profil d'énergie de la décomposition N_3Ns catalysée par un complexe de nickel¹²³

De plus, la spectroscopie de la résonance électronique paramagnétique EPR de l'espèce **31** indique un spin $S=3/2$.¹²⁴ Ce dernier résultat est compatible avec les calculs DFT qui ont suggéré un état fondamental quartet $11,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ plus stable que l'état sextuplet.¹²⁵ Abu-Omar et *al.*¹²⁶ ont par ailleurs rapporté une synthèse à température ambiante des complexes de nitrènes d'oxorhénium(VII) cationiques **33** à partir de l'oxorhénium(V) **32** et des azotures d'aryle sans activation thermique ou photochimique (**Équation 13**).



Les auteurs suggèrent, comme mécanisme de formation du nitrène **33**, une dégradation de Bergman d'un azoture de rhénium terminal.¹²⁷ Pour ce, Abu-Omar et ses collaborateurs se réfèrent aux travaux de Bergman¹²⁷ et Cummins¹²⁷ qui ont isolé des azotures terminaux analogues coordonnés au tantale **34** et au vanadium **35**, respectivement (**Figure 18**).

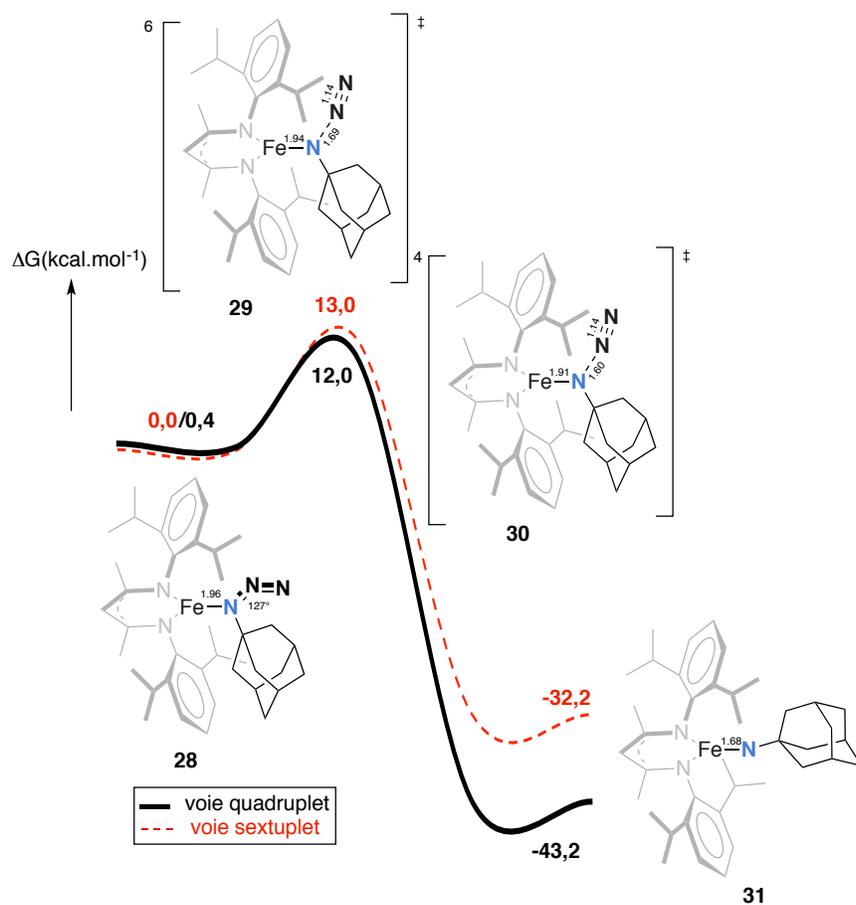


Figure 17. Profil d'énergie libre de Gibbs de formation des espèces nitrènes de fer **31** calculé par DFT (les liens sont en Å)¹²⁴

En effet, la décomposition thermique des azotures **34** et **35** en complexes imido et N₂ moléculaire a été proposée *via* un intermédiaire tri-azamétallacyclobutène **36** (Schéma 12).

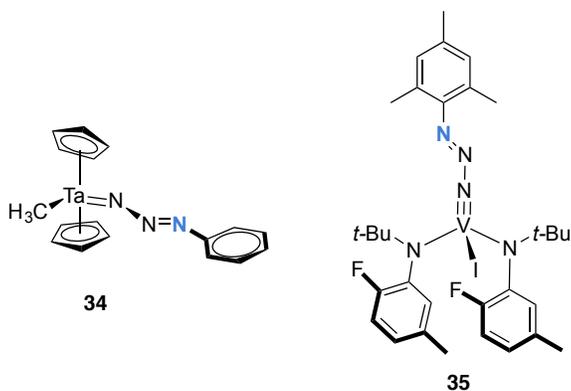
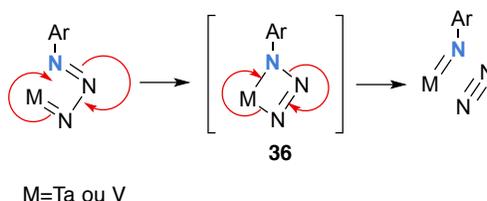


Figure 18. Structures des azotures terminaux de tantalum **34**¹²⁷ et de vanadium **35**¹²⁷

Les calculs DFT, effectués par Hall et Wu¹²⁸ montrent que, bien que ce mécanisme (**Schéma 12**) ait des barrières raisonnables pour les systèmes de Bergman¹²⁷ et Cummins,¹²⁷ il ne peut pas être responsable de la formation du complexe nitrène de rhénium **33** développé par le groupe de Abu Omar¹²⁶ (où $\Delta H^\ddagger = 52,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Schéma 12. Mécanisme proposé pour la décomposition des azotures de tantale **34**, de vanadium **35** et rhénium **33**



Les calculs révèlent un nouveau mécanisme, pour la conversion des complexes azotures de rhénium **38** aux complexes imido correspondants **33/39**, qui consiste en une simple élimination de N_2 (**Figure 19**). Contrairement au mécanisme de la dégradation de Bergman, dans lequel l'azote terminal de l'azoture se coordine au métal, en présence du catalyseur de rhénium, PhN_3 préfère se lier à **37** via l'azote interne pour former le complexe azoture métallique de configuration *cis* **38**. Cette géométrie du complexe **38** a également été confirmée par la spectroscopie RMN.¹²⁶ La barrière d'activation de la décomposition de **38** par une élimination de N_2 est de seulement $12,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 19**). Ces résultats sont compatibles avec l'expérience dans laquelle le traitement du complexe cationique de salen d'oxorhénium **32** avec l'azoture d'aryle à température ambiante permet la formation rapide et exclusive de l'isomère *cis* des espèces nitrènes de rhénium **33** (**Équation 13**).¹²⁶

Alors que les espèces nitrènes de ruthénium n'ont jamais été isolées, plusieurs complexes bis-imido-ruthénium ont été caractérisés (voir chapitre 4). Ceci soulève la question sur l'identité de l'agent d'amination dans les réactions d'amination catalysées par des complexes de ruthénium.

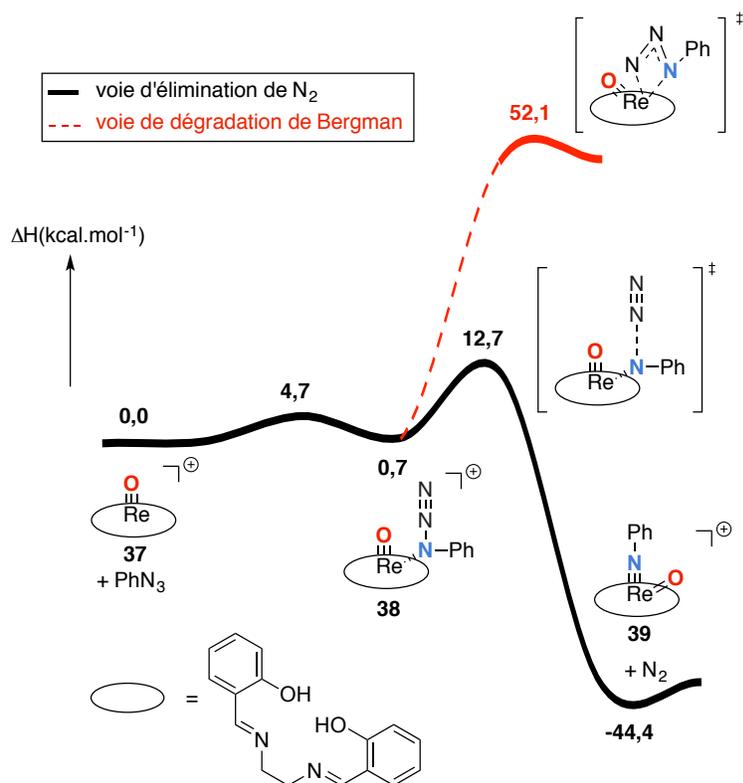


Figure 19. Profils d'enthalpie de formation du nitrene de rhénium¹²⁸ par deux mécanismes compétitifs : une simple élimination de N₂ (profil noir) vs. une dégradation de Bergman (profil rouge)¹²⁸

Gallo et Manca¹²⁹ ont étudié, par DFT, la formation de deux complexes de ruthénium à partir d'azotures (**Figure 20**), ainsi que leurs réactivités dans la réaction d'amination des liens C-H allyliques. Le mécanisme de la décomposition d'azotures en présence de la porphyrine de ruthénium **40** est analogue à celui en présence de rhénium dans lequel les espèces nitrènes sont formées suite à une simple élimination de N₂ moléculaire. Alors que l'étape de la décomposition coûte 26,8 kcal•mol⁻¹ lors de la formation du complexe mono-imido **41** situé à -4,6 kcal•mol⁻¹ par rapport au catalyseur et aux azotures, les complexes bis-imido **42** sont beaucoup plus stables ($\Delta G_f = -32,7$ kcal•mol⁻¹) avec une barrière de formation d'uniquement 14,0 kcal•mol⁻¹. Ceci explique pourquoi il a été possible de caractériser ces derniers, contrairement à leurs analogues mono-imido **41**. Un mécanisme semblable a été proposé par Zhao et Ke¹³⁰ pour la formation des espèces nitrènes de rhodium **45** et **47** à partir de l'azoture

de 2-*t*-butylbenzène (**Figure 22**). En effet, en présence de dimères de rhodium tétraformate **43** (**Figure 21**), les trois azotes de l'azoture pourraient se complexer au centre métallique.

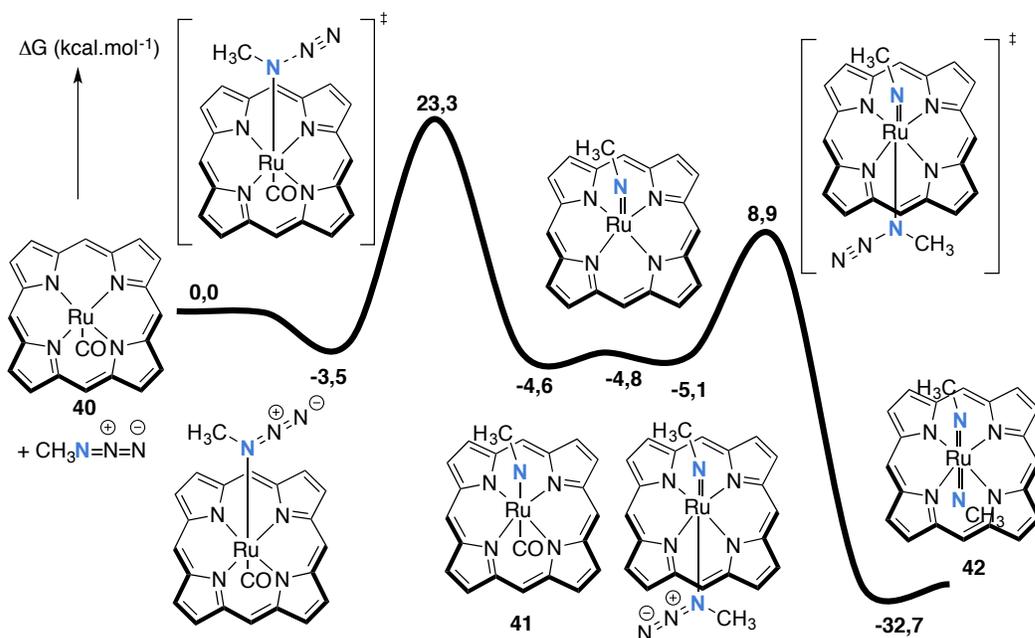


Figure 20. Profil d'énergie libre de Gibbs de la formation des complexes mono-imido de ruthénium **41** et bis-imido de ruthénium **42** par décomposition d'azotures¹²⁹

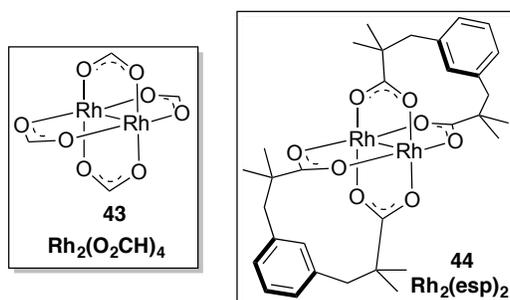


Figure 21. Structures des dimères de rhodium tétra-acétates

Toutefois, l'azote terminal se complexe en premier pour donner lieu à un complexe nitrénoïde **45**, pour lequel l'azote sera lié à l'aryle d'un côté et au catalyseur de l'autre avec le groupement N₂ toujours lié (**Figure 22**). Par une simple élimination de l'azote moléculaire, le complexe nitrénoïde **45** donne le nitrène de rhodium **46**. En présence du dimère de rhodium plus encombré Rh₂(esp)₂ (**44**) (**Figure 21**), le mécanisme demeure le même, à l'exception que

le groupement encombrant (Aryle) de l'azoture, et afin de minimiser la gêne stérique avec les ligands du catalyseur, se met en *anti* par rapport aux ligands du dimère de rhodium tel que dans **47** (Figure 22). L'espèce nitrène de rhodium provenant du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**48**) est à l'état triplet à l'état fondamental avec une différence énergétique d'uniquement $3,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport à l'état singulet.

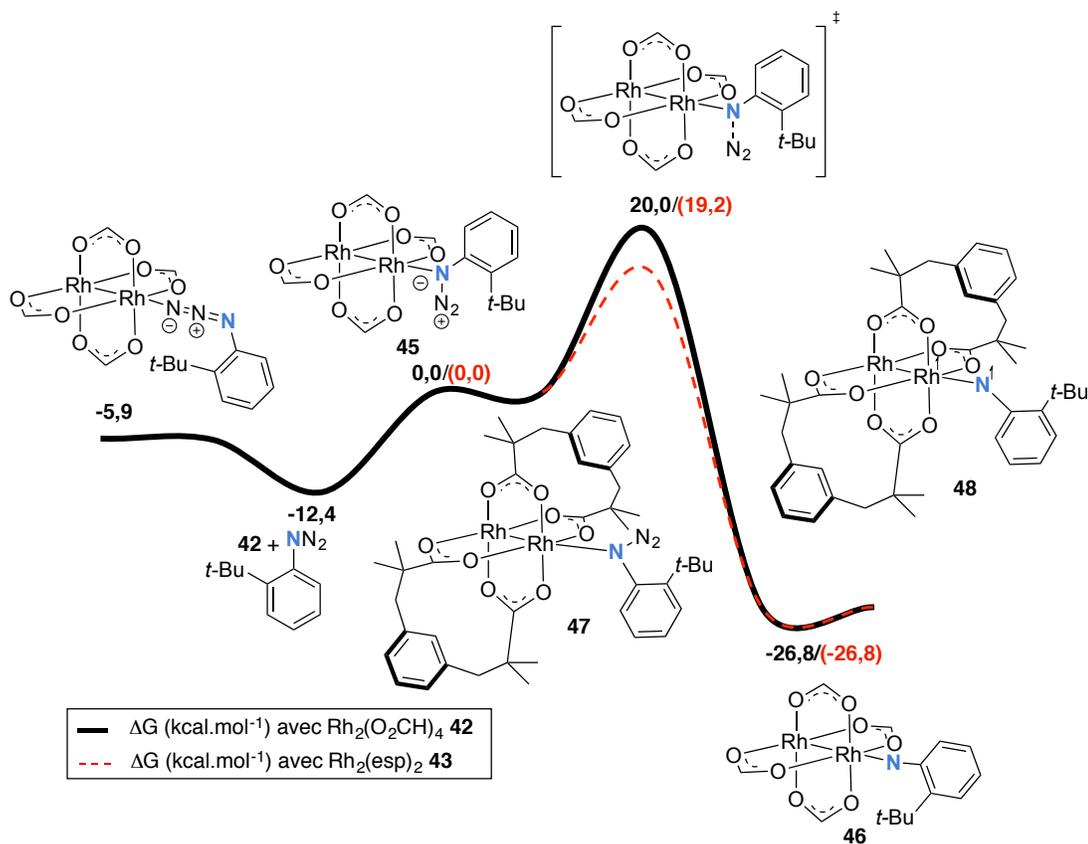


Figure 22. Profil d'énergie libre de Gibbs de la formation des espèces nitrènes de rhodium par décomposition des azotures d'aryles catalysée par le dimère de rhodium formate (**43**) (profil en noir) et $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**44**) (profil rouge, valeurs entre parenthèses)¹³⁰

1.5.2 La formation des espèces nitrènes métalliques à partir des iminoiodinanes

Cundari¹²³ a également étudié par DFT la décomposition, catalysée par un complexe de nickel, des iminoiodinanes en espèces nitrènes métalliques. Tout comme les azotures (Figure

16), cette décomposition est exothermique et fait intervenir un intermédiaire tricyclique, **49** (Figure 23).

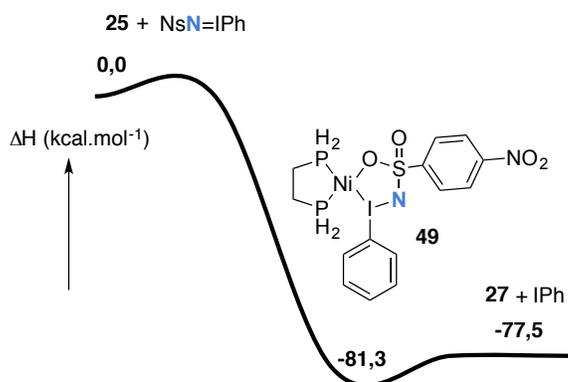
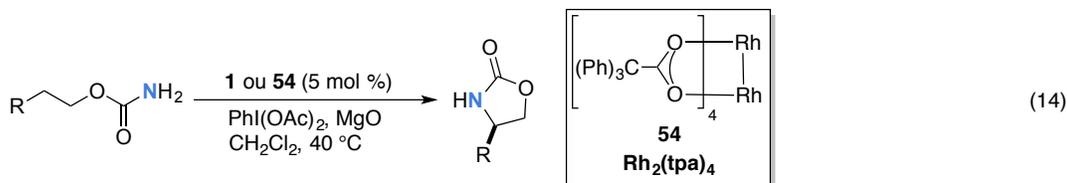


Figure 23. Profil d'énergie libre de Gibbs de la décomposition de PhI=NNs en espèces nitrènes de nickel¹²³

En s'inspirant des travaux de Munck et Que. Jr¹³¹ sur les analogues imido d'oxonium de fer(IV) **50** non-hémique et en se basant sur des calculs DFT, Latour et Maldivi¹³² ont conçu des complexes nitrènes de fer(IV) assez réactifs pour les réactions d'aziridination (Figure 24). Complexés avec un solvant (acétonitrile, **52** et pyridine, **53**) ou non (espèce **51**), ces complexes sextavalents réagissent à l'état quintet en adoptant une structure radicalaire Fe(III)- $\dot{\text{N}}\text{Ts}$.

Dans les systèmes réactionnels catalytiques développés par Dubois¹³³ l'agent d'amination proposé est un nitrène de rhodium, lequel n'a jamais été isolé (Équation 14).



On ne peut toutefois exclure qu'un complexe de coordination rhodium-phényliodinane (nitrenoïde de rhodium **55**) plutôt que le nitrène de rhodium **56** soit l'agent d'amination catalytique (Figure 25). C'est pourquoi Che et al.⁹⁷ ont étudié la stabilité thermodynamique de ces deux espèces. Ils ont trouvé que la décomposition de **55** en nitrène de rhodium (singulet ou triplet) **56** et PhI est exergonique.

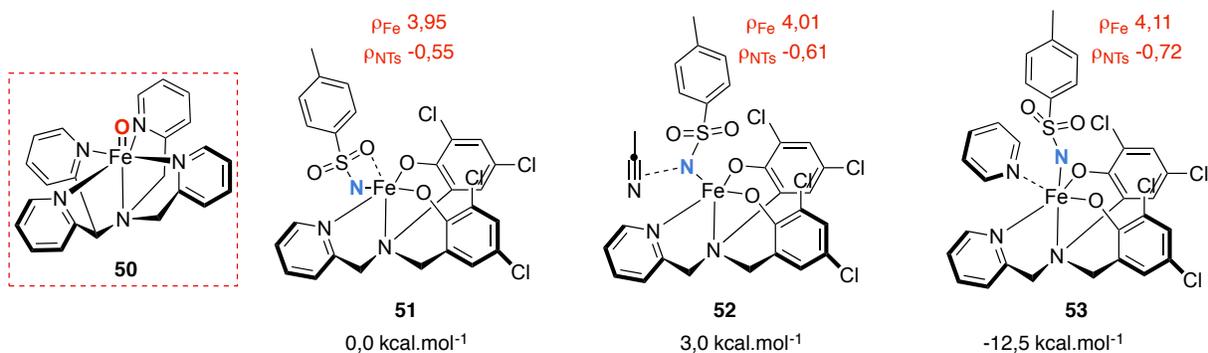


Figure 24. Structures, énergie libre de Gibbs de complexation et densités de spin (ρ) des complexes imido de fer calculées par DFT¹³²

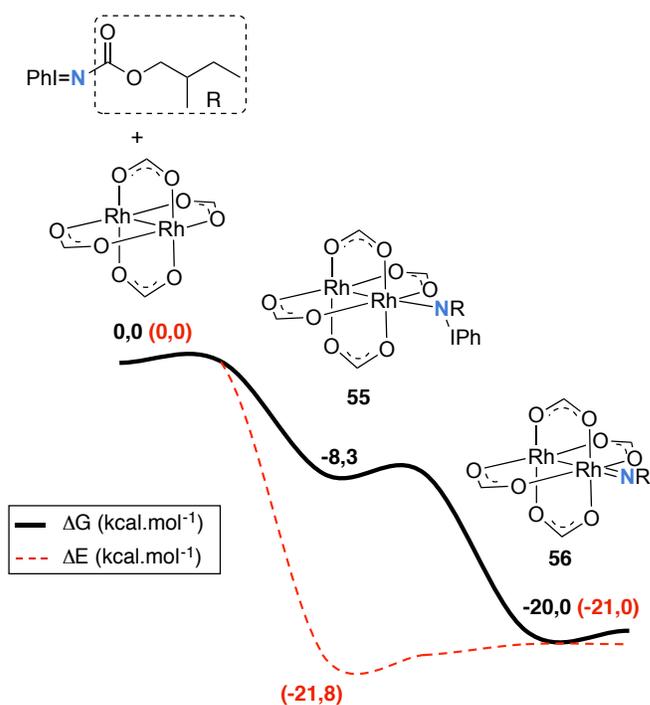


Figure 25. Profil d'énergie (profil en rouge, valeurs entre parenthèses) et d'énergie libre de Gibbs (profil en noir) de la décomposition catalysée au $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ (**43**) de l'iminophényliodine calculé par DFT⁹⁷

Comme les énergies électroniques du complexe nitrénoïde **55** et des espèces nitrènes **56** sont similaires, la force motrice de la décomposition pour former le nitrène de rhodium **56** ne peut être donc due qu'à une augmentation de l'entropie. Par conséquent, les nitrènes de rhodium sont plus stables que le complexe nitrénoïde et pourraient servir comme agent d'amination.

Les deux états de spin, singulet et triplet, du nitrène de rhodium **56**, possèdent une stabilité thermodynamique similaire avec une différence en énergie libre de Gibbs de 1,5 kcal•mol⁻¹.⁹⁷

Comme nous pouvons le constater, la majorité des études expérimentales et computationnelles avec les espèces nitrènes métalliques se sont intéressées aux précurseurs du type iminoiodinanes et azotures. Aucune étude, jusqu'à ce moment, n'a été faite sur des précurseurs de nitrène de type *N*-sulfonyloxycarbamates. La formation des espèces nitrènes à partir de ces précurseurs est le sujet de discussion de cet ouvrage.

1.6 Fondements et objectifs de recherche

L'amination par transfert à partir de nitrènes métalliques est une stratégie synthétique intéressante qui permet d'incorporer un atome sur des molécules organiques simples. Le groupe de recherche du Pr Lebel a développé les réactifs *N*-métyloxycarbamates comme précurseurs présumés de nitrènes métalliques.^{134,135,136} Ces précurseurs se sont avérés efficaces pour l'amination, catalysée par des dimères de rhodium, de liens C-H, de styrènes et de thioéthers (**Schéma 13**).^{137,138,139,140} Ces réactions sont tolérantes à l'air et à l'humidité, et applicables sur grande échelle.^{141,142} Le seul sous-produit est le sel de métylate de potassium, qui peut être éliminé aisément par filtration. Bien que cette méthodologie soit bien établie sur le plan expérimental, certains de ses aspects mécanistiques restent inexplicables. En effet, bien qu'un intermédiaire nitrène de rhodium ait été proposé comme l'agent d'amination commun pour les trois réactions d'amination (**Schéma 13**), un tel intermédiaire n'a jamais été isolé ou caractérisé. Le cycle catalytique proposé est illustré par le **Schéma 14**.

Dans cette thèse les méthodes de la chimie computationnelle seront utilisées pour acquérir une meilleure compréhension de mécanismes, en localisant des intermédiaires de courte durée de vie et expérimentalement non observables impliqués dans ces réactions d'amination. Effectuer de tels calculs, même pour un système catalytique relativement rigide et bien caractérisé, présente plusieurs défis.

Schéma 13. Les *N*-métyloxycarbamates : sources de nitrènes impliquées dans les réactions d'amination catalytiques à étudier

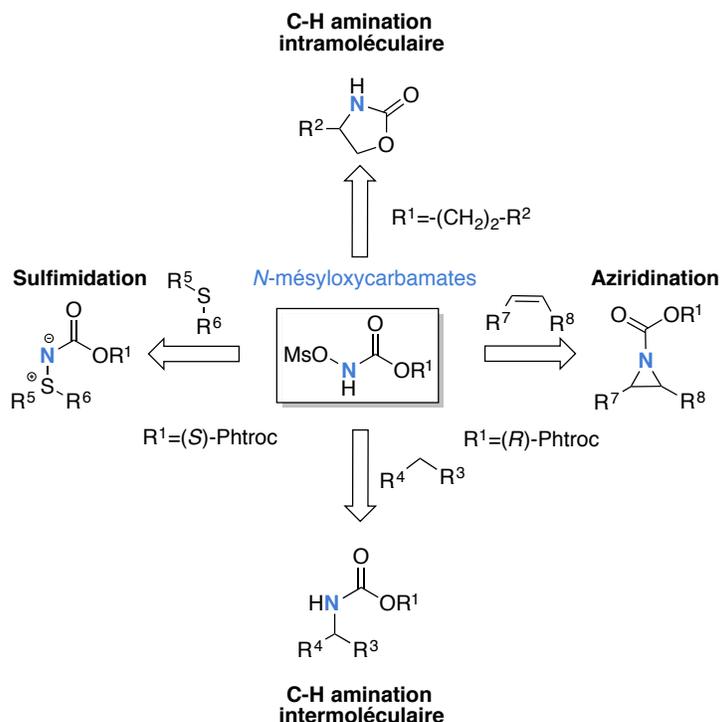
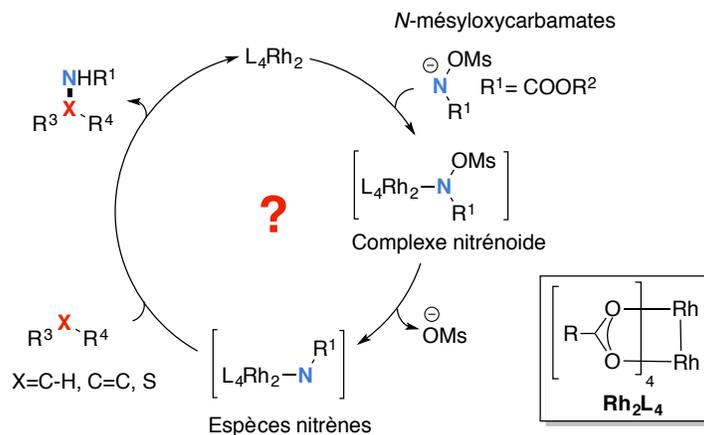


Schéma 14. Cycle catalytique proposé pour les réactions d'amination par transfert de nitrènes métallique à partir des *N*-mésoxyoxycarbamates catalysées par des dimères de rhodium carboxylates



Pour les transformations chimiques dont le mécanisme est incertain, comme dans notre cas, il est beaucoup plus difficile de réduire la complexité du problème à des explorations computationnelles sans nous baser sur les données expérimentales. Une grande partie de ce travail a été axée sur la tentative d'utiliser les informations expérimentales disponibles pour calibrer et valider les modèles de calcul en conséquence (chapitres 2 et 3). De même, on ne peut réduire les problèmes mécanistiques à une simple application de la chimie quantique.

Doser et tempérer les modèles théoriques afin d'identifier celui qui est capable de décrire convenablement ces systèmes réactionnels compliqués nécessite une connaissance des approximations d'échange-corrélation des méthodes de la DFT (chapitres 2 et 3).

Nous nous sommes basés sur les études mécanistiques expérimentales afin d'avoir une compréhension fondamentale des facteurs qui aideront les efforts expérimentaux pour trouver de meilleures conditions de réaction. Nous menons en premier lieu une étude systématique de facteurs influençant le mécanisme des réactions d'amination de liaisons C-H catalysées par les dimères de rhodium. Nos objectifs sont de proposer un mécanisme général, analyser la chimiosélectivité de ces réactions ainsi que rationaliser les chemins mécanistiques menant à la formation des produits secondaires observés (chapitres 4 et 5).

Vu l'absence d'une perspective mécanistique générale pertinente de la réaction d'amination de styrènes, nous avons effectué une étude computationnelle complète dans laquelle le complexe rhodium acétate a été testé de manière exhaustive dans la réaction d'aziridination des dérivés de styrène (chapitres 6 et 7). Comme la réaction d'aziridination est diastéréosélective, nous avons étudié en détail les dimères de rhodium carboxylates chiraux dans une tentative de rationaliser les diastéréosélectivités expérimentales observées et afin d'améliorer la portée de cette réaction en général (chapitre 5).

Bien que la chimie computationnelle soit une discipline établie et utile pour comprendre la complexité mécanistique, son application dans l'étude mécanistique de la chimie de sulfilimines demeure sous-développée jusqu'à présent. Dans cette thèse, nous avons appliqué les méthodes DFT pour élucider un mécanisme plausible pour ces réactions. Nous avons cherché à trouver des réponses pour certains aspects mécanistiques qui demeurent difficiles à comprendre par des approches purement expérimentales. Pour ce faire, nous avons réalisé une étude comparative des réactions d'imidation de thioéthers sous différentes conditions réactionnelles. Notre objectif était de révéler le rôle de chaque paramètre réactionnel dans ce système à haute complexité (chapitres 8 et 9).

1.7 Bibliographie

1. Barton, D. H. R. (1999); Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Oxford: Elsevier.
2. Takeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1126-8.
3. Vanacore, R.; Ham, A. J.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; Sharpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230-4.
4. Feher, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218-27.
5. Henkel, T.; Brunne, R. M.; Muller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-7.
6. Pandit, N.; Singla, R. K.; Shrivastava, B. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *2012*, 159285-308.
7. He, X.; Li, M.; Song, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, G.; Yue, R.; Cui, H.; Song, S.; Ma, C.; Lu, F.; Zhang, H. *Appl. Microbiol. Biot.* **2018**, *102*, 4345-54.
8. Boen, N. K.; Hillmyer, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-75.
9. Banerjee, S.; Hemraj-Benny, T.; Wong, S. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 17-29.
10. Froidevaux, V.; Negrell, C.; Caillol, S.; Pascault, J. P.; Boutevin, B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14181-224.
11. Zhou, S.; Gu, Y.; Liu, M.; Wu, C.; Zhou, S.; Zhao, Y.; Jia, Z.; Wang, B.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Z. *J. Agric. Food. Chem.* **2014**, *62*, 11054-61.
12. Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283-303.
13. Zhao, Y.; Xia, W. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2591-608.
14. Li, J. Y.; Song, Q. W.; Zhang, K.; Liu, P. *Molecules* **2019**, *24*, 1-41.
15. Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040-52.
16. Moody, C. J. (1991). Oxidation by nitrene insertion. Dans Trost, B. M. ; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* (Volume 7, p. 21-38). Oxford : Pergamon.
17. Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314-22.
18. Ricci, A. *Modern Amination Methods* **2000**, Wiley-VCH: Weinheim.
19. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-61.
20. Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-44.
21. Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-892.
22. Takemoto, Y.; Miyabe, H. (2007).; Crabtree, R.H.; Mingos, D.M.P. *Comprehensive Organometallic Chemistry III* : (Volume 10). Oxford : Elsevier.
23. Johannsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-708.
24. Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976-91.
25. Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.
26. Duely, W. W. *Astro. Phys. J.* **2000**, *528*, 841-8.
27. Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-3.
28. Breslow, D. S.; Sloan, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *51*, 5349-52.
29. Carr, D.; Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 477-8.
30. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1.
31. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-9.
32. Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989** *13*, 651.

33. Ricci, A. (2008); Dauban, P.; Dodd, R. H. *Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences* (p. 5532). Weinheim : Wiley-VCH.
34. Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247-301.
35. Darses, B.; Rodrigues, R.; Neuville, L.; Mazurais, M.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 493-508.
36. Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391-3.
37. (a) Padwa, A. (2008); Katrizky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Volume 1, p.1-104). New York : Elsevier., (b) Sweeney, J. B. (2008); Ikeda, H.; Schaumann, E.; Enders, D. *Science of Synthesis* (Volume 40a, p.643). Stuttgart, Germany : Thieme.
38. Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881-929.
39. Chang, J. W.; Ton, T. M.; Chan, P. W. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331-57.
40. Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *705*, 1161-3.
41. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-9.
42. Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1899-935.
43. Bizet, V.; Hendriks, C. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378-90.
44. Oae, S. (1983); Furukawa, N. *Sulfilimines and Related Derivatives* (p. 179), Washington, DC : ACS Monograph , American Chemical Society.
45. Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1999**, *38*, 1288-9.
46. Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 3773-84.
47. Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-6.
48. Strekowski, L.; Henary, M.; Kim, N.; Michniak, B. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *3*, 1033-4.
49. International Union of Pure and Applied Chemistry. (1965); *Nomenclature of Organic Chemistry (Section C)*. London : Butterworths.
50. (a) Politzer, P.; Gary, P. K.; Miller, S. R. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 1436-40; (b) Pichierri, F. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *487*, 315-9; (c) Rao, C. N. R.; Venkataraghavan, R.; Kasturi, T. R. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 36-42.
51. Darwish, D.; Datta, S. K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1155-60.
52. Whitfield, G. F.; Beilan, H. S.; Saika, D.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3543-6.
53. Gilchrist, T. L.; Moody, C. J. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 409-35.
54. Mann, F. G.; Pope, W. J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 1754-9.
55. Johnson, C. R.; Mori, K.; Nakanishi, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2065-7.
56. Kucsman, A.; Kapovits, I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1977**, *3*, 9-18.
57. Kise, H.; Whitfield, G. F.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1121-5.
58. Oae, S.; Masuda, T.; Tsujihara, K.; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3586-90.
59. Sauer, J.; Mayer, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319-24.
60. Bizet, V.; Buglioni, L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639-42.
61. Bauer, V. J.; Fanshawe, W. J.; Safir, S. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *10*, 3440-1.
62. Bach, T.; Körber, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 1033-9.
63. Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-501.
64. Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-29.

65. Farwell, C. C.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766-71.
66. Koser, G. F.; Kokil, P. B.; Shah, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5431-4.
67. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512-8.
68. Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8661-5.
69. Swern, D.; Ikeda, I.; Whitfield, G. F. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2635-8.
70. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 931-2.
71. Miyake, Y.; Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1998**, 2373-6.
72. Murakami, M.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071-4.
73. (a) Nishikori, H.; Ohta, C.; Oberlin, E.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13937-46; (b) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Appl. Catal. A* **2000**, *194-195*, 475-7; (c) Ohta, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3885-8.
74. Bach, T.; Korber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015-6.
75. Tsujihara, K.; Furukawa, N.; Oae, K.; Oae, S. *S. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2631-5.
76. Kikuchi, K.; Furukawa, N.; Moriyama, M.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1934-41.
77. Jalsovszky, I.; Ruff, F.; Kajtár-Peredy, M.; Kövesdi, I.; Kucsman, Á. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5649-56.
78. Takada, H.; Oda, M.; Oyamada, A.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chirality* **2000**, *12*, 299-312.
79. Horner, L.; Christmann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 599-608.
80. Tiemann, F. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1891**, *24*, 4162-67.
81. Che, C. M. (2014).; Lo, V. K. Y.; Zhou, C. Y. *Oxidation by Metals: Nitrene* (Volume 7, p. 26-85). Oxford : Pergamon.
82. Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-7.
83. McConaghy, J. S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4450-6.
84. Mishra, A.; Rice, S. N.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 481-6.
85. Engel, T.; Philip R. (2006).; *Physical Chemistry. San Francisco*: Pearson Benjamin Cummings.
86. Falvey, D. E ; Gudmundsdottir, D. (2013).; Vyas, S.; Winter, A. H.; Hadad, C. M. *Nitrenes and Nitrenium Ions: Theory and computation in the study of nitrenes and their excited-state photoprecursors* (p. 33-76). Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc.
87. (a) Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435-7; (b) Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524-9.
88. (a) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717-9; (b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108-10.
89. (a) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277-80; (b) Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947-58.
90. ApSimon, J. W.; Edwards, O. E. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 896-902.
91. (a) Sloan, M. F.; Renfrow, W. B.; Breslow, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2905-9; (b) Breslow, D. S.; Sloan, M. F.; Newburg, N. R.; Renfrow, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273-9.
92. Anastassiou, A. G.; Simmons, H. E.; Marsh, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2296-7.
93. Gleiter, R.; Hoffmann, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5899-911.

94. Pritchina, E. A.; Gritsan, N. P.; Bally, T. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 525-32.
95. Fairchild, P. W.; Smith, G. P.; Crosley, D. R.; Jeffries, J. B. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *107*, 181-6.
96. Gritsan, N. P. M. (2010).; Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azides Syntheses and Applications* (p. 311). Chichester, U.K : John Wiley & Sons, Ltd.
97. Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-8.
98. Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-95.
99. Knochel, P.; Molander, G. A. (2014).; *Comprehensive Organic Synthesis II* (Second edition, Volume 7, p. 26-85). Amsterdam : Elsevier.
100. Shay, D. T.; Yap, G. P.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1508-10.
101. Hu, X.; Meyer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16322-3.
102. Zhang, L.; Liu, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15525-8.
103. Badieli, Y. M.; Krishnaswamy, A.; Melzer, M. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15056-7.
104. Corona, T.; Ribas, L.; Rovira, M.; Farquhar, E. R.; Ribas, X.; Ray, K.; Company, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 14005-8.
105. Austen K.F. (2016).; *Theory Choice in Chemistry: Attitudes to Computer Modelling in Chemistry*. Switzerland : Springer.
106. Cramer, C. J. (2005).; *Essentials of Computational: Theories and Models* (second edition). West Sussex : John Wiley & Sons Ltd.
107. Guner, V.; Khuong, K. S.; Leach, A. G.; Lee, P. S.; Bartberger, M. D.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 11445.
108. Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532-86.
109. Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Annalen der Physik* **1927**, *389*, 457-84.
110. Lewars, E. (2010).; *Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Boston : Springer.
111. Andrew, R. L. (2001).; *Molecular Modelling: Principles and Applications (third edition)*. Essex : Pearson Education.
112. Bowley.R.; Sánchez.M. (2002).; *Introductory Statistical Mechanics (second edition)*. Oxford : University Press.
113. Wigner, E. *Phys. Rev.* **1932**, *40*, 749-59.
114. Skodje, R. T.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 624-8.
115. Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Pro.* **1954**, *15*, 111.
116. Hammett, L. P. (1970).; *Physical Organic Chemistry (second edition, p. 120)*. New York : McGraw-Hill.
117. Tsang, A. S.; Sanhueza, I. A.; Schoenebeck, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16432-41.
118. (a) Powers, D. C.; Lee, E.; Ariafard, A.; Sanford, M. S.; Yates, B. F.; Canty, A. J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12002-9; (b) Harvey, J. N. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 643-4.
119. (a) Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6032-41; (b) Kozuch, S.; Lee, S. E.; Shaik, S. *Organometallics* **2009**, *28*, 1303-8; (c) Kozuch, S.; Martin, J. M. *Chem. phys. chem.* **2011**, *12*, 1413-8; (d) Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-10; (e) Kozuch, S. *Wiley Interdiscip. Rev.:Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 795-815.

120. (a) Proutiere, F.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 8192-5; (b) Schoenebeck, F.; Proutiere, F. *Synlett* **2012**, *23*, 645-8.
121. Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460-8.
122. (a) Qin, H.-L.; Shang, Z.-P.; Zhu, K.; Li, Y.-G.; Kantchev, E. A. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 74541-47; (b) Schneebeli, S. T.; Hall, M. L.; Breslow, R.; Friesner, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3965-73.
123. Cundari, T. R.; Morello, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5711-4.
124. Cowley, R. E.; DeYonker, N. J.; Eckert, N. A.; Cundari, T. R.; DeBeer, S.; Bill, E.; Ottenwaelder, X.; Flaschenriem, C.; Holland, P. L. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6172-87.
125. Eckert, N. A.; Vaddadi, S.; Stoian, S.; Lachicotte, R. J.; Cundari, T. R.; Holland, P. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6868-71.
126. Ison, E. A.; Cessarich, J. E.; Travia, N. E.; Fanwick, P. E.; Abu-Omar, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1167-78.
127. (a) Proulx, G.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6382-3; (b) Fickes, M. G.; Davis, W. M.; Cummins, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6384-5; (c) Proulx, G.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1996**, *15*, 684-92.
128. Wu, H.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16452-3.
129. Manca, G.; Gallo, E.; Intrieri, D.; Mealli, C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 823-32.
130. Xu, H.; Zhang, X.; Ke, Z.; Zhao, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 29045-53.
131. Klinker, E. J.; Jackson, T. A.; Jensen, M. P.; Stubna, A.; Juhasz, G.; Bominaar, E. L.; Munck, E.; Que, L., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7394-7.
132. Patra, R.; Coin, G.; Castro, L.; Dubourdeaux, P.; Clémancey, M.; Pécaut, J.; Lebrun, C.; Maldivi, P.; Latour, J.-M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4388-400.
133. Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
134. Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-9.
135. Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-42.
136. Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-30.
137. Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-3.
138. Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-801.
139. Lebel, H.; Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-4.
140. Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-85.
141. Lebel, H. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 351-60.
142. Lebel, H. *Org. Synth.* **2018**, *95*, 310-27.

CHAPITRE 2

Méthodes théoriques

Le présent chapitre présente une brève description de la théorie de base du travail décrit dans cette thèse. Les concepts fondamentaux et les approximations seront d'abord introduits, ce qui conduira à la théorie Hartree-Fock (HF), puis à l'évolution de la théorie des fonctionnelles de la densité (DFT). Bien que beaucoup de méthodes de DFT soient *ab initio*, nous réserverons ce dernier terme aux méthodes basées sur la résolution de la fonction d'onde, afin d'obtenir la valeur propre de l'énergie, par rapport aux méthodes des fonctionnelles de la densité.

2.1 Équation de Schrödinger

Par analogie à la mécanique classique qui se base sur la relation fondamentale de la dynamique, la mécanique quantique est fondée sur la résolution de l'équation de Schrödinger non-relativiste indépendante du temps (**Équation 15**),¹

$$\hat{H}\psi(r_i, R_A) = E\psi(r_i, R_A). \quad (15)$$

\hat{H} est l'opérateur hamiltonien qui décrit un système d'électrons et de noyaux de position r_i et R_A respectivement. À noter que la fonction d'onde dépend également des coordonnées de spin des N électrons (s_1, s_2, \dots, s_N) mais, pour des mesures de simplicité, nous considérons que la coordonnée spin de chaque électron est implicite. L'équation de Schrödinger est un exemple d'équation aux valeurs propres. L'opérateur hamiltonien \hat{H} agit sur la fonction d'onde Ψ^3 (ou la fonction propre) du système et retourne au système la fonction d'onde et l'énergie E (ou la valeur propre).

L'opérateur hamiltonien s'écrit tel que:

$$\hat{H} = \hat{v}_{ext} + \hat{T} + \hat{V}_{ee}. \quad (16)$$

avec l'opérateur de l'énergie cinétique qui s'écrit tel que :

$$\hat{T} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{A=1}^K \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \quad (17)$$

et il représente les énergies cinétiques des N électrons et M noyaux respectivement. A noter que les unités utilisées durant ce chapitre sont les unités atomiques.

L'opérateur de la répulsion électronique est exprimé tel que :

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (18)$$

L'énergie potentielle provenant de l'interaction électrostatique attractive entre les électrons et les noyaux est considérée comme un potentiel externe.

$$\hat{v}_{ext} = -\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^K \frac{Z_A}{r_{iA}}. \quad (19)$$

Un dernier terme exprimant la répulsion entre les noyaux doit être rajouté à l'hamiltonien, afin de donner l'énergie totale du système. Ainsi en rassemblant les cinq termes énergétiques l'hamiltonien de l'équation (16) s'écrit :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{A=1}^K \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^K \frac{Z_A}{r_{iA}} - \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^K \sum_{B>A}^K \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (20)$$

La plupart des méthodes de la chimie computationnelle ont été développées dans le but de résoudre cette équation fondamentale (**Équation 15**). La résolution de cette équation à dérivées partielles est très compliquée, ce qui impose un recours aux différentes approximations et/ou à des méthodes numériques *ab initio*.⁴

2.2 Les approximations à l'équation de Schrödinger

2.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer

Nous avons déjà mentionné l'approximation BO⁵ dans le contexte de l'exploration de PES (voir chapitre 1). D'un point de vue fondamental, cette approximation stipule le découplage du mouvement nucléaire de celui des électrons; en effet, puisque les noyaux atomiques sont plusieurs milliers de fois plus lourds que les électrons, on peut par conséquent, les considérer stationnaires vis-à-vis des électrons. Comme nous considérons les noyaux fixes, le terme d'énergie cinétique nucléaire dans **l'équation (20)** sera réduit à zéro. De plus, le terme d'énergie potentielle issu de la répulsion noyau-noyau reste constant. Ces

simplifications réduisent l'hamiltonien de **l'équation (20)** à un hamiltonien purement électronique tel que:

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} - \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (21)$$

La résolution de l'équation de Schrödinger où l'hamiltonien est purement électronique donne désormais la fonction d'onde électronique (Ψ_{elec}) et l'énergie électronique (E_{elec}). Ce dernier terme nous donne accès au concept de la surface d'énergie potentielle (voir le chapitre précédent).

2.2.2 La fonction d'onde électronique

Mise à part l'hamiltonien, l'approximation BO simplifie également la fonction d'onde qui se réduit à une fonction d'onde électronique. Cette dernière décrit la structure électronique et les propriétés d'un système. Elle est définie en tant qu'une fonction des coordonnées spatiales et des coordonnées de spin des électrons (coordonnée x) (**Équation 22**). Étant la solution d'une équation différentielle (**Équation 21**), la fonction d'onde doit respecter des conditions limites. Contre intuitivement, nous ne pourrions pas considérer la fonction d'onde électronique comme le produit (produit Hartree) de fonctions à un seul électron (orbitales) puisque les électrons sont indifférenciables. Par contre, en tant que fermions, les électrons doivent satisfaire au principe d'exclusion de Pauli⁶ qui spécifie que « deux fermions ne peuvent jamais occuper le même état quantique ». ⁶ Ainsi, une condition limite, que la fonction d'onde électronique doit respecter, est le principe de l'antisymétrie. Ce principe stipule que tout échange d'électrons, coïncidant avec un changement de coordonnées spatiales et de spin (représenté par les éléments $\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N$) entraîne un changement de son signe (**Équation 22**).

$$\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_N) = -\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_j \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_N). \quad (22)$$

La fonction d'onde électronique est physiquement non observable, c'est son carré qui est physiquement plus utile. Il représente la probabilité de trouver les électrons 1, 2, ..., N dans leurs éléments de volume, $d\vec{x}_1, d\vec{x}_2, \dots, d\vec{x}_N$. Comme les électrons sont indifférenciables les uns des autres, le carré de la fonction d'onde (sa probabilité) reste inchangé par l'échange de deux électrons (changement de signe) (**Équation 23**).

$$\begin{aligned}
& |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_N)|^2 \\
&= |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_N)|^2.
\end{aligned} \tag{23}$$

Lorsque l'intégrale de l'équation (23) sur tous les éléments de volume (Équation 24) est égale à 1, la fonction d'onde est considérée comme normalisée. Ceci correspond à une probabilité égale à 1 de trouver les N électrons dans tout l'espace, comme on peut s'y attendre.

$$\int \dots \int |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2, \dots d\vec{x}_N = 1. \tag{24}$$

2.2.3 Le principe variationnel

La solution exacte de l'équation de Schrödinger n'est connue que pour des systèmes à un seul électron (hydrogéoïdes). Toutefois, pour des systèmes plus compliqués, la solution exacte peut être estimée en utilisant le principe variationnel.⁷ Ce principe repose sur le fait que la fonction d'onde exacte d'un système chimique à l'état fondamental, Ψ_0 , correspond à son énergie la plus basse, E_0 .

$$E_0 = \frac{\langle \psi_0 | \hat{H} | \psi_0 \rangle}{\langle \psi_0 | \psi_0 \rangle}. \tag{25}$$

La substitution de Ψ_0 par une fonction d'onde d'essai Ψ_{essai} dans l'équation (25) ne peut donner qu'une énergie supérieure, voire égale à l'énergie de l'état fondamental telle que :

$$\frac{\langle \Psi_{\text{essai}} | \hat{H} | \Psi_{\text{essai}} \rangle}{\langle \Psi_{\text{essai}} | \Psi_{\text{essai}} \rangle} = E_{\text{essai}} \geq E_0. \tag{26}$$

Ce principe démontre que l'énergie d'une fonction d'onde d'essai Ψ_{essai} est toujours plus élevée ou égale à celle de l'état fondamental. Ainsi une indication sur la qualité de la fonction d'onde estimée Ψ_{essai} est la mesure de son énergie. Plus l'énergie est basse, meilleure est la fonction d'onde.⁸ Le principe variationnel permet donc, de réaliser le but ultime des méthodes de la chimie quantique qui consiste à générer la meilleure fonction d'onde possible en minimisant l'énergie d'un système donné.

2.2.4 Déterminant de Slater

Il y a un nombre infini de fonctions d'onde possibles qui peuvent être utilisées comme Ψ_{essai} . Il est nécessaire donc d'avoir une méthode robuste d'approximation de Ψ_0 avec une

fonction où les électrons ne se distinguent pas les uns des autres, répondant au principe d'exclusion de Pauli. De plus, elle doit être antisymétrique lors de l'échange d'électrons. Toutes ces exigences peuvent être satisfaites si la fonction d'onde est exprimée en tant qu'un déterminant de Slater⁹ (Φ_{DS}) dans laquelle le coefficient $(N!)^{-1/2}$, est le facteur de la normalisation.

$$\Phi_{DS} = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{x}_1) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\vec{x}_N) & \cdots & \chi_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (27)$$

Ce déterminant, à N électrons occupant N spin-orbitales (χ_1, \dots, χ_N), répond à l'exigence que les électrons soient indifférenciables puisqu'il représente chaque électron (ligne) dans chaque orbitale (colonne). Le déterminant de Slater (DS) satisfait le principe de l'antisymétrie puisque la permutation de deux lignes, ce qui correspond à l'échange de deux électrons, résulte un changement de signe. De plus, ce déterminant satisfait le principe d'exclusion de Pauli étant donné qu'il s'annule lorsque deux colonnes (ou rangées) sont égales (correspondant à deux électrons occupant la même orbitale).

2.3 Méthodes *ab initio*

2.3.1 La théorie Hartree-Fock

La théorie de Hartree-Fock (HF)⁸ permet d'estimer l'énergie et la fonction d'onde électronique d'un système en utilisant un seul déterminant de Slater comme une fonction d'onde d'essai (**Équation 27**). L'application du principe variationnel résulte en une modification d'une manière autocohérente des orbitales du déterminant de Slater, ce qui permet d'obtenir l'énergie la plus basse qui correspond désormais à E_{HF} telle que :

$$E_{HF} = \min_{\chi} \frac{\langle \Phi_{DS} | \hat{H} | \Phi_{DS} \rangle}{\langle \Phi_{DS} | \Phi_{DS} \rangle}. \quad (28)$$

Le réarrangement de **l'équation (28)** pour obtenir l'énergie (E_{HF}) donne **l'équation (29)** dans laquelle l'hamiltonien est exprimé comme suit :

$$E_{HF} = \langle \Phi_{DS} | \hat{H} | \Phi_{DS} \rangle = \sum_i^N \langle i | \hat{h} | i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N (ii|jj) - (ij|ji). \quad (29)$$

Le premier terme dans **l'équation (29)** représente une intégrale à un électron incorporant l'énergie cinétique et les termes d'attraction électron-noyau dans lequel \hat{h} est l'opérateur hamiltonien à un seul électron. Les deux autres termes de **l'équation (29)** peuvent être développés davantage tels que

$$(ii|jj) = \langle ii|jj \rangle = \iint |\chi_i(\vec{x}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \quad (30)$$

$$(ij|ji) = \langle ij|ji \rangle = \iint \chi_i^*(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_1) \frac{1}{r_{12}} \chi_j^*(\vec{x}_2) \chi_i(\vec{x}_2) d\vec{x}_1 d\vec{x}_2. \quad (31)$$

Les équations (30) et (31) sont des intégrales compliquées à deux électrons qui nécessitent des ressources de calcul considérables pour les résoudre, ce qui pourrait empêcher (en plus de la diagonalisation de la matrice de Fock) en conséquence, de trouver la solution de **l'équation (29)**. En effet, **l'équation (30)**, appelée l'intégrale coulombienne, décrit la répulsion entre toutes les paires d'électrons. **L'équation (31)** représente l'intégrale d'échange, qui découle du principe de l'antisymétrie par lequel deux électrons peuvent échanger des orbitales.

L'équation Hartree-Fock peut également être exprimée sous la forme de la somme d'une série des valeurs propres d'équations à un électron (**Équation 32**) où \hat{f} représente l'opérateur Fock, χ_i représente l'orbitale à un électron, déterminée d'une manière autocohérente et ε_i correspond à l'énergie orbitalaire.

$$\hat{f}\chi_i = \varepsilon_i\chi_i. \text{ avec } i = 1, 2, \dots, N. \quad (32)$$

L'opérateur de Fock est défini comme suit :

$$\hat{f}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_A^K \frac{Z_A}{r_{iA}} + \hat{V}_{HF(i)} \quad (33)$$

le terme $\hat{V}_{HF(i)}$ représente le potentiel de Hartree-Fock.

L'équation (32) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions, et ainsi, il n'est pas linéaire. Dans ce cas, sa résolution doit se faire de manière itérative. À chaque itération, l'opérateur de Fock est mis à jour, selon les orbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est considéré comme terminé lorsqu'une convergence jugée suffisante (sur l'énergie, la fonction d'onde ou le potentiel demeurant constant...) est atteinte. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF). La

résolution de l'équation aux valeurs propres de Hartree Fock (**Équation 32**) donne lieu à un ensemble d'orbitales orthonormées χ_i dont les énergies propres correspondantes sont ε_i . Les N orbitales avec les énergies les plus basses correspondent aux orbitales occupées ou au trou spin-orbitale. Le DS construit à partir de ces orbitales occupées correspond à la fonction d'onde HF de l'état fondamental. Ce déterminant est une très bonne approximation de l'état fondamental réel du système. **L'équation (32)** représente la forme typique des équations de Hartree-Fock dont les deux premiers termes correspondent à l'énergie cinétique et au terme d'énergie potentielle d'attraction électron-noyau. Le potentiel de Hartree-Fock $\hat{V}_{HF(i)}$ (**Équation 33**) représente

$$\begin{aligned} [\hat{V}_{HF,i}] \chi_j(\vec{x}_1) &= \left[\sum_{j \neq i} (\hat{J}_j - \hat{K}_j) \right] \chi_i(\vec{x}_1) \\ &= \sum_{j \neq i} \left\{ \left[\int |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} dx_2 \right] \chi_i(\vec{x}_1) - \left[\int \chi_j^*(\vec{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(\vec{x}_2) dx_2 \right] \chi_j(\vec{x}_1) \right\} \end{aligned} \quad (34)$$

Ce potentiel décrit l'interaction répulsive moyenne des $N-1$ électrons sur le $i^{\text{ème}}$ électron. Telle que la montre l'**équation (34)**, le potentiel de Hartree-Fock est une intégrale d'un électron composée de deux termes.

$$\hat{J}_j(\vec{x}_1) \chi_i(\vec{x}_1) = \left[\int |\chi_j(\vec{x}_2)|^2 \frac{1}{r_{12}} d\vec{x}_2 \right] \chi_i(\vec{x}_1) \quad (35)$$

$$\text{et} \quad \hat{K}_j(\vec{x}_1) \chi_i(\vec{x}_1) = \left[\int \chi_j^*(\vec{x}_2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(\vec{x}_2) d\vec{x}_2 \right] \chi_j(\vec{x}_1). \quad (36)$$

L'expression de la répulsion électronique dans $\hat{V}_{HF(i)}$ remplace les intégrales à deux électrons, plus compliquées, dans **l'équation (29)**. Le premier terme à droite dans **l'équation (34)** est l'opérateur de Coulomb (**Équation 35**). Ce terme représente le potentiel éprouvé par un électron à \vec{x}_1 , exercé par la distribution moyenne des charges d'un électron dans l'orbitale de spin χ_j et il est pondéré par la probabilité que l'électron 2 occupe l'orbitale χ_j , $|\chi_j(\vec{x}_2)|^2$. L'application de l'opérateur de Coulomb, $\hat{J}_j(\vec{x}_1)$ sur l'orbitale $\chi_i(\vec{x}_1)$ dépend de la valeur de χ_i à la position \vec{x}_1 seulement. Ainsi l'opérateur et le potentiel qui lui correspondent sont appelés des termes '*locaux*'. **L'équation (36)** montre l'action de l'opérateur d'échange $\hat{K}_j(\vec{x}_1)$.

Contrairement à l'opérateur de Coulomb, ce terme n'a pas une interprétation classique simple. L'opérateur d'échange décrit le potentiel résultant de l'échange d'électrons entre deux orbitales. Ainsi, comme l'application de $\widehat{K}_j(\vec{x}_1)$ sur $\chi_i(\vec{x}_1)$ dépend de la valeur de χ_i sur tous les points dans l'espace puisque χ_i est liée à \vec{x}_2 , $\widehat{K}_j(\vec{x}_1)\chi_i$ et le potentiel en résultant, sont désignés comme des termes « *non locaux* ». Dans la situation d'un système à un électron où $i = j$, l'application de l'opérateur de Coulomb donne un résultat non nul. Ceci signifie que l'électron éprouve une auto-répulsion. Heureusement, dans la théorie HF, ce phénomène non physique est compensé par le terme d'échange. Lorsque $i = j$, l'opérateur d'échange est égal à l'opérateur de Coulomb.

Étant la plus simple des méthodes *ab initio*, la méthode de Hartree-Fock a un inconvénient majeur : dès que la répulsion électronique est moyennée, toute la partie de la corrélation électronique est négligée. Pour mieux visualiser l'importance de cette contribution de la corrélation à l'énergie totale, nous allons discuter le cas de l'atome Hélium. L'énergie exacte de l'Hélium est de -2,903 a.u alors qu'elle était calculée de -2,861 a.u par la méthode H.F.¹⁰ L'erreur due à l'omission de la corrélation électronique est d'environ 26 kcal.mol⁻¹ pour cet atome à deux électrons!! D'une manière générale, l'énergie de corrélation peut être présentée comme la différence entre l'énergie de l'état fondamental et l'énergie HF.

$$E_c = E_0 - E_{HF} < 0. \quad (37)$$

Pour pouvoir décrire l'énergie de la corrélation électronique, il faut aller au-delà de la théorie HF.

2.3.2 Méthodes post Hartree-Fock

2.3.2.1 Interaction de configurations

Afin de pallier les inconvénients de la méthode Hartree-Fock, des méthodes, dites post-Hartree-Fock, ont été développées. Dans la méthode Hartree-Fock, seules les orbitales occupées sont considérées dans l'expression de la fonction d'onde. En considérant l'ensemble des états excités, on obtient un ensemble infini de configurations qui sont des fonctions propres de l'opérateur polyélectronique $\sum F(i)$ différant de l'hamiltonien réel du système par le terme d'interaction électronique. La fonction d'onde obtenue est différente de ψ_{HF} mais elle

prend en compte la corrélation électronique. Le calcul de cette fonction est appelé interaction de configurations (**IC**), dans laquelle ϕ est le déterminant de Slater.¹¹

$$\psi = c_{HF}\phi_{HF} + \sum_{I=1} c_I\phi_I \quad (38)$$

L'indice I dans l'équation (38) réfère aux états de première excitation et plus. Les coefficients c_I sont les coefficients d'expansion linéaire de **IC**. En introduisant cette expansion linéaire à l'équation de Schrödinger électronique, on obtient une approximation convenable des valeurs propres de l'hamiltonien réel tel que :

$$Hc = ES c. \quad (39)$$

L'opérateur Hamiltonien \hat{H} de l'équation de Schrödinger (Équation 15) est désormais remplacé par la matrice H dont les éléments sont donnés par

$$H_{IJ} = \langle \phi_I | H | \phi_J \rangle. \quad (40)$$

De même, la fonction d'onde ψ de l'équation de Schrödinger (Équation 15) est remplacée par une colonne de vecteurs de coefficients c (Équation 39) et S est la matrice de chevauchement telle que :

$$S_{IJ} = \langle \phi_I | \phi_J \rangle. \quad (41)$$

La solution de la procédure de l'interaction de configurations est les valeurs propres E et leurs vecteurs propres c .

2.3.2.2 La théorie Cluster-Couplé

Dans la théorie Cluster-Couplé (CC)¹¹ la fonction d'onde est écrite sous forme d'une «ansatz» exponentielle dont le développement donne une combinaison de déterminants de Slater excités telle que :

$$H|\psi_0\rangle = He^T|\phi_0\rangle = Ee^T|\phi_0\rangle. \quad (42)$$

Avec T est l'opérateur cluster-couplé, dans lequel T_1 est l'opérateur de toutes les excitations simples, T_2 est l'opérateur de toutes les excitations doubles etc...

$$T = T_1 + T_2 + T_3 + \dots, \quad (43)$$

Les opérateurs de cluster à une particule et l'opérateur de cluster à deux particules, T_1 et T_2 convertissent la fonction de référence $|\psi_0\rangle$ dans une combinaison linéaire de DS simplement et doublement excités, respectivement, si ces opérateurs sont appliqués sans exponentiel (tel que dans CI où un opérateur d'excitation linéaire est appliqué à la fonction d'onde). En appliquant l'opérateur de cluster d'une façon exponentielle à la fonction d'onde, on peut générer plus que des déterminants doublement excités en raison des différentes puissances de T_1 et T_2 qui apparaissent dans les expressions résultantes.

L'opérateur exponentiel e^T (**Équation 42**) peut être étendu en tant qu'une série de Taylor. Si l'on considère uniquement les opérateurs de cluster T_1 et T_2 de T , on peut écrire :

$$e^T = 1 + T + \frac{1}{2!}T^2 + \dots = 1 + T_1 + T_2 + \frac{1}{2} T_1^2 + T_1T_2 + \frac{1}{2} T_2^2 + \dots \quad (44)$$

Bien que cette série soit finie en pratique puisque les orbitales moléculaires occupées sont finies, tout comme le nombre d'excitations, ce calcul est très coûteux par rapport à un calcul DFT. Même les ordinateurs modernes massivement parallèles sont insuffisants pour résoudre un calcul CC, à l'exception des problèmes d'une douzaine d'électrons ou des ensembles de bases très petits.

En considérant toutes les contributions à l'opérateur de cluster et pas seulement T_1 et T_2 et si le niveau d'excitation le plus élevé dans l'opérateur T est n , alors les DS pour un système d'électrons N excités plus de n ($<N$) fois peuvent encore contribuer à la fonction d'ondes de cluster couplée $|\Psi\rangle$ en raison de la nature non linéaire de l'ansatz exponentiel.

$$T = T_1 + T_2 + \dots + T_n. \quad (45)$$

Par conséquent, le cluster-couplé terminé à T_n récupère habituellement plus d'énergie de corrélation que CI avec un maximum d'excitations. La méthode CI a également un problème majeur qui est l'inconsistance de la taille *i.e.*, que la somme de l'énergie de deux particules séparées à l'infinie est différente du double de l'énergie d'une seule particule. À l'opposé, la

nature non linéaire de l'ansatz exponentiel du CC lui garantit la consistance de taille.^{12,13} Selon la précision souhaitée, on considère un nombre plus ou moins important d'excitations. On parle alors d'excitations simples (S), doubles (D), triples (T) et même quadruple (Q) donnant lieu aux calculs CCSD, CCSD(T), CCSDTQ respectivement. Toutefois, le temps nécessaire au calcul des termes correspondants aux excitations est très important.

Ces méthodes post Hartree-Fock sont très performantes, mais demandent des temps de calcul extrêmement importants. Ainsi, elles ne peuvent donc être raisonnablement utilisées que pour des systèmes ayant un nombre restreint d'atomes. En effet, dépendamment de la taille du système, le temps de calcul pour HF est généralement plus court qu'avec CI et CC.⁴

2.4 La théorie de la fonctionnelle de la densité

2.4.1 La densité électronique

La densité électronique d'un système chimique correspond à une propriété observable. Expérimentalement, la densité électronique peut être mesurée par différentes techniques telles que, la diffraction des rayons-X,¹⁴ la microscopie par transmission d'électrons TEM,¹⁵ la microscopie de balayage à effet tunnel STM¹⁶ ou encore la microscopie à force atomique AFM.¹⁷ La mécanique quantique définit la densité électronique ($\rho(\vec{r}_1)$) comme la probabilité de trouver l'un des N-électrons, de spin arbitraire, à un point particulier dans l'espace défini par $d\vec{r}_1$ (Équation 46). Les électrons restants ont des positions arbitraires définies par Ψ

$$\rho(\vec{r}_1) = N \int \cdots \int |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\sigma_1, d\vec{x}_2, \dots, d\vec{x}_N. \quad (46)$$

Il est important de noter que cette fonctionnelle dépend de la position d'un seul électron. Ainsi, indépendamment du nombre d'électrons ou de la taille du système, la densité électronique peut être exprimée en fonction de trois variables.

2.4.1.1 La densité de paire

Pour tenir compte de la corrélation électronique, on a recours à la densité de paire $\rho(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$. Cette dernière représente la probabilité de trouver une paire d'électrons de spin σ_1 et σ_2 simultanément dans deux éléments de volume dr_1 et dr_2 telle que :

$$\rho_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = N(N-1) \int \cdots \int |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_3, \dots, d\vec{x}_N. \quad (47)$$

Pour un système fictif où les électrons sont indépendants les uns des autres, la densité de paire se simplifie en produit de densités individuelles tel que:

$$\rho_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = \frac{N-1}{N} \rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2). \quad (48)$$

Pour un système réel (où le couplage électronique est à sa pleine force), la densité de paire peut être exprimée sous une forme plus générale en introduisant le trou d'échange-corrélation $h_{xc}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ comme suit:

$$\rho_2(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = \rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2) + \rho(\vec{r}_1)h_{xc}(\vec{r}_1, \vec{r}_2). \quad (49)$$

Dans la nouvelle expression de la densité de paire (**Équation 49**), $h_{xc}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ représente la correction due à la corrélation et l'échange électroniques pour un système à deux électrons non interagissant.

2.4.1.2 Le trou d'échange-corrélation

Afin de comprendre le concept du trou d'échange-corrélation, nous allons revenir sur quelques notions fondamentales. En effet, l'antisymétrie de la fonction d'onde peut être démontrée par une séparation spatiale des électrons de même spin où chaque électron est entouré par une sphère (à titre illustratif) qualifiée du trou de Fermi.¹⁸ C'est une sphère de densité électronique constante, elle est équivalente à la charge d'un électron. Toute charge égale à +e est exclue de ce vide entourant l'électron. Ce trou accompagnant l'électron dans son déplacement est appelée « trou d'échange » $h_{x\sigma}$ qui se manifeste dans l'équation de HF comme l'intégrale d'échange à soustraire de l'énergie totale (**Équation 35**). En termes de DFT, nous l'écrivons tel que :

$$h_{x\sigma}^{exact}(r_1, r_2) = -\frac{\sum_i |\varphi_{i\sigma}^*(r_1)\varphi_{i\sigma}(r_2)|^2}{\rho_{\sigma}(r_1)}. \quad (50)$$

Ce terme est normalisé à -1 tel que :

$$\int h_{x\sigma}^{exact}(r_1, r_2) dr_2 = -1 \quad (51)$$

Ainsi deux électrons de même spin ne peuvent jamais se rapprocher selon le principe d'exclusion de Pauli. Quant à l'énergie de la corrélation, elle quantifie l'interaction de deux

électrons de spin arbitraire. Pour tenir compte de la corrélation électronique, il faut de même, imaginer une sphère englobant deux électrons appariés ou de même spin. En effet, les mouvements des deux électrons sont corrélés par des interactions coulombiennes d'où la sphère vide englobant ces électrons est qualifiée du trou de Coulomb.¹⁹ La corrélation électronique a été prise en compte dans le contexte de la DFT (voir chapitre 3, **Figure 28**) où on parle d'un même trou d'échange-corrélation qui s'exprime tel que :

$$h_{xc}(r_1, r_2) = h_x(r_1, r_2) + h_c(r_1, r_2), \quad (52)$$

$$\text{où} \quad \int h_c(r_1, r_2) dr_2 = 0. \quad (53)$$

2.4.2 Théorèmes de Hohenberg-Kohn

La DFT, telle qu'on la connaît aujourd'hui, est issue de deux théorèmes fondamentaux établis par Hohenberg et Kohn en 1964.²⁰ Le premier théorème indique 'qu'un potentiel externe, V_{ext} , provenant de la position des noyaux dans une molécule, est une fonctionnelle unique de la densité électronique ($\rho(\vec{r}_1)$).²⁰ Par conséquent, 'deux potentiels externes différents ne peuvent pas donner la même densité électronique de l'état fondamental non dégénéré.' Par raisonnement par l'absurde, l'hamiltonien \hat{H} , est également une fonctionnelle unique de la densité électronique telle que :

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ee} + V_{\text{ext}}. \quad (54)$$

L'énergie de l'état fondamental est donc générée à partir de la densité électronique de l'état fondamental telle que :

$$E_0 = E[\rho]. \quad (55)$$

De plus, les composantes de l'énergie de l'état fondamental peuvent être exprimées en fonction de cette densité électronique telles que :

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{Ne}[\rho_0]. \quad (56)$$

$E_{Ne}[\rho_0]$ représente l'énergie potentielle issue de l'attraction noyaux-électrons et elle dépend du système (elle dépend de noyaux). Alors que, $T[\rho_0]$ et $E_{ee}[\rho_0]$ sont indépendantes du système, car elles dépendent uniquement de la densité électronique. Les termes indépendants du système peuvent être rassemblés pour donner la fonction de Hohenberg-Kohn, $F_{HK}[\rho_0]$, qui décrit l'énergie cinétique ($T[\rho_0]$) et la répulsion l'électron-électron, $E_{ee}[\rho_0]$. Le terme de la répulsion électron-électron incorpore les termes correspondant à l'auto-interaction, la corrélation électronique, l'échange et la répulsion coulombienne. Si la fonctionnelle de Hohenberg-Kohn était connue, elle fournirait, à partir de la densité électronique toutes les informations requises pour décrire un système.

Le second théorème de Hohenberg-Kohn reformule le principe variationnel dans le contexte de la DFT. L'énergie de l'état fondamental, E_0 , d'un système est générée à partir de $F_{HK}[\rho]$ lorsque la densité électronique de l'état fondamental, ρ_0 , est fournie. Par conséquent, pour toute densité électronique proposée, ρ_{essai} , associée à un potentiel externe, l'énergie obtenue, E_{essai} , serait supérieure ou à la limite égale à l'énergie de l'état fondamental,

$$E[\rho_{\text{essai}}] = T[\rho_{\text{essai}}] + E_{Ne}[\rho_{\text{essai}}] + E_{ee}[\rho_{\text{essai}}] \geq E_0. \quad (57)$$

2.4.3 L'approche de Kohn Sham

Le théorème de Hohenberg-Kohn implique une fonctionnelle universelle $F_{HK}[\rho_0]$ mais ne dit rien par rapport à sa forme ou comment elle doit être construite. D'ailleurs le problème majeur de la fonctionnelle de Hohenberg-Kohn est qu'il n'est possible, pour un système de N électrons en interaction, ni de trouver une expression analytique,²¹ non plus d'avoir une bonne approximation à la fonctionnelle de l'énergie cinétique²¹ (l'énergie cinétique contribue le plus à l'énergie totale). L'application de la DFT sous le formalisme de Hohenberg-Kohn a donc échoué. Pour remédier à ce problème, une année plus tard Kohn et Sham²¹ (KS) ont réécrit l'hamiltonien dépendant de la densité (**Équation 54**). L'équation KS peut être exprimée dans le contexte de la connexion adiabatique comme suit :

$$\hat{H}_\lambda = \hat{T} + v_\lambda + \lambda \hat{V}_{ee}. \quad (58)$$

Dans l'équation KS (**Équation 58**) l'hamiltonien change au fur et à mesure de l'inclusion progressive des interactions électron-électron. En effet, λ peut varier entre 0 et 1 et v_λ est développé de telle façon qu'il génère la densité $\rho(\mathbf{r})$ du système réel (ce qui est faisable étant donné que le potentiel v_λ détermine la densité et *vice versa*). En tenant compte de cette nouvelle formulation de l'hamiltonien, l'équation de Schrödinger peut être réécrite telle que :

$$\hat{H}_\lambda \psi_\lambda = E_\lambda \psi_\lambda. \quad (59)$$

E_λ et ψ_λ sont la valeur et la fonction propres respectivement, tout en respectant le fait que la densité du système soit la même indépendamment de λ . Dans la dérivation originale de l'équation KS (**Équation 58**), λ est égale à 0. Ainsi, le système est considéré idéal *i.e.* les électrons n'interagissent pas les uns avec les autres. Ainsi, la densité du système correspond à la densité du système sous l'effet d'un potentiel effectif v_{eff} ou v_s . Le cas où $\lambda=1$, correspond l'état réel du système avec un potentiel externe v_{ext} . En conséquence, l'énergie du système peut, dépendamment de λ , être écrite comme suit :

$$E_\lambda = \langle \psi_\lambda | \hat{H}_\lambda | \psi_\lambda \rangle = \int v_\lambda(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \langle \psi_\lambda | \hat{T} + \lambda \hat{V}_{ee} | \psi_\lambda \rangle. \quad (60)$$

La dérivation et l'intégration par rapport à λ de **l'équation (60)** ci-dessus résulteront la différence d'énergies du système réel de celui à des électrons non interactifs (E-Es). En effet, Es est la somme exacte des énergies potentielle et cinétique d'un système d'électrons non interactif avec une densité identique au système réel telle que :

$$E_s = T_s + v_s. \quad (61)$$

En appliquant le théorème de Hellmann-Feynman²² à **l'équation (61)**, on peut écrire l'énergie comme une fonctionnelle de la densité telle que :

$$E[\rho] = \int v_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \hat{T}_s + \int_0^1 \langle \psi_\lambda | V_{ee} | \psi_\lambda \rangle d\lambda. \quad (62)$$

Malgré que l'intégrale sur λ soit désormais non résolue, on peut y extraire l'interaction électronique classique (ou le potentiel Hartree) qui s'écrit tel que :

$$v_H[\rho] = \frac{1}{2} \iint d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|}. \quad (63)$$

On définit le reste de **l'équation (62)** en tant que l'énergie d'échange-corrélation telle que :

$$\int_0^1 \langle \psi_\lambda | V_{ee} | \psi_\lambda \rangle d\lambda = \frac{1}{2} \iint d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} + \mathbf{E}_{xc}[\rho]. \quad (64)$$

Le terme E_{xc} n'est plus celui défini dans la théorie HF. Ce terme contient désormais une portion de l'énergie cinétique exacte puisque, tel qu'on peut le constater dans **l'équation (62)**, l'énergie cinétique exprimée n'est que celle dérivant du système d'électrons indépendants ($\lambda=0$). L'énergie totale d'un système électronique dans le formalisme Kohn-Sham peut être exprimée désormais telle que :

$$E[\rho] = \int v_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \hat{T}_s + v_H[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (65)$$

Contrairement aux méthodes *ab initio*, aucune approximation n'a été utilisée jusqu'à ce point. La procédure pour résoudre cette équation (**Équation 65**) serait d'utiliser un ensemble d'orbitales moléculaires afin de trouver la densité électronique d'un système parfait (électrons non-interactifs) ayant la même densité que le système réel. Étant donné qu'il est possible de calculer l'énergie cinétique d'un système dont les électrons sont indépendants les uns des autres, la théorie de KS l'inclut dans son formalisme. Cette quantité énergétique peut être résolue exactement en faisant recours à la fonction d'onde du système parfait ($\lambda=0$) telle que :

$$T_s = \langle \Theta_S | T | \Theta_S \rangle = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \chi_i | \nabla^2 | \chi_i \rangle \quad (66)$$

dans laquelle χ_i représente les orbitales.

La fonction d'onde de l'état fondamental peut donc être représentée par un déterminant Slater que l'on considère désormais un déterminant Kohn-Sham dans lequel les orbitales Kohn Sham (KS) (représentées par φ_i) sont analogues à celles de **l'équation (27)**.

$$\Theta_S = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{x}_1) & \cdots & \varphi_N(\vec{x}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\vec{x}_N) & \cdots & \varphi_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix}, \quad (67)$$

Comme discuté auparavant, le seul inconnu dans **l'équation (65)** est la fonctionnelle E_{xc} . Une fois déterminée, l'énergie totale peut être minimisée par rapport à la densité donnant lieu à l'équation KS qui peut être résolue d'une façon autocohérente en variant les orbitales KS telle que :

$$\hat{f}^{KS} \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \text{ avec } i = 1, 2, \dots, N. \quad (68)$$

Où \hat{f}^{KS} représente l'opérateur Kohn Sham et est défini par

$$\hat{f}^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}) \quad (69)$$

$$\text{avec } V_{eff}(\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d^3r' + v_{xc}[\rho](\vec{r}), \quad (70)$$

dans lequel $v_{ext}(\vec{r})$ est le potentiel nucléaire externe. L'intégrale dans l'équation (70) est l'expression du potentiel de Hartree (ou le potentiel classique) et $v_{XC}[\rho]$ présente le potentiel d'échange-corrélation. Ce dernier s'exprime telle que :

$$v_{XC}[\rho](\vec{r}) = \frac{\delta E_{XC}[\rho](\vec{r})}{\delta \rho(\vec{r})}. \quad (71)$$

Ainsi les orbitales KS sont les solutions du système sous l'effet d'un potentiel effectif $V_{eff}(\vec{r})$ dont les électrons n'interagissent pas les uns avec les autres. Par conséquent, si on se réfère à λ (Équation 58) $V_{eff}(\vec{r})$ serait le potentiel qui une fois appliqué au système parfait où $\lambda=0$, résulterait la densité du système réel, où $\lambda=1$. Ainsi, l'énergie totale dans le formalisme KS s'écrit telle que :

$$E_s = \sum_{i=1}^N \epsilon_i = T_s + V_s = \sum_{i=1}^N \left\langle \varphi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \varphi_i \right\rangle + \int v_{eff}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (72)$$

dans lequel E_s , T_s et V_s sont respectivement l'énergie total, l'énergie cinétique et l'énergie potentielle du système dont les électrons sont non-interactifs. L'approche Kohn-Sham permet le calcul exact de la majeure partie de l'énergie cinétique, dérivée des électrons indépendants avec $T_s \leq T$. L'énergie cinétique restante et sa relation à l'énergie cinétique du système réel (T) sont compensées par le potentiel effectif $V_{eff}(\vec{r})$. La fonctionnelle de Hohenberg-Kohn, $F_{HK}[\rho]$, peut être désormais exprimée comme suit

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho], \quad (73)$$

dans lequel $T_s[\rho]$ correspond à l'énergie cinétique des électrons sans interaction, $J[\rho]$ est l'interaction de Coulomb et $E_{XC}[\rho]$ représente le terme d'énergie de corrélation et d'échange, qui s'écrit

$$E_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) = T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho]. \quad (74)$$

Le terme $E_{XC}[\rho]$ est essentiellement un terme générique pour décrire toutes les autres composantes inconnues telles que : $T_c[\rho]$ qui représente l'énergie cinétique résultant de la corrélation électronique et $E_{ncl}[\rho]$ qui est l'énergie des termes non classiques de l'énergie d'échange, de l'auto-interaction et de l'énergie potentielle de corrélation. Aucune solution

exacte à E_{xc} n'existe. Pour ce, les calculs de DFT précis dépendent de la façon dont E_{xc} est décrite par les fonctionnelles de densité d'échange-corrélation.

2.4.4 Les approximations aux fonctionnelles d'échange-corrélation

La popularité de la DFT et l'absence d'une procédure d'optimisation systématique pour améliorer l'approximation d'échange-corrélation ont abouti à un large éventail des fonctionnelles de densité. Néanmoins, une hiérarchie de ces fonctionnelles a été établie par Perdew qui est fréquemment représentée par l'échelle de Jacob de la DFT (**Figure 26**).²³

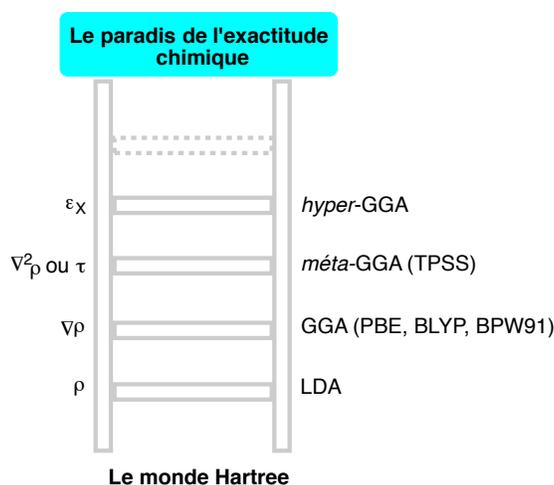


Figure 26. L'échelle de Jacob des énergies d'échange-corrélation des approximations des fonctionnelles de la densité

L'échelle a ses fondements dans le « monde Hartree », où l'énergie de corrélation-échange est nulle. De nouveaux ingrédients s'ajoutent à la forme de la fonctionnelle, tout en montant l'échelle. Ainsi, on part de la LDA passant par les fonctionnelles GGA..., jusqu'au « paradis » de la précision chimique.

2.4.4.1 Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation de la densité locale (LDA) est la première approximation connue en DFT. Elle représente la base pour la plupart des fonctionnelles d'échange-corrélation. En effet, la LDA traite le système d'électrons comme un gaz d'électrons uniforme GEU (connu aussi sous le nom du plasma à un seul fermion ou *jellium*) qui se déplacent dans un champ de

charges positives. La LDA permet de calculer E_{XC} à partir de la valeur de ρ à n'importe quelle position \vec{r} . Le terme E_{XC} est exprimé comme suit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) d\vec{r}. \quad (75)$$

Bien que l'approximation de GEU ne représente pas un véritable système chimique puisqu'elle ne tient pas compte de la variation de la densité électronique dans une molécule, elle est la seule fonctionnelle d'échange-corrélation qui est connue presque exactement.²⁴ Le terme ε_{XC} dans l'équation (75) correspond à l'énergie d'échange-corrélation d'un seul électron et il est composé d'une contribution d'échange et une contribution de corrélation telles que :

$$\varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) = \varepsilon_X(\rho(\vec{r})) + \varepsilon_C(\rho(\vec{r})). \quad (76)$$

Le terme d'énergie d'échange est connu et il est exprimé comme suit

$$\varepsilon_X^{LDA}(\vec{r}) = -\frac{3}{2} \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \int \rho(\vec{r})^{4/3} d^3r. \quad (77)$$

Aucune expression équivalente n'est disponible pour ε_C . Toutefois on peut le déterminer par des calculs numériques précis.^{24,25,26,27} Dans l'approximation LDA aucun paramètre n'est ajusté empiriquement. Il s'agit d'une approche exacte pour un système uniforme. De plus, c'est une bonne approximation pour des systèmes à variation lente de la densité. La LDA donne des meilleurs résultats que HF en termes des propriétés moléculaires, y compris les structures d'équilibre et les fréquences de vibration. Cependant, elle se révèle imprécise quant aux variations des énergies relatives telles que les énergies de liaisons et les barrières énergétiques pour les réactions chimiques, tout en étant toujours meilleure que l'approche HF.

2.4.4.2 Approximation de gradient généralisé (GGA)

Afin de prendre en considération l'hétérogénéité d'un système moléculaire, une catégorie améliorée de fonctionnelles a été développée à partir de la LDA en y incorporant son gradient ou la première dérivée de la densité électronique ($\nabla\rho(\vec{r})$). Ces fonctionnelles forment l'approximation de gradient généralisé GGA.⁴ La fonctionnelle de la densité d'échange-corrélation pour une GGA est donnée par :

$$E_{XC}^{GGA} = \int f(\rho_\alpha \rho_\beta \nabla\rho_\alpha \nabla\rho_\beta) d\vec{r} \quad (78)$$

avec ρ_α la densité des électrons de spin α et ρ_β la densité des électrons de spin β .

Un avantage des fonctionnelles GGA par rapport aux fonctionnelles LDA est l'incorporation du gradient de la densité électronique. Cette amélioration permettrait aux GGA de quantifier le changement local de la densité électronique. Comme avec les fonctionnelles LDA, le terme E_{XC}^{GGA} peut être subdivisé en termes d'échange et de corrélation tels que :

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA}, \quad (79)$$

où les deux termes doivent être déterminés individuellement.

Dans la théorie HF, l'auto-interaction découlant de

$$\frac{1}{2} \iint d^3r d^3r' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} \quad (80)$$

est compensée par l'échange monoélectronique. Toutefois, le développement séparé de termes d'échange et corrélation en DFT ne garantit pas cette compensation. Le terme d'échange d'une fonctionnelle GGA est égal à celui développé pour la LDA avec un terme de correction connu sous le nom de « facteur d'amélioration » $g_{x,\sigma}^{GGA}$ tel que l'indique **l'équation (81)**.

$$E_X^{GGA} = \sum_{\sigma}^{\alpha,\beta} \int e_{x,\sigma}^{LDA} g_{x,\sigma}^{GGA} dr \quad (81)$$

où le terme $g_{x,\sigma}^{GGA}$ est le facteur de correction tenant compte de l'hétérogénéité du système. Un des premiers groupes de recherche à utiliser le gradient de la densité pour améliorer l'approximation LDA est le groupe de Herman.²⁸ Il a exprimé le deuxième terme de **l'équation (81)** tel que :

$$g_{x,\sigma}^{GGA} = 1 + c_x x_{\sigma}^2 \quad (82)$$

dans laquelle x_{σ} est la densité réduite du gradient exprimée telle que :

$$x_{\sigma} = \frac{|\nabla\rho_{\sigma}|}{\rho_{\sigma}^{4/3}}. \quad (83)$$

À noter que, x_{σ} peut être substitué par s_{σ} . Ce dernier est le gradient de la densité réduit adimensionnel pour le spin σ , exprimé pour toutes les fonctionnelles GGA tel que :

$$s_{\sigma} = \frac{|\nabla\rho_{\sigma}|}{2(6\pi^2)^{1/3} \rho_{\sigma}^{4/3}}. \quad (84)$$

Malgré les améliorations considérables des énergies d'atomisation en utilisant cette approche, le potentiel de la fonction d'échange divergeait asymptotiquement et devait être tronqué à des valeurs élevées du gradient.²⁹ Plusieurs modifications ont été suggérées pour éviter cette

divergence asymptotique. Nous mentionnons celle introduite par Becke en 1986 ayant la forme

$$g_x^{BP86}(s) = 1 + \frac{\beta c_2 (c_1 s)^2}{1 + \gamma (c_1 s)^2} \quad (85)$$

dans laquelle tous les coefficients sont empiriques.³⁰

De même, Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) ont construit une fonctionnelle d'échange assez simple en imposant des contraintes énergétiques.³¹ Le facteur d'amélioration de la fonctionnelle d'échange PBE est similaire à celui de BP86 tel que :

$$g_x^{PBE}(s) = 1 + \frac{\mu s^2}{1 + \mu s^2 / \kappa} \quad (86)$$

dans laquelle $\kappa = 0,804$ est un paramètre non-empirique qui satisfait la limite Lieb-Oxford³² et $\mu = 0,221951$ assure que le terme de gradient de second ordre pour l'échange annule celui de la corrélation. Les fonctionnelles GGA les plus populaires sont B88,³³ PW91,³⁴ PBE,³¹ revPBE³⁵ et PBEsol.³⁶ Quant aux fonctionnelles GGA de corrélation, nous pouvons énumérer P86,³⁷ LYP,³⁸ PW91,³⁴ PBE,³¹ et PBEsol.³⁶ Chaque fonctionnelles d'échange et de corrélation peuvent être combinées pour donner une fonctionnelle GGA échange-corrélation; ainsi, la fonctionnelle développée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE (échange) combinée à PBE (corrélation)) est la plus populaire.^{31,39} Alors que certaines fonctionnelles GGA sont construites en introduisant des paramètres empiriques ajustés aux données expérimentales, la fonctionnelle d'échange-corrélation PBE permet d'inclure la correction du gradient de la densité sans recours à des paramètres expérimentaux. Ainsi, elle est valable pour une large gamme de systèmes.

2.4.4.3 Méta GGA (mGGA)

La prochaine étape logique, pour améliorer les fonctionnelles GGA existantes, serait d'ajouter une dérivée d'ordre supérieur de la densité électronique. La dérivée seconde de la densité électronique donne lieu au Laplacien de la densité ($\nabla^2 \rho$) dans laquelle l'énergie cinétique de la densité définie telle que :

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_i^{occupée} |\nabla \chi_{i,\sigma}|^2, \quad (87)$$

dans laquelle χ_i représente les orbitales Kohn Sham occupées. Bien que le Laplacien mesure la variation locale de la densité électronique autour d'un point défini, il s'agit d'un terme assez difficile à déterminer d'une manière numérique. D'un autre côté, la densité de l'énergie cinétique correspondante (τ_σ) dépend du Laplacien de la densité électronique⁴⁰ puisque :

$$\tau_\sigma = \frac{\nabla^2 \rho_\sigma}{2} - \sum_{i=1}^{n_\sigma} \chi_{i,\sigma}^*(r) \nabla^2 \chi_{i,\sigma}(r). \quad (88)$$

Étant donné qu'elle est plus facile à calculer, la densité d'énergie cinétique τ_σ est plus fréquemment utilisée. Comme pour les fonctionnelles GGA, les fonctionnelles d'échange pour les $mGGA$ peuvent être écrites en tant que l'échange de LDA auquel on rajoute un terme de correction ou un facteur d'amélioration $g_{x,\sigma}^{mGGA}$ comme dans

$$E_X^{GGA} = \sum_{\sigma}^{\alpha,\beta} \int e_{x,\sigma}^{LDA} g_{x,\sigma}^{mGGA} dr. \quad (89)$$

$g_{x,\sigma}^{mGGA}$ tient compte de l'hétérogénéité du système en s'exprimant en tant qu'une série bidimensionnelle (tenant compte de la densité et de l'énergie cinétique de la densité) telle que :

$$g_{x,\sigma}^{mGGA}(w_\sigma, u_\sigma) = \sum_{j=0}^N c_{x,ij} w_\sigma^i u_\sigma^j, \quad (90)$$

dans laquelle w_σ est une mesure réduite adimensionnelle de l'énergie cinétique de la densité définie comme suit :

$$w_\sigma = \frac{t_\sigma - 1}{t_\sigma + 1}. \quad (91)$$

Dans l'équation (91) t_σ qui est l'énergie cinétique de la densité réduite adimensionnelle définie de $[0, \infty[$ et exprimée telle que :⁴¹

$$t_\sigma = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{2/3} \frac{\rho_\sigma^{5/3}}{\tau_\sigma}. \quad (92)$$

Parmi les $mGGA$ semi-empiriques, nous trouverons celles paramétrisées par Truhlar et *al.*, telles que : M06-L,⁴² M11-L⁴³ et MN15-L.⁴⁴ Parmi les fonctionnelles $mGGA$ non empiriques, nous pouvons nommer celles développées par Perdew et *al.* telles que : PKZB,⁴⁵ TPSS,⁴⁶ revTPSS⁴⁷ et plus récemment SCAN.⁴⁸ À titre d'exemple, le facteur d'amélioration de l'approximation TPSS⁴⁶ s'écrit comme suit :

$$g_x^{TPSS} = 1 + \frac{\chi}{1 + \chi/\kappa} \quad (93)$$

dans laquelle $\chi = \chi(\rho, \nabla\rho, \tau)$ est une nouvelle variable remplaçant μs^2 de PBE³¹ (**Équation 86**). L'inclusion de la dérivée supplémentaire pourrait, en théorie, apporter une amélioration par rapport aux fonctionnels GGA, car le terme de la densité d'énergie cinétique fournit une information plus semi-locale que le gradient de la densité électronique seul. Toutefois, les fonctionnelles *m*GGA ont trois limitations importantes, soit, l'erreur due à l'auto-interaction, la corrélation dynamique à longue portée (dispersion) et la corrélation forte. Malheureusement, l'émergence et le succès des fonctionnelles de la densité GGA hybrides en même temps que les fonctionnelles *m*GGA a intercepté l'évolution ces dernières.

2.4.4.4 Les fonctionnelles hybrides

Le développement des approximations GGA a principalement permis de réduire l'erreur sur l'énergie d'atomisation de molécules impliquant des liens simples. Toutefois, les énergies d'atomisation de molécules ayant des liens multiples restent surestimées. Ainsi, d'autres améliorations s'imposaient, particulièrement une approximation à l'énergie d'échange exacte.⁴⁹ Étant donné que l'énergie d'échange contribue plus que l'énergie de la corrélation à l'énergie totale d'un système. Ainsi, il faut développer une expression plus précise du terme d'énergie d'échange afin d'améliorer davantage la fonctionnelle d'échange-corrélation. On pourrait remplacer le terme d'échange par le terme d'échange exact découlant de HF, en lui combinant un facteur de corrélation locale. Ce dernier doit donc s'annuler dans le cas d'un seul électron (comme dans la fonctionnelle de corrélation LYP³⁸) de telle façon que

$$E_{XC} = E_X^{exact} + E_C^{KS}. \quad (94)$$

La fonctionnelle incorporant l'échange-corrélation telle qu'exprimée dans **l'équation (94)** a entraîné des erreurs non-négligeables en comparaison avec les données expérimentales. Cela peut être attribué à l'absence de la compensation entre les termes d'échange délocalisé et de corrélation localisée. Cette approche, se basant sur la combinaison de l'échange exact à la corrélation locale, est connue désormais sous le nom des fonctionnelles GGA hybrides GH ou encore les fonctionnelles de méthodes de la connexion adiabatique (ACM).⁴ Le terme d'échange exact, dans **l'équation (94)**, peut être amélioré par une contribution pondérée de l'énergie d'échange dérivée de la théorie de HF telle que :

$$E_{XC}^{GH} = c_x E_X^{HF} + (1 - c_x) E_X^{DFT} + E_C^{DFT}. \quad (95)$$

Ces fonctionnelles sont connues pour être plus précises que les fonctionnelles LDA et GGA pures. Elles sont des fonctionnelles très populaires en DFT. La fonctionnelle hybride semi-empirique la plus populaire est la fonctionnelle B3LYP combinant l'énergie d'échange développée par Becke avec la fonctionnelle d'énergie de corrélation développée par Lee, Yang et Parr.⁵⁰ Cette fonctionnelle est exprimée comme suit

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + aE_X^{exact} + bE_X^{B88} + c\Delta E_C^{LYP}. \quad (96)$$

Dans cette expression, a , b et c sont des paramètres semi-empiriques, où a détermine la contribution de l'échange exact, tandis que b et c contrôlent les contributions de corrections de gradient d'échange et de corrélation à l'approximation de densité locale. Les paramètres semi-empiriques ($a = 0,20$, $b = 0,72$ et $c = 0,81$) ont été déterminés par la corrélation avec des données expérimentales issues des énergies d'atomisation et d'ionisation, des affinités protoniques et des énergies atomiques totales.⁵¹

La fonctionnelle hybride non-empirique la plus populaire est PBE0⁵² dont la forme est

$$E_{XC}^{PBE0} = E_X^{PBE} + \frac{1}{4}(E_{XC}^{HF} + E_{XC}^{PBE}). \quad (97)$$

Une alternative à la PBE0 est la revPBE0 où la fonctionnelle d'échange de PBE est remplacée par celle de revPBE. La fonctionnelle hybride PBE0 est connue pour donner de bons résultats⁵³ pour le calcul des énergies d'excitation,⁵⁴ des moments dipolaires et des polarisabilité.⁵⁵

2.5 La dispersion

Une des faiblesses des fonctionnelles d'échange-corrélation locales et hybrides est le traitement de la dispersion (la corrélation dynamique à longue portée). Plusieurs tentatives ont été faites pour décrire les interactions non covalentes par DFT.⁵⁶ L'approche la plus populaire est la méthode DFT-D développée par Grimme et *al.*^{57,58,59,60} Cette approche consiste à introduire la dispersion sous la forme d'une correction semi-empirique à la fonctionnelle d'échange-corrélation telle que :

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp}. \quad (98)$$

Trois générations de facteurs de dispersion ont été développées par Grimme soit : les générations D1,⁵⁷ D2⁵⁸ consécutivement et plus récemment la génération D3.⁵⁹ Ces facteurs de dispersion ont la forme générale

$$E_{disp} = - \sum_{A<B} \sum_{n=6,8,\dots} s_n \frac{C_n^{AB}}{R_{AB}^n} f_{damp,n}(R_{AB}). \quad (99)$$

s_n est le facteur d'ajustement dépendant de la fonctionnelle, R_{AB} est la distance interatomique⁵⁸ et C_n^{AB} est le coefficient de la dispersion provenant des calculs du potentiel d'ionisation et de polarisabilités par PBE0.⁶¹ La fonction 'damping' $f_{damp,n}$ contrôle le comportement de la correction de la dispersion à courte portée afin d'éviter de calculer les électrons deux fois. En général, l'addition de la correction de la dispersion à une fonctionnelle donnée devrait donner de meilleurs résultats, particulièrement dans le cas des fonctionnelles dont les interactions de faibles énergies sont négligées. Néanmoins, il faut être vigilant en utilisant la DFT-D avec des fonctionnelles tenants déjà compte de la dispersion ou celles ayant tendance à surestimer les énergies de liaisons.

2.6 Base de calcul

Un ensemble de fonctions de base couramment appelé une base de calcul est nécessaire pour résoudre les équations HF ou KS. En effet, les orbitales des équations de HF et de KS (**Équations 32 & 71**) peuvent être écrites sous la forme d'une combinaison linéaire de fonctions mathématiques appelée base de calcul telle que :⁴

$$\chi_i = \sum_{\mu}^K C_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (100)$$

dans lesquelles ϕ_{μ} sont les fonctions de base. Ces dernières peuvent être considérées comme des orbitales monoélectroniques d'hydrogène. Toutefois, à cause de la complexité de la description mathématique de ces orbitales, elles se révèlent gourmandes quant aux ressources de calcul. Les orbitales de type Slater (STO) exprimées dans **l'équation (104)** ressemblent à des orbitales d'hydrogènes et sont donc une bonne approximation à la fonction d'onde atomique, avec N correspond au facteur de normalisation, n , l et m sont des nombres quantiques, ζ est l'expansion spatiale de l'orbitale et Y est la fonction qui décrit la forme angulaire de l'orbitale.

$$\phi_{\mu}^{STO} = N r^{n-1} \exp[-\zeta r] Y_{lm}(\Theta, \phi). \quad (101)$$

Les intégrales à deux électrons correspondant à la contribution de Coulomb, sont très coûteuses à calculer en utilisant des orbitales STO, car elles doivent être résolues numériquement. Pour ce, les orbitales de type gaussien (GTO) viennent les remplacer.

2.6.1 Base de calcul gaussienne

Les GTO sont les fonctions mathématiques les plus fréquemment utilisées en tant qu'une base de calcul. Elles s'écrivent telles que :

$$\phi_{\mu}^{GTO} = Nx^l y^m z^n \exp[-\alpha r^2], \quad (102)$$

dans lesquelles x , y et z sont les coordonnées cartésiennes et r est la distance radiale par rapport au centre atomique. Il est désormais possible de résoudre analytiquement les intégrales à deux électrons problématiques avec les orbitales STO.⁶² Cet avantage contribue à la popularité de ces bases de calcul (GTO) plus faciles à utiliser d'un point de vue computationnel. Néanmoins, une seule orbitale GTO est inappropriée pour décrire la densité électronique proche du noyau ($r = 0$). De plus, une GTO décroît exponentiellement à des distances supérieures à r . Le recours à une combinaison linéaire de n GTO primitifs (où n est habituellement égal à 3 ou 6) règle ces imprécisions en donnant lieu à une fonction gaussienne contractée (CGF, **équation 103**).

$$\phi_{\mu}^{CGF} = \sum_a^A d_{a\mu} \eta_a^{GTO} \quad (103)$$

Ainsi, une CGF, appelée aussi une fonction de base simple, reproduit une seule fonction STO tout en réduisant le nombre de fonctions à calculer.

2.6.2 Base minimale de calcul

Une base minimale est en effet la forme la plus simple d'une base de calcul. Dans la base minimale, chaque fonction de base simple est une fonction contractée qui décrit une orbitale atomique. Un exemple d'un ensemble de bases minimales populaire est STO-3G où trois fonctions GTO sont contractées pour donner une seule CGF. Ce type de base de calcul est connu être inflexible *i.e.* les orbitales restent invariables après la contraction initiale de GTO. Ceci est approprié pour les orbitales qui ne varient quasiment pas au cours d'une réaction chimique, comme les orbitales décrivant les électrons du cœur. Quant aux orbitales de valence, impliquées dans les liaisons chimiques, elles changent au fur et à mesure que la

réaction évolue. Ces dernières devraient donc bénéficier d'une description plus flexible en termes de fonctions de base.

2.6.3 Base de calcul gaussienne à valence séparée

Les bases à valence séparée améliorent la description des orbitales de valence. Elles utilisent deux ou trois fonctions de plus pour décrire chaque orbitale de valence (bases à valence double ou triple zeta respectivement), alors que les électrons de cœur sont encore traités par une seule GTO contractée. Un exemple de ces bases est la base à valence double zeta 6-31G, développée par Pople et *al.*⁶³ Dans cet ensemble de bases, six GTO sont contractées pour donner une seule CGF tandis que les orbitales de valence sont décrites en utilisant deux CGF, contractées à partir de trois et une GTO respectivement.⁶⁴ On peut améliorer davantage la précision de bases à valence séparée en y rajoutant des fonctions de polarisation ou de diffusion.⁶⁵

2.6.4 Base de calcul avec des fonctions de polarisation

Les fonctions de polarisation décrivent les orbitales de valence ayant un moment angulaire élevé telles que les orbitales *p* qu'on rajoute à l'hydrogène et les orbitales *d* qu'on applique aux atomes plus lourds (inclusivement les éléments de la deuxième rangée). L'addition de fonctions de polarisation avec un moment cinétique supérieur permet une distribution anisotrope d'électrons, ce qui donne une meilleure description des recouvrements orbitaux et des liaisons interatomiques d'une manière générale.

2.6.5 Base de calcul avec des fonctions de diffusion

Le but de l'addition de fonctions de diffusion à une base de calcul est de mieux décrire la variation de la densité électronique quand l'électron est loin du noyau. Ceci est particulièrement important pour les anions, les radicaux et les atomes très électronégatifs,⁶⁶ puisque les électrons de ces espèces sont généralement localisés dans des orbitales plus diffuses. Les fonctions de diffusion, qu'on désigne par un signe '+' sont des fonctions de la base de calcul avec un plus petit exponentiel permettant une extinction moins rapide de la fonction. Pour cela, il suffit d'ajouter à l'orbitale considérée une orbitale de même type mais de *n* (nombre quantique principal) plus grand. Les fonctions de diffusion sont généralement

importantes pour calculer la polarisabilité, les affinités électroniques et les interactions non covalentes des molécules.^{67,68,69}

2.7 Pseudopotentiel

Le concept de pseudopotentiel a été introduit par Fermi⁷⁰ et Hellman⁷¹ où à leur époque, on parlait de pseudopotentiel empirique. Ce concept se base sur le fait que la liaison chimique (comme d'autres propriétés chimiques et/ou physiques) est typiquement associée aux électrons de valence, puisque les électrons de cœur sont considérés inertes lors d'une réaction. Pourtant le calcul de chaque orbitale du cœur est coûteux. Les électrons de cœur peuvent, donc, être remplacés par un potentiel effectif, appelé potentiel de cœur effectif (ECP) ou pseudopotentiel. Ainsi, les électrons de valence seront décrits par des fonctions de base optimisées spécifiquement pour l'ECP particulier. De nos jours, les pseudopotentiels *ab initio* permettent de réduire considérablement les temps de calcul. Outre l'épargne de temps de calcul, les ECP se révèlent importants lors de calcul des atomes lourds (éléments de la troisième rangée et au-delà). A titre d'exemple, l'utilisation d'un pseudopotentiel s'impose dans le cas des métaux de transition où uniquement les électrons dans les orbitales $(n-1)(s, p, d \text{ etc.})$ (n)s sont calculés explicitement. En effet, les effets relativistes sont importants pour ces atomes, car les vitesses des électrons de cœur peuvent s'approcher de la vitesse de la lumière. Cela peut avoir une influence sur certaines propriétés des systèmes étudiés incluant des atomes lourds telles que leurs géométries et énergies. Alors que les bases de calcul usuelles ne tiennent pas compte des effets relativistes, les ECP peuvent incorporer ces effets d'une façon implicite.

2.8 Modèle de solvant

Comme toutes les réactions d'amination, reportées dans cette thèse, se produisent dans un solvant et non à l'état gazeux, l'utilisation d'un modèle de solvant s'impose. Un modèle de solvant est une méthode computationnelle qui décrit le comportement des espèces solvatées en y introduisant explicitement ou implicitement des molécules de solvant. Dans un modèle de solvant explicite, plusieurs molécules de solvant viennent entourer le soluté, ce qui alourdit le

calcul. Dans le modèle du solvant implicite, on simule l'effet d'un continuum de solvant encapsulant le soluté.⁷² Ce dernier est le modèle le plus populaire grâce à son efficacité, d'un point de vue computationnel.

La simulation implicite du solvant résulte en l'induction d'un moment dipolaire par le soluté, ce qui altérerait l'orientation des molécules de solvant qui l'entourent. Le solvant sera polarisé suite à ces réorientations, résultant ainsi en un champ électrique ou un champ réactionnel. Ce champ déformera la fonction d'onde du soluté, en la modifiant par rapport à celle du soluté à l'état gaz.⁷² L'interaction entre le soluté et le continuum de solvant qui l'encapsule est représentée par l'énergie potentielle de l'interaction électrostatique \hat{V}_{int} , qui sera rajoutée à l'hamiltonien de **l'équation (16)** telle que :

$$\hat{H}_{sol} = \hat{H} + \hat{V}_{int}. \quad (104)$$

Ainsi, introduire implicitement le solvant se traduit par introduire une perturbation à l'hamiltonien du soluté à la phase gaz. L'énergie de solvation peut être calculée comme suit

$$G_{sol} = G_{elec} + G_{dr} + G_{cav} + G_{rep} + G_{therm.}, \quad (105)$$

dans laquelle G_{elec} correspond à l'énergie libre de Gibbs due à l'interaction électrostatique et traite la polarisation du soluté et du solvant, G_{dr} est l'énergie libre due à la variation des interactions de dispersion, G_{cav} est l'énergie libre de Gibbs due à la formation de la cavité du soluté dans le solvant (le coût énergétique pour former une cavité dans le solvant), G_{rep} estime l'énergie de la répulsion solvant-soluté et $G_{therm.}$ traite les fluctuations thermiques au niveau du solvant. Pour introduire un solvant *via* le modèle implicite du solvant, il est indispensable de définir sa polarisabilité (sa constante diélectrique). Le modèle du solvant le plus populaire est le modèle de continuum polarisable (PCM).⁷³ Un autre modèle fréquemment utilisé est le modèle de solvation basé sur la densité (SMD) qui est analogue au PCM à l'exception de la paramétrisation du rayon définissant la cavité du solvant.⁷⁴ Ces méthodes ont été paramétrées pour fournir des énergies libres de solvation ($\Delta G_{solv.}$), qui peuvent être ajoutées aux énergies libres en phase gazeuse (G_{gaz}), pour obtenir l'énergie libre correspondante en solution (G_s) telle que :⁷⁵

$$G_{sol} = G_{gaz} + \Delta G_{solv.} + RT \ln \left(\frac{RT}{P} \right). \quad (106)$$

Le dernier terme de cette égalité (**Équation (106)**) convertie la phase gazeuse standard (1 atm) à la phase-solution standard (1 mol.L⁻¹). La différence entre les deux phases standard est une constante de 1,89 mol.L⁻¹ calculée comme suit :⁷⁶

$$\Delta G_{atm \rightarrow mol.L^{-1}} = RT \ln(24,46), \quad (107)$$

où 24,46 est le volume molaire (V_m) à conditions ambiantes.

2.9 Bibliographie

1. Schrödinger, E. *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049–70.
2. Resnick, R.; Eisberg, R. (1985).; *Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei and Particles* (second edition). John Wiley & Sons.
3. Shankar, R. (1994).; *Principles of Quantum Mechanics* (second edition). New York : Plenum.
4. Seminario. J. m.; Politzer. P. (1995).; *Modern density functional theory: A tool for chemistry* (Volume 2). New York : Elsevier.
5. Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Annalen der Physik* **1927**, *389*, 457–84.
6. Pauli, W. *Z. Phys* **1925**, *31*, 765–83.
7. Goldstein, H. (1980).; *Classical Mechanics* (second edition). Massachusetts : Addison-Wesley.
8. Szabo.A.; Ostlund. N.S. (1996).; *Modern quantum chemistry (First edition)*. New york : Dover publications.
9. Slater, J.; Verma, H. *Phys. Rev.* **1929**, *34*, 1293–322.
10. Byron, F. W.; Joachain, C. J. *Phys. Rev.* **1966**, *146*, 1-8.
11. Bartlett, R. J.; Purvis, G. D. *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, *14*, 561-81.
12. Kowalski, K.; Piecuch, P. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *344*, 165-75.
13. Ghose, K. B.; Piecuch, P.; Adamowicz, L. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 9331-46.
14. Woolfson, M. M. *Phys. Scr.* **2018**, *93*, 032501-34.
15. Guzzinati, G.; Altantzis, T.; Batuk, M.; De Backer, A.; Lumbeeck, G.; Samaee, V.; Batuk, D.; Idrissi, H.; Hadermann, J.; Van Aert, S.; Schryvers, D.; Verbeeck, J.; Bals, S. *Materials* **2018**, *11*, 1-23.
16. Voigtlander, B.; Cherepanov, V.; Korte, S.; Leis, A.; Cuma, D.; Just, S.; Lupke, F. *Rev. Sci. Instrum.* **2018**, *89*, 101101-23.
17. Maver, U.; Velnar, T.; Gaberšček, M.; Planinšek, O.; Finšgar, M. *Tr. Ana. Chem.* **2016**, *80*, 96-111.
18. Boyd, R. J.; Coulson, C. A. *J. Phys. B* **1974**, *7*, 1805-16.
19. Buijse, M. A.; Baerends, E. J. (1996).; *Density Functional Theory of Molecules, Clusters, and Solids. Understanding Chemical Reactivity: Fermi Holes and Coulomb Holes* (p. 1-46). Dordrecht : Springer.
20. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864-71.

21. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133-8.
22. (a) Güttinger, P. Z. *Phys.* **1932**, *73*, 169-84; (b) Feynman, R. P. *Phys. Rev.* **1939**, *56*, 340-3.
23. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 62201.
24. Ceperley, D. M.; Alder, B. J. *Phys. Rev. Lett.* **1980**, *45*, 566-9.
25. Ceperley, D. *Phys. Rev. B* **1978**, *18*, 3126-38.
26. Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B* **1981**, *23*, 5048-79.
27. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-11.
28. (a) Herman, F.; Van Dyke, J. P.; Ortenburger, I. B. *Phys. Rev. Lett.* **1969**, *22*, 807-11; (b) Herman, F.; Ortenburger, I. B.; Van Dyke, J. P. *Inter. J. Quan. Chem.* **2009**, *4*, 827-46.
29. Schwarz, K. *Chem. Phys.* **1975**, *7*, 94-9.
30. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 4524-9.
31. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-8.
32. Lieb, E. H.; Oxford, S. *Inter. J. Quant. Chem.* **1981**, *19*, 427-39.
33. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-100.
34. Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671-87.
35. Zhang, Y.; Yang, W. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 890.
36. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E.; Constantin, L. A.; Zhou, X.; Burke, K. *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 136406-9.
37. Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 8822-4.
38. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-9.
39. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M. *Mol. Phys.* **2017**, *115*, 2315-72.
40. Perdew, J. P.; Constantin, L. A. *Phys. Rev. B* **2007**, *75*, 155109-18.
41. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 4020-6.
42. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101-19.
43. Peverati, R.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *3*, 117-24.
44. Yu, H. S.; He, X.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2016**, *12*, 1280-93.
45. Perdew, J. P.; Kurth, S.; Zupan, A.; Blaha, P. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82*, 2544-7.
46. Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401-4.
47. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A.; Sun, J. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *103*, 026403-7.
48. Sun, J.; Ruzsinszky, A.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. Lett.* **2015**, *115*, 036402-7.
49. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-52.
50. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-7.
51. Les trois paramètres définissant B3LYP ont été pris sans modification de l'ajustement original de Becke de la fonctionnelle analogue B3PW91.
52. Adamo, C.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889-99.
53. Elliott, P.; Lee, D.; Cangi, A.; Burke, K. *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 256406-4.
54. Carlo Adamo; Gustavo E. Scuseria; Vincenzo Baron. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889-99.
55. Adamo, C.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Barone, V. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *307*, 265-71.

56. Klimes, J.; Michaelides, A. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901-12.
57. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463-73.
58. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787-99.
59. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-19.
60. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-65.
61. Paier, J.; Hirschl, R.; Marsman, M.; Kresse, G. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 234102-13.
62. Jensen, F. (2007).; *Introduction to Computational Chemistry* (Second edition). West Sussex, England : John Wiley & Sons Ltd.
63. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-61.
64. Hill, J. G. *Intern. J. Quant. Chem.* **2013**, *113*, 21-34.
65. Nagy, B.; Jensen, F. (2017).; *Reviews in Computational Chemistry, Basis Sets in Quantum Chemistry* (Volume 30, p93-149). John Wiley & Sons, Inc.
66. Bauza, A.; Quinero, D.; Deya, P. M.; Frontera, A. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 2651-5.
67. Papajak, E.; Leverentz, H. R.; Zheng, J.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2009**, *5*, 1197-202.
68. Papajak, E.; Zheng, J.; Xu, X.; Leverentz, H. R.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2011**, *7*, 3027-34.
69. Papajak, E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2010**, *6*, 597-601.
70. Fermi, E. *Nuo. Cim.* **1934**, *11*, 157-66.
71. Hellmann, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 61.
72. Levine, I. N. (2013).; *Quantum Chemistry*. Prentice Hall : International Edition.
73. Mennucci, B.; Cammi, R. (2007).; *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*. John Wiley & Sons, Ltd
74. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-96.
75. Ho, J.; Klamt, A.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 13442-4.
76. Skyner, R. E.; McDonagh, J. L.; Groom, C. R.; van Mourik, T.; Mitchell, J. B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 6174-91.

Chapitre 3

Choix et validation du modèle de calcul

Une fois armés des fondamentaux des différentes méthodes théoriques disponibles, nous détaillerons dans ce chapitre le choix et la validation d'une méthodologie de computation viable qui équilibre l'exactitude et le coût du calcul. Au début, nous allons explorer les différentes fonctionnelles d'échange-corrélation disponibles afin de choisir celle qui permet de reproduire les paramètres expérimentaux des réactions d'amination sujet de cette thèse. Par la suite, une discussion du paramétrage et de l'étalonnage du modèle de calcul choisi sera présentée. Enfin, nous présenterons les applications préliminaires qui ont permis la validation du modèle théorique choisi.

3.1 Choix d'un modèle théorique

En chimie, un modèle théorique est un biais pour simuler un système moléculaire,¹ en se basant sur une des méthodes théoriques décrites dans le chapitre précédent. La notation utilisée pour définir un modèle théorique est la suivante : méthode de calcul/base de calcul. La notation modèle 2//modèle 1, où la base de calcul du deuxième modèle est généralement plus large, désigne un calcul où la géométrie a été optimisée par le premier modèle, sur laquelle on a effectué un calcul d'énergie supplémentaire (*via* le modèle 2). Le modèle d'optimisation (modèle 1) permet de localiser les structures minimales et les états de transitions pertinents, généralement avec des temps de calcul raisonnables. Le recours au deuxième modèle permet d'apporter plus de précision aux données thermodynamiques calculées. Le critère de choix principal d'un modèle computationnel est la reproduction « juste » des résultats expérimentaux en utilisant des ressources de calcul raisonnables.

3.1.1 Sélection d'une méthode théorique

Compte tenu de leurs coûts de calcul et précision très élevés, les méthodes post-HF telles que CC et CI sont généralement utilisées comme des méthodes références. En effet,

elles servent à juger la qualité d'un modèle théorique plutôt qu'être des méthodes de calcul pour étudier un système donné. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des études mécanistiques dont les systèmes à étudier sont assez larges (tel que notre cas). Ainsi, il était évident dès le début qu'il fallait travailler avec la théorie des fonctionnelles de la densité (DFT).

En termes d'énergie, une précision de l'ordre de $2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$,² est généralement acceptée. Nous avons suivi l'ordre de classes des fonctionnelles tel que décrit par Perdew, lors du choix de la méthode théorique convenable à nos calculs (**Figure 26**).

3.1.1.1 Sélection d'une fonctionnelle

Afin de sélectionner une fonctionnelle de la densité appropriée pour un système étudié, une compréhension des attributs et des limitations de ces fonctionnelles pour le système est requise. Comme le sujet de cette thèse est centré sur l'étude des réactions d'amination catalysées par les dimères de rhodium, une fonctionnelle de la densité est nécessaire. Cette dernière doit assurer la récupération précise de la thermochimie ainsi que la modélisation correcte des intermédiaires impliqués dans le mécanisme réactionnel des réactions d'amination.

3.1.1.1.i Calcul de données expérimentales

Comme il est indiqué dans le **Schéma 12** (chapitre 1) toutes les réactions d'amination partagent le même précurseur de nitrènes, les *N*-métyloxy carbamates.^{3,4,5,6} Tout d'abord les caractéristiques IR et RMN ¹³C du *N*-métyloxy carbamate **57** ont été étudiées avec la méthode HF ainsi que les différentes fonctionnelles d'échange-corrélation de la densité, pour les comparer avec les résultats expérimentaux (**Tableau 1**). En ce qui concerne le calcul des fréquences de vibration, nous sommes bien conscients que les fréquences calculées sont harmoniques ce qui entraînerait, dans tous les cas, une erreur par rapport aux fréquences expérimentales anharmoniques. Notre objectif est de trouver la méthode de calcul ayant la marge d'erreur la plus petite pour ce type de calcul.

Tout en ayant le même coût de calcul, la méthode HF et la fonctionnelle hybride B3PW91 sous-estiment les déplacements chimiques et surestiment les fréquences de vibration des fonctions portées par **57** (entrées 1 et 10, **Tableau 1**). D'ailleurs toutes les fonctionnelles

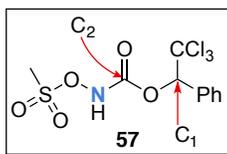
d'échange-corrélation hybrides semblent incapables de reproduire correctement ces données expérimentales. Pour ce type de fonctionnelles, la marge d'erreur la plus notable est obtenue avec la B3PW91 (entrée 10, **Tableau 1**) alors qu'une bonne estimation de la fréquence du lien C-O ou encore du déplacement chimique du carbone de la fonction carbonyle sont obtenus avec la M06 (entrée 8, **Tableau 1**), toutefois avec un temps de calcul deux fois plus long même avec une base de calcul plus petite. La fonctionnelle TPSS (*mGAA*) donne des déplacements chimiques du carbone de 10-15 ppm plus petits avec une surestimation de l'ordre de 100 cm^{-1} de la vibration du lien carbonyle de la fonction carbamate (entrée 7, **Tableau 1**). Un comportement similaire est observé avec la fonctionnelle LDA (entrée 2, **Tableau 1**). Seules, les fonctionnelles GGA s'avèrent être efficaces pour une description correcte de ces données expérimentales,^{3,4,5,6} particulièrement les fonctionnelles PBE et BPW91 (entrées 4-5, **Tableau 1**).

3.1.1.1.ii Optimisation de géométries

La description de la géométrie du dimère de rhodium carboxylate $\text{Rh}_2(\text{CO}_2\text{H})_4$ **43** est similaire selon toutes les méthodes de calcul (**Tableau 2**). En absence de diffraction des rayons-X de ce catalyseur hypothétique, nous nous intéressons particulièrement à avoir une bonne description du lien Rh-Rh à forte corrélation.⁷

Les fonctionnelles PBE et BPW91 décrivent les paramètres géométriques du catalyseur **43** d'une façon similaire (entrée 4 vs. entrée 10, **Tableau 2**). À l'exception de la fonctionnelle B3LYP, toutes les autres fonctionnelles décrivent différemment le lien métal-métal. La fonctionnelle *mGGA* (TPSS, entrée 5, **Tableau 2**) comme les fonctionnelles hybrides (B3PW91 et PBE0, entrées 8-9, **Tableau 2**) décrivent une liaison Rh-Rh plus courte que celle décrite par PBE et BPW91 (entrée 4 vs. entrée 10, **Tableau 2**). Alors que la fonctionnelle GGA (BLYP, entrée 3, **Tableau 2**) décrit une liaison métallique sensiblement plus longue de $0,02 \text{ \AA}$ par rapport aux autres fonctionnelles GGA (entrées 4 et 10, **Tableau 2**). De même, la fonctionnelle d'échange-corrélation locale LDA (entrée 2, **Tableau 2**) décrit un lien Rh-Rh $0,04 \text{ \AA}$ plus court que celui calculé par les GGA (PBE et BPW91, **Tableau 2**).

Tableau 1. Comparaison de fréquences et des déplacements chimiques calculés par différentes méthodes théoriques en phase gazeuse, par rapport aux données expérimentales, de quelques groupements clés de *N*-métyloxy-carbamate **57**



Entrée	57	ν_{C1-O} (cm ⁻¹)	$\nu_{C2=O}$ (cm ⁻¹)	δ_{C1} (ppm)	δ_{C2} (ppm)
1	HF ^{a,b}	1149	1833	77,8	146,6
2	LDA ^b	1075	1837	82,8	146,2
3	BLYP ^c	1058	1743	96,5	162,1
4	BPW91 ^c	1093	1774	93,0	159,2
5	PBE ^c	1098	1779	92,2	159,7
7	TPSS ^b	1063	1807	83,7	143,7
8	M06 ^{b,d}	1093	1901	84,9	152,2
9	B3LYP ^c	1116	1840	91,8	162,2
10	B3PW91 ^b	1135	1878	80,0	142,7
11	PBE0 ^c	1167	1870	87,5	160,3
12	exp.	1094	1777	98,6	153,8

^a Un facteur d'ajustement de 0,903 a été utilisé pour calculer les fréquences

^b La base de calcul utilisée est 6-31G(d)

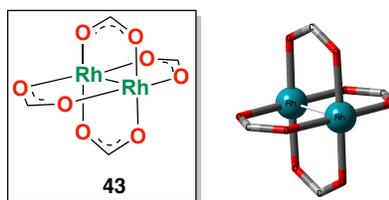
^c La base de calcul utilisée est 6-311G(d,p)

^d Le temps de calcul a doublé par rapport aux autres méthodes

En outre, à l'opposé de toutes les autres méthodes, la LDA décrit un lien Rh-O plus court (de l'ordre de 0,06 Å). La méthode HF à son tour calcule une liaison métallique (entrée 1, **Tableau 2**) et des liens C-O (des ligands acétates) plus courts.

Afin de mieux comprendre ces tendances, nous avons optimisé la géométrie du dimère de rhodium acétate **1**, le catalyseur de choix pour les réactions d'amination. Cette fois-ci, les calculs ont été effectués avec un ensemble de fonctionnelles plus limité ; en épargnant BLYP, LDA, HF et les deux fonctionnelles hybrides P3PW91 et PBE0. Les données expérimentales quant à elles font référence à la géométrie obtenue de l'analyse par diffraction des rayons-X du catalyseur **1** (**Tableau 3**).⁸

Tableau 2. Paramètres structuraux clés du dimère de rhodium formate $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ **43** optimisés par HF et différentes fonctionnelles de la densité.



Entrée	43	Rh-Rh (Å)	Rh-O (Å)	O-C (Å)
1	HF ^a	2,36	2,05	1,24
2	LDA ^a	2,35	1,99	1,26
3	BLYP ^a	2,41	2,03	1,28
4	PBE ^a	2,39	2,05	1,29
5	TPSS ^a	2,38	2,04	1,27
6	M06 ^{a, b, c}	2,38	2,04	1,26
7	B3LYP ^a	2,39	2,05	1,26
8	B3PW91 ^a	2,37	2,03	1,26
9	PBE0 ^a	2,36	2,03	1,26
10	BPW91 ^a	2,39	2,05	1,29

^a La base de calcul est **BS1**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmenté d'une fonction $4f$ pour le rhodium, combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^b Le temps de calcul a doublé par rapport aux autres méthodes

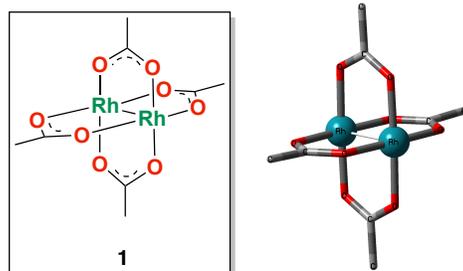
^c L'optimisation donne un point-selle du premier ordre

Toutes les fonctionnelles reproduisent correctement la géométrie du catalyseur **1**. L'erreur absolue moyenne (MAE) est de $6,0 \times 10^{-3}$ Å sur la longueur du lien Rh-Rh. Elle augmente à $14,0 \times 10^{-3}$ Å pour le lien Rh-O et de $0,44^\circ$ pour l'angle de liaison Rh-Rh-O. Toutefois, nous pouvons remarquer que les fonctionnelles GGA (PBE et BPW91, **Tableau 3**) décrivent le mieux l'interaction Rh-Rh (entrées 1 et 2, **Tableau 3**).

À ce niveau, nous étions convaincus que les fonctionnelles GGA pures étaient les plus aptes à décrire les systèmes réactionnels à étudier. Toutefois, nous étions incapables d'établir laquelle des deux fonctionnelles pures, PBE ou BPW91, était la plus convenable pour nos études. De plus, en se basant uniquement sur l'optimisation de géométries, les deux

fonctionnelles hybrides (B3LYP et M06) semblaient donner de bons résultats de même que la fonctionnelle *m*GGA (TPSS) (**Tableaux 2-3**).

Tableau 3. Comparaison aux rayons-X de la géométrie du dimère de rhodium acétate **1** calculée au niveau de différentes fonctionnelles DFT en phase gazeuse.



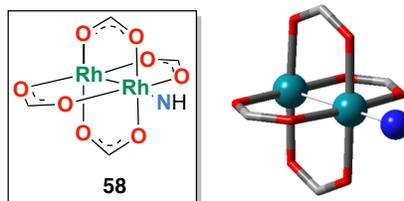
Entrée	1	Rh-Rh (Å)	Rh-O (Å)	∠ O-Rh-Rh (°)
1	PBE ^a	2,38	2,04	88,7
2	BPW91 ^{a, b}	2,38	2,05	88,7
3	TPSS ^a	2,37	2,04	88,8
4	M06 ^{a, b}	2,37	2,04	88,3
5	B3LYP ^{a, b}	2,37	2,05	88,4
6	exp.	2,38	2,03	88,1

^a La base de calcul est **BS1**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmenté d'une fonction *4f* pour le rhodium, combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^b L'optimisation donne un point-selle du premier ordre

Pour sélectionner la fonctionnelle la plus appropriée, nous avons eu recours à la modélisation des intermédiaires clés des réactions d'amination, « les nitrènes de rhodium ». Che et *al.* ont optimisé la géométrie des espèces nitrènes de rhodium les plus simples **58** dans leurs deux états électroniques de plus basses énergies. Le groupe de Che a trouvé que la liaison métal-métal est 0,1 Å plus longue à l'état singulet qu'à l'état triplet. De plus, Che et ses collaborateurs décrivaient une interaction rhodium-azote plus forte dans le nitrène à l'état singulet que dans le nitrène à l'état triplet, ce qui se traduit par des angles de liaison Rh-Rh-N plus petits dans le premier.¹⁰ Toutes les fonctionnelles testées décrivent les mêmes différences structurales entre les deux états électroniques de ce nitrène, bien que M06 semble incapable de trouver des structures minimales (**Tableau 4**).

Tableau 4. Paramètres structuraux clés des espèces nitrènes de rhodium **58** optimisées par différents modèles computationnels en phase gazeuse et comparés à la littérature⁹



Entrée	58	¹ Rh-Rh (Å)	³ Rh-Rh (Å)	∠ ¹ O-Rh-Rh (°)	∠ ³ O-Rh-Rh (°)
1	PBE ^a	2,45	2,44	106,3	118,9
2	BPW91 ^b	2,46	2,45	105,5	118,6
3	TPSS ^{a, c}	2,44	2,43	106,6	121,34
4	M06 ^{a, d}	2,45	2,44	106,3	117,2
5	B3LYP ^a	2,45	2,44	107,1	120,2

^a La base de calcul est **BS1**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmenté d'une fonction 4f pour le rhodium, combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^b Les détails du calcul sont décrits dans la référence 9

^c Le temps de calcul pour l'état triplet a doublé par rapport aux autres méthodes

^d L'optimisation donne un point-selle du premier ordre

Il n'est donc toujours pas possible d'établir laquelle des fonctionnelles est la plus appropriée pour l'étude des réactions d'amination catalysées avec le dimère de rhodium **1**. D'une manière générale, la DFT donne une bonne approximation aux géométries des molécules organométalliques. Outre la géométrie, la fonctionnelle de la densité appropriée doit décrire les deux états électroniques des espèces nitrènes de rhodium (état singulet et état triplet), qui jouent un rôle important dans les réactions à étudier (chapitre 4-6).

3.1.1.1.iii Calcul d'énergies

Une particularité des intermédiaires nitrènes métalliques est la faible différence énergétique entre les deux états électroniques possibles. Ainsi, nous avons procédé au calcul de cet écart énergétique entre les états singulet et triplet de **58** (Tableau 5).

Tableau 5. Différence d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes de rhodium **58** calculée par différentes fonctionnelles en phase gazeuse et comparée à la méthode du cluster couplé CCSD(T).

Entrée	58	ΔE_{st} (kcal.mol ⁻¹)
1	HF ^{a, b}	86,9
2	LDA ^a	-1,7
3	BLYP ^{a, b}	2,6
4	PBE ^a	1,2
5	BPW91 ^{a, b}	2,9
6	TPSS ^a	4,8
7	M06 ^a	7,2
8	B3LYP ^a	10,8
9	PBE0 ^a	13,2
10	B3PW91 ^{a, b}	13,2
11	CCSD(T) ^{a, b}	1,4

$$\Delta E_{st} = E_s - E_t$$

^a La base de calcul est **BS1**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmenté d'une fonction 4f pour le rhodium, combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^b Les détails du calcul (la base) sont décrits dans la référence 9

La méthode du cluster couplé CCSD(T) (l'étalon d'or de la chimie computationnelle)¹⁰ décrit l'état triplet des espèces nitrènes **58** comme l'état fondamental avec une différence énergétique de 1,4 kcal•mol⁻¹ par rapport à l'état singulet. La LDA sous-estime cette différence énergétique en décrivant l'état singulet comme l'état fondamental, alors que les fonctionnelles hybrides (PBE0, B3PW91, B3LYP et M06, **Tableau 5**) la surestiment. La fonctionnelle *m*GGA (TPSS) réduit notablement cette surestimation avec une différence de 3,4 kcal•mol⁻¹ du résultat donné par CCSD(T). Encore une fois, les fonctionnelles GGA pures semblent être les plus proches du résultat exact (résultat de CCSD(T), entrée 11 du **Tableau 5**) en décrivant un nitrène triplet légèrement plus stable que celui à l'état singulet. Le résultat de BPW91 calculé par Che et *al.*⁹ donne une différence de 1,5 kcal•mol⁻¹ supérieure au résultat calculé par CCSD(T). Alors que la différence entre l'état singulet et l'état triplet donnée par PBE est uniquement 0,2 kcal•mol⁻¹ inférieur au résultat donné par CCSD(T) (entrée 4 vs. entrée 11, **Tableau 5**). Par conséquent, la fonctionnelle pure PBE se

révèle une méthode à la fois économique et fiable pour la description de la différence d'énergie des espèces singulet et triplet des nitrènes de rhodium.

La densité de spin est également une mesure physique quantitative très importante, en particulier pour notre cas, puisque les espèces nitrènes triplet peuvent jouer un rôle dans le mécanisme réactionnel. Ainsi, nous avons vérifié la densité de spin des intermédiaires **58** à l'état triplet en fonction de différentes fonctionnelles cherchant celle qui décrit correctement un état triplet du nitrène de rhodium. En effet, la densité de spin devrait être délocalisée au niveau des trois centres réactifs Rh-Rh-N.¹¹ L'étude de la variation de l'énergie entre l'état singulet et triplet des espèces nitrènes de rhodium **58** en fonction de la densité de spin illustre bien les tendances des différentes fonctionnelles d'échange-corrélation à décrire ces espèces (**Figure 27**).

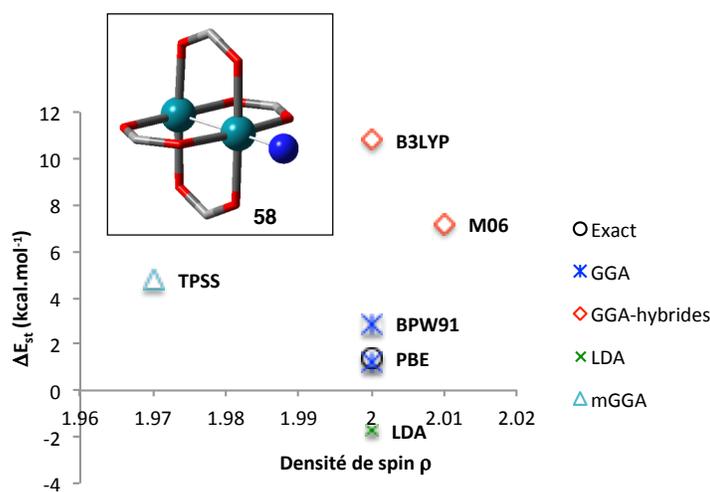


Figure 27. Variation de la différence énergétique entre les états singulet et triplet des espèces nitrènes **58** en fonction de la densité de spin de leurs états triplet calculée par différentes fonctionnelles d'échange-corrélation

Alors que les densités de spin sont correctement décrites avec la LDA et les fonctionnelles GGA pures avec une sommation de deux électrons sur le motif Rh-Rh-N. La fonctionnelle hybride empirique M06 tend à surestimer cette densité¹² sur ces trois atomes en la compensant par des densités de spin négatives sur les ligands. Étonnamment, la *m*GGA sous-estime cette densité en délocalisant des électrons fractionnaires sur les ligands.

En résumé, nous pouvons bien constater que les fonctionnelles pures sont les meilleures pour décrire notre système, en particulier la PBE tel que le montre la **figure 27**. On peut maintenant se demander pourquoi c'est le cas.

3.1.1.1.iv PBE vs. les fonctionnelles hybrides pour le calcul des nitrènes de rhodium

En calculant des systèmes avec des métaux de transition, il est indispensable de réaliser qu'il s'agit d'un système où la corrélation électronique est forte. En effet, les liens métalliques (ou organométalliques) impliquent des interactions faibles entre les orbitales *d* ce qui ressemble au cas typique de la forte corrélation lors de la dissociation de la molécule H₂.^{2,13,14} Cela pourrait être mieux expliqué en termes du trou échange-corrélation (chapitre 2).

a. Système à corrélation forte

Nous avons mentionné à plusieurs reprises que travailler avec un système incluant des atomes de rhodium implique de la forte corrélation. On retrouve trois types de corrélation,¹⁵ la première est statique, dans laquelle les électrons sont délocalisés sur différents atomes au sein de la même molécule. D'un point de vue configurationnel, la corrélation statique est un mélange de configurations dégénérées de faibles énergies, ce qui est le cas des nitrènes de rhodium. Le deuxième type de corrélation, est la corrélation dynamique, qui est une corrélation locale à plus courte portée et qui se manifeste à des distances atomiques (ou moins). Dans la représentation configurationnelle, la corrélation dynamique correspond à une combinaison de configurations des états excités. La dernière catégorie de corrélations est celle de la dispersion qui provient d'une interaction dipôle-dipôle instantanée entre deux électrons sur différents atomes. Il s'agit d'une corrélation à longue portée et ne s'avère importante que dans le cas où les deux autres types de corrélations sont faibles.

b. Les fonctionnelles GGA et les systèmes à corrélation forte

Le trou d'échange GGA (PBE) (**Équations 84-89**) englobe intentionnellement la corrélation statique en plus de l'énergie d'échange. Ainsi, combiné au trou de la corrélation, la somme des deux contributions énergétiques donne lieu à une bonne approximation du trou d'échange-corrélation dans un système à corrélation forte (ressemblant à la **Figure 28.b**).

Pour les fonctionnelles hybrides, le traitement exact du trou d'échange (voir chapitre 2) en lui rajoutant une portion de l'échange HF (Équations 96-97) élimine cette anomalie bénéfique de la corrélation statique combinée à l'échange telle que dans les GGA. Ainsi, la combinaison des trous d'échange et de corrélation des fonctionnelles hybrides donnera une bonne approximation des trous d'échange-corrélation des systèmes à « faible corrélation » fréquemment référés comme des systèmes « normaux ». Toutefois, ceci conduira à une sous-estimation du trou d'échange-corrélation pour les systèmes à forte corrélation (tel que ceux avec des métaux de transition).

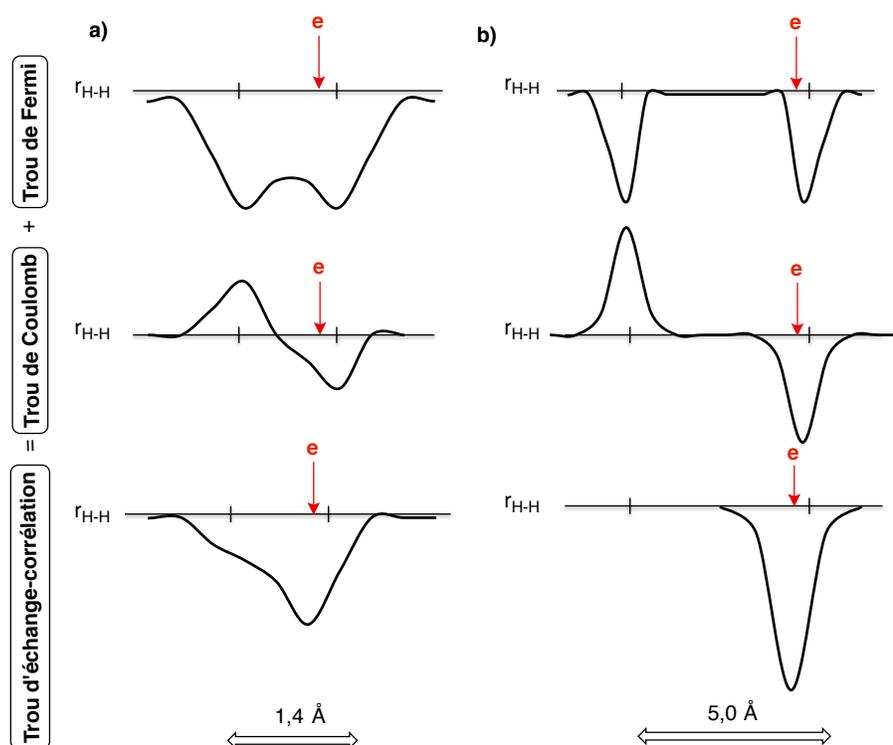


Figure 28. Représentation schématique de la variation du trou d'échange et du trou de corrélation et du trou d'échange-corrélation dépendamment de la longueur du lien H-H **(a)** en position d'équilibre de H_2 , **(b)** dissociation de H_2 (système à forte corrélation)¹⁶

Dans la majorité des systèmes chimiques, les électrons sont appariés, les géométries sont en équilibre et les trous d'échange-corrélation sont localisés ce qui explique la popularité des fonctionnelles hybrides et leurs succès à décrire les systèmes 'normaux' (**Figure 28.a**). Le succès de la PBE à décrire les nitrènes de rhodium n'est pas toutefois sans précédents. Une erreur de l'ordre de 40% sur les énergies d'atomisation des métaux de transition a été

rapportée par Kresse et *al.* qui aboutissaient aux mêmes conclusions que les nôtres (la fonctionnelle GGA (PBE) semble la plus appropriée à traiter les métaux de transition avec la B3LYP donnant les pires résultats). Outre l'échange, un raisonnement basé sur la mauvaise modélisation de la corrélation dans LYP a été avancé par les auteurs pour expliquer cet échec de la fonctionnelle hybride.¹⁷ En effet, la fonctionnelle de corrélation dans LYP ne distingue pas entre la corrélation entre les spins parallèles et les spins opposés estimant une corrélation nulle pour les premiers.¹⁸

En extrapolant cette anomalie à toutes les fonctionnelles hybrides que nous avons essayées pour reproduire la différence énergétique entre les deux états triplet et singulet des nitrènes de rhodium **58**, une surestimation de la stabilité des états triplet est tout à fait logique par ces dernières (entrées 7-10, **Tableau 5**). Des fonctionnelles telles que B13¹⁹ et CFX²⁰ ont été spécialement modélisées pour traiter des systèmes à forte corrélation. Malheureusement, elles sont soit, indisponibles sur gaussien (le logiciel utilisé pour la computation) ou non autocohérentes, ce qui nous a empêchés de les essayer.

Ainsi, cette étude rapporte les calculs DFT effectués à l'aide de la fonctionnelle PBE, qui est une fonctionnelle GGA sans paramétrage empirique développée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE).²¹ La fonctionnelle pure PBE a démontré des performances supérieures par rapport aux autres fonctionnelles de la densité. Parmi lesquelles, nous citons celles typiquement utilisées dans l'évaluation computationnelle des réactions d'amination catalytiques, telles que B3LYP et BPW91.^{22,23} En outre, la fonctionnelle PBE s'est révélée pratique pour la modélisation précise de géométries et le calcul des énergies relatives des intermédiaires impliqués dans les réactions d'amination catalytique.

3.1.2 Sélection d'une base de calcul

3.1.2.1 Choix de la base de calcul

La fiabilité et le coût d'un calcul dépendent fortement du choix de la base de calcul. Des bases de calcul larges sont généralement recommandées pour une précision élevée, ainsi que pour éviter les erreurs de la superposition (BSSE).²⁴ Cependant, la largeur de la base dépend principalement de la taille du système. Pour tous les calculs que nous avons menés dans la section précédente, nous avons utilisé la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un

potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP)^{25,26} augmentée d'une fonction $4f$ ($\zeta f(\text{Rh}) = 1,350$)²⁷ pour les atomes de rhodium. Zhang *et al.* ont démontré que la géométrie des complexes de rhodium bénéficie de l'ajout d'une fonction de diffusion à l'ensemble de base ECP.²⁸ Quant aux atomes restants (C, O, N, H, Cl ...), nous avons utilisé une base à valence double zêta augmentée de fonctions de polarisation, 6-31G(d).^{29,30} Lors de l'optimisation de molécules à l'état gaz, les fonctions de diffusion n'ont pas été ajoutées aux petits atomes, car elles nécessitent des ressources de calcul supplémentaires sans une amélioration significative du calcul.³¹ Grâce au coût réduit associé aux ensembles de bases Pople, nous avons préféré la base de calcul (6-31G(d)) à d'autres bases telles que les bases polarisées consistantes en corrélation de Dunning (cc-pVXZ où X = D, T, etc...). La combinaison de la base 6-31G(d) à la base de calcul de Stuttgart 1997 telle que décrite précédemment, et le pseudopotentiel des atomes de rhodium donne lieu à une base mixte, que nous dénommons BS1 dans tout l'ouvrage.

3.1.2.2 La base de calcul Stuttgart vs. LAND2DZ pour le rhodium

La base BS1 a démontré des performances supérieures à celle dans lesquelles les rhodiums sont traités par la base LANL2DZ fréquemment utilisée pour les métaux de transition. Cette dernière n'inclut pas des fonctions f pour le rhodium, qui semblent indispensables pour avoir de bons résultats (**Tableau 5**). Afin de comparer davantage les performances des deux bases de calcul (BS1 vs. LANL2DZ), nous avons recalculé la ΔE_{st} des nitrènes du rhodium **58** avec la fonctionnelle choisie PBE tout en substituant la base de calcul BS1, pour les atomes de rhodium, par la base plus petite LANL2DZ que nous dénotons désormais BS2. Nous avons également recalculé ΔE_{st} avec la BS2 en utilisant une des fonctionnelles hybrides (B3LYP) qui surestime cet écart énergétique (**Tableau 6**).

Tableau 6. Différences d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes métalliques **58** calculées par différentes bases de calcul en phase gazeuse et comparées à la méthode du cluster couplé CCSD(T)

Entrée	Base de calcul	Fonctionnelle	ΔE_{st} (kcal.mol ⁻¹)	CCSD(T) ^a
1	BS1	PBE	1,2	
2	BS1	B3LYP	10,8	1,4
3	BS2	PBE	2,3	
4	BS2	B3LYP ^a	12,9	

$$\Delta E_{st} = E_s - E_t$$

^a Les détails de ce calcul sont dans la référence 9

Le changement de la base n'affecte pas les résultats d'une manière drastique. Cela est rassurant puisqu'il élimine toute limite de dépendance de la base et montre que la fonctionnelle d'échange-corrélation PBE est à l'origine de la bonne description des espèces nitrènes clés dans notre étude. L'ajout des fonctions de polarisation f pour le rhodium dans la base de calcul, pour une même fonctionnelle, améliore cependant les résultats. Avec la base LAND2DZ la marge d'erreur augmente à environ 1,0 kcal•mol⁻¹ (alors qu'elle était de 0,2 kcal•mol⁻¹ avec BS1) avec la PBE et de 11,4 kcal•mol⁻¹ (alors qu'elle est de 9,4 kcal•mol⁻¹ avec BS1) dans le cas de B3LYP.

3.1.2.3 Effets relativistes

Étant donné la présence des atomes de rhodium dans les réactions à étudier, l'inclusion des effets relativistes s'impose. Le pseudopotentiel implique implicitement ces effets relativistes pour les atomes lourds d'une façon très économique. Une autre façon de tenir compte des effets relativistes est de les introduire explicitement *via* l'approximation régulière d'ordre zéro (ZORA)^{32,33} ou l'approche Douglas-Kroll-Hess (DKH).³⁴ Vu l'indisponibilité du premier formalisme (ZORA) sur le logiciel gaussien, nous avons utilisé la deuxième approche pour vérifier le bon traitement des effets relativistes par la base de calcul BS1. Nous avons inclus l'approche DKH lors de calculs d'intégrales de différentes fonctionnelles avec la base LANL2DZ augmentée d'une fonction d et une fonction f (sans ECP)³⁵ pour le rhodium et 6-31G(d) pour le reste des atomes. Mise à part une augmentation du temps de calcul (le temps du calcul a triplé en moyenne),³⁶ aucune amélioration n'est observée en utilisant la méthode DKH. En général, toutes les ΔE_{st} ont diminué en introduisant les effets relativistes scalaires (DKH). De plus, en introduisant d'une façon explicite les effets relativistes, la PBE tend à sous-estimer la ΔE_{st} des nitrènes de rhodium avec une marge d'erreur de l'ordre de 0,6 kcal•mol⁻¹ (entrée 2, **Tableau 7**).

Ponec et *al.*³⁷ ont rapporté une étude comparative décrivant les propriétés de l'anion ($\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$) en incluant les effets relativistes soit, *via* une base de calcul à effet relativiste implicite (ECP) ou par l'hamiltonien DKH. Alors que la première méthode décrit correctement les liens métalliques, l'approche DKH a été un échec.³⁷

Tableau 7. Différences d'énergie entre l'état singulet et l'état triplet des nitrènes de rhodium **58** calculées par différentes fonctionnelles avec des effets relativistes implicites (ECP) et des effets relativistes explicites (DKH) en phase gazeuse comparées à la méthode du cluster couplé CCSD(T).

Entrée	58	Effets relativistes	ΔE_{st} (kcal.mol ⁻¹)
1	PBE ^a	ECP	1,2
2	PBE ^{b,d}	DKH	0,8
3	PBE0 ^a	ECP	13,2
4	PBE0 ^{b,d}	DKH	12,1
5	B3PW91 ^c	ECP	13,2
6	B3PW91 ^b	DKH	10,9
7	B3LYP ^a	ECP	10,8
8	B3LYP ^{b,d}	DKH	10,4
9	CCSD(T) ^c		1,4

$$\Delta E_{\text{st}} = E_{\text{s}} - E_{\text{t}}$$

^a La base de calcul est **BS1**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmenté d'une fonction 4f pour le rhodium, combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^b La base de calcul est LANL2DZ augmentée d'une fonction *d* et une fonction *f* combinée à 6-31G(d) pour les autres atomes

^c Les détails du calcul (la base) sont décrits dans la référence 9

^d Le temps de calcul a triplé en moyenne par rapport aux autres modèles théoriques

De plus, Truhlar et *al.*³⁸ ont comparé un ensemble de vingt énergies d'atomisation et des longueurs de liens d'halogénures et des hydrures métalliques en incluant les effets relativistes scalaires (DKH). Les auteurs ont conclu qu'aucun effet notable n'est observé avec l'inclusion explicite des effets relativistes, tout en étant plus coûteuse d'un point de vue de la computation vis-à-vis une base de calcul avec un pseudopotentiel approprié.³⁸ Enfin, dans leur étude portant sur les structures des dimères de rhodium carboxylates, Williams et Edwards ont rapporté qu'une fonctionnelle d'échange et corrélation GGA combinée à un pseudopotentiel est le meilleur modèle théorique capable de décrire ces complexes.³⁹

Basés sur tous ces résultats, la base de calcul BS1 a été adoptée pour les optimisations de géométries tout le long de la thèse. Toutefois, afin de chercher plus de précision, notamment avec le modèle du solvant, nous avons fait recours à des bases plus larges que nous dénotons BSX (avec X est le numéro de la base). En effet, pour calculer l'énergie libre de Gibbs de solvation (G_{solv}), nous rajoutons la correction thermique de l'énergie libre de Gibbs issue du calcul avec BS1 en phase gazeuse ($\Delta G_{\text{corr-gaz}}$) à l'énergie électronique (E_{solv}) issue du calcul avec l'effet de solvant performé avec BSX telle que :

$$G_{\text{solv}} = E_{\text{solv}} + \Delta G_{\text{corr-gaz}} \quad (108)$$

Dans les bases de calcul BSX, nous avons gardé la base de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP)^{25,26} augmentée d'une fonction $4f$ (ζf (Rh) = 1,350)²⁷ pour le rhodium tout en y rajoutant des fonctions de polarisation p pour les hydrogènes et des fonctions de diffusion pour tous les atomes. Lors de l'étude de molécules contenant des halogènes appartenant à la quatrième période et plus, nous avons rajouté la base LANL2DZ dp ⁴⁰ avec son pseudopotential pour traiter ces atomes. Cette dernière est une base double zêta avec des fonctions de polarisation et de diffusion.

3.2. Validation du modèle computationnel

L'objectif de la plupart de calculs des structures électroniques est d'obtenir des résultats précis tout en conservant un coût de calcul raisonnable. Le degré de la précision dépend de la taille du système ainsi que de la méthode de calcul. Malgré le développement des méthodes de calcul et des ressources informatiques, la modélisation réaliste des réactions expérimentales demeure une tâche exigeante. Dans notre cas, nous avons visé comme objectif, la reproduction de géométries et des énergies relatives de certains intermédiaires réactionnels clés avec une grande exactitude, ainsi qu'une description 'correcte' de leurs réactivités.

3.2.1. Validation de géométries

Cette étude computationnelle des réactions d'amination catalysées par les dimères de rhodium est basée sur le travail expérimental mené au sein du groupe de recherche de

Pr. Lebel. ^{3,4,41,42} Le catalyseur actif dans la majorité de ces réactions (amination intermoléculaire, **Schéma 12**), le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**59**), présente un défi de modélisation, car il s'agit d'un complexe volumineux, constitué de 158 atomes (nous ne tenons pas compte des additifs apicaux). Ce catalyseur fait partie d'une famille des catalyseurs de dimères de rhodium tétrakis-acétates chiraux, qui comprend également le catalyseur de Hashimoto $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**60**), qui a été également testé dans certaines réactions rapportées dans cette thèse (**Figure 29**). Comme première approche de validation de notre modèle computationnel, nous avons essayé de reproduire les géométries de ces catalyseurs chiraux. Pour ce, nous nous référons à leurs géométries obtenues par l'étude de la diffraction des rayons-X de cristaux de ces complexes.^{3,43}

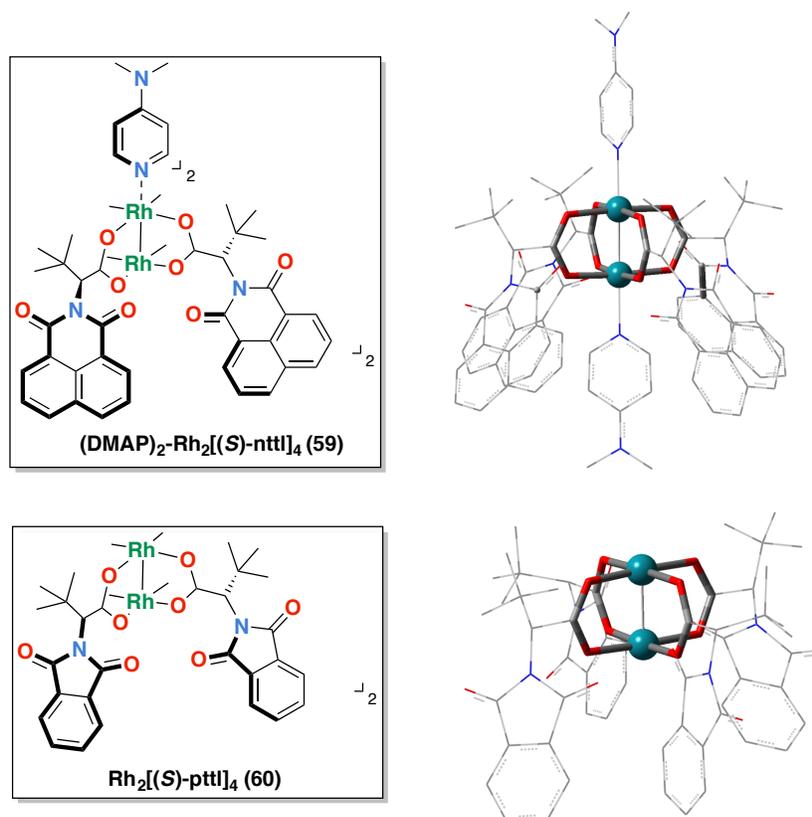


Figure 29. Structures chimiques des catalyseurs $(\text{DMAP})_2\text{-Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**59**) et $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**60**) avec leurs structures calculées par le modèle théorique PBE/BS1. Les hydrogènes ont été omis afin d'une meilleure clarté

Les géométries des catalyseurs chiraux **59** et **60** sont bien décrites par le modèle théorique choisi (**Tableau 8**). Ces catalyseurs sont optimisés avec une symétrie C_4 tels que qu’observé pour les structures obtenues par diffraction des rayons–X.

Tableau 8. Paramètres structuraux des catalyseurs de dimères de rhodium chiraux **59** et **60** optimisés par le modèle théorique choisi PBE/BS1 comparés aux géométries de la diffraction des rayons X

Entrée	Paramètre	59 cal. ^a	59 exp. ^b	60 cal. ^a	60 exp. ^c
1	Rh-Rh (Å)	2,42	2,40	2,38	2,38
2	Rh-N (Å)	2,23	2,23	-	-
3	Rh-O (Å)	2,04	2,04	2,04	2,04
4	∠ O-Rh-Rh	88,7	87,8	87,8	87,8

^a Le modèle de calcul est PBE/BS1

^b Géométrie donnée par la diffraction des rayons-X dans la référence 3

^c Géométrie donnée par la diffraction des rayons-X dans la référence 43

La symétrie a été préservée lors de l’optimisation de la géométrie du $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**59**). Toutefois, pour le catalyseur de Hashimoto **60** une torsion de la symétrie a été observée donnant lieu à une cavité carrée plutôt que conique (ce qui a été observé expérimentalement, **Figure 30**)⁴³ ce qui affecte son induction asymétrique lors des réactions stéréosélectives (plus de détails dans le chapitre 7).

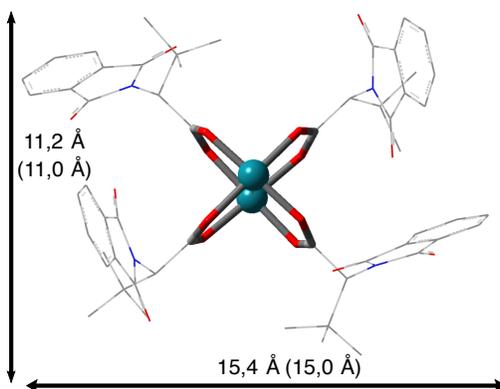


Figure 30. Géométrie optimisée au niveau PBE/BS1 du $\text{Rh}_2[(S)\text{-pttl}]_4$ (**60**) montrant sa symétrie C_4 tordue (D2) et sa cavité chirale carrée, les valeurs expérimentales sont entre parenthèses.⁴³ Les hydrogènes ont été omis afin d’une meilleure clarté

3.2.2. Validation d'énergies

Comme nous l'avons discuté auparavant, l'optimisation de la géométrie est une bonne indication de la qualité du modèle théorique, mais reste insuffisante. Pour ce, nous avons calculé un ensemble de BDE des liaisons clés à nos études incluant les liens C-H, C-N, S-N, Rh-Rh (**Tableau 9**).⁴⁴

Tableau 9. BDE des liens clés calculées au niveau PBE/BS1 comparées aux valeurs expérimentales⁴⁵

Entrée	Lien	BDE _{calc.} (kcal.mol ⁻¹) ^a	BDE _{exp.} (kcal.mol ⁻¹) ^b
1	C-N (CH ₃ -NH ₂)	76,4	79,2
2	C(sp³)-H (CH ₄)	103,1	102,4
3	Rh-Rh (Rh ₂)	68,6	68,2
4	S-N	111,7	111,0
5	MAE	1,1	-

^a Le modèle de calcul est PBE/BS1

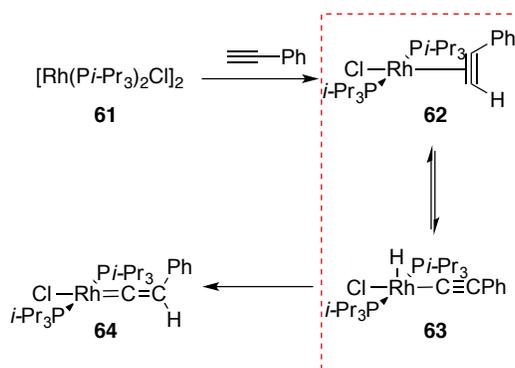
^b BDE expérimentales sont dans la référence 45

Les différentes enthalpies de formation de liens ont été quantitativement calculées par le modèle choisi PBE/BS1 avec une erreur moyenne absolue de 1,1 kcal•mol⁻¹. L'erreur sur l'énergie la plus petite est celle de la dissociation du lien Rh-Rh confirmant encore une fois, la capacité de ce modèle à traiter ce métal de transition (**Tableau 9**). Outre les énergies de réactions, nous voulions confirmer la validité de notre modèle à reproduire des barrières énergétiques des réactions catalysées par des complexes de rhodium. Malheureusement, les données expérimentales sur la cinétique des réactions sujettes de notre étude (une validation des barrières énergétiques sera présentée dans la discussion chapitre 5) sont indisponibles.

Toutefois, ceci nous n'a pas empêché de valider le modèle choisi (PBE/BS1) en l'appliquant à des réactions catalysées par des complexes rhodium pour laquelle une étude cinétique est disponible. Pour ce, nous avons tenté de calculer les barrières énergétiques de l'isomérisation des complexes des alcynes de RhCl(Pi-Pr₃)₂ en complexes vinylidènes correspondants rapportées par Lynam et *al.*⁴⁶ Cette tautomérisation implique, en premier temps une coordination de l'alcyne au catalyseur **61** suivie d'une insertion C-H pour donner lieu à

l'hydrure métallique **63** qui par un réarrangement [1,3] forme le produit **64** (Schéma 15). La réaction a été suivie par RMN et les données cinétiques obtenues sont fournies dans le tableau 10.

Schéma 15. Isomérisation des alcynes de $\text{RhCl}(\text{P}i\text{-Pr}_3)_2$ en complexes vinylidènes de rhodium **63**



Pour confirmer le mécanisme de cette isomérisation, les auteurs⁴⁶ ont réalisé une étude DFT en phase gazeuse (entrée 2, **Tableau 10**). Pour notre part, comme nous cherchons à prouver la viabilité de notre modèle choisi (PBE/BS1), nous nous sommes limités au calcul de l'étape de la formation de **62** à partir du complexe alcyne de $\text{RhCl}(\text{P}i\text{-Pr}_3)_2$ (**61**). De plus, nous avons inclus l'effet du solvant (hexane) dans nos calculs pour une meilleure reproduction des conditions expérimentales.

Tableau 10. Données cinétiques expérimentales et calculées de la réaction de formation de l'hydrure de rhodium **63**⁴⁶

Entrée		$\Delta G_{62-63}^\ddagger$ (kcal.mol ⁻¹)	ΔG_{62-63} (kcal.mol ⁻¹)
1	exp.	22,6	0,0
2	PBE0/TZVP ^a //BP86/SV(P)	25,3	4,3
3	PBE/BS1	19,7	-0.0(1)
4	PBE/BS3 ^{b, c} //PBE/BS1	21,4	1,3

^a Les données détaillées sont dans la référence 46

^b Le solvant est l'hexane

^c La base de calcul est **BS3**: la base de calcul de Stuttgart 1997 avec un potentiel relativiste à petit noyau (Stuttgart RSC 1997 ECP) augmentée d'une fonction 4f pour le rhodium, combinée à 6-311++G(d,p) pour les autres atomes

Tel que le montre le **tableau 10**, nous arrivons à reproduire la barrière énergétique de l'insertion du rhodium dans le lien C-H de l'alcyne avec une marge d'erreur de 1,2 kcal•mol⁻¹ (entrée 4, **Tableau 10**) qui est deux fois inférieure à celle obtenue par le modèle adopté par Lynam et *al.*⁴⁶ (entrées 2 vs. 4, **Tableau 10**). En incluant l'effet du solvant et une base de calcul BS3 plus large (plus de détails dans la partie computationnelle), la marge d'erreur sur la barrière d'activation se réduit, mais celle sur l'énergie libre de Gibbs de la réaction augmente de 0,0 à 1,3 kcal•mol⁻¹. Ceci est probablement dû à l'ajout des fonctions de diffusions dans la BS3, en particulier pour les atomes hydrogènes. En effet, les fonctions de diffusion sont indispensables pour bien décrire le transfert d'hydrure (anionique), toutefois elles ne le sont pas pour les réactifs et les produits (moléculaires).

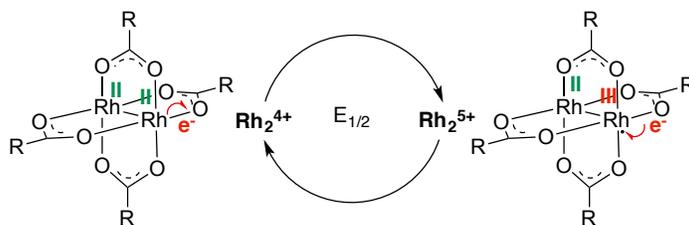
Ces résultats confirment que le modèle choisi est apte à bien décrire des systèmes catalytiques à base de complexes de rhodium et à traiter correctement leur réactivité. La marge d'erreur sur la thermochimie dans notre cas est de 1,2 kcal•mol⁻¹ (**Tableaux 9 et 10**) ce qui est très rassurant, voire fiable pour effectuer une étude mécanistique au complet.

3.2.3 Propriétés physicochimiques

3.2.3.1 Potentiel d'oxydation

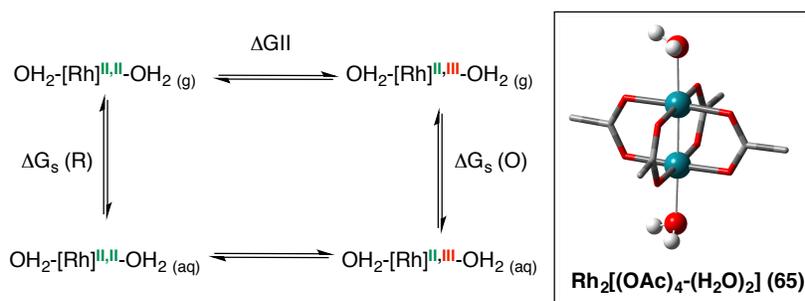
Les espèces nitrènes de rhodium sont connues pour réagir soit dans un état d'oxydation Rh₂(II,II) ou Rh₂(II,III). En effet, l'oxydation des espèces nitrènes de rhodium est due au potentiel d'oxydo-réduction des dimères de rhodium assez faible. Dans le cas des dimères de rhodium carboxylates, nous parlons d'un couple redox Rh₂⁴⁺/Rh₂⁵⁺ où le potentiel redox E_{1/2} ou le potentiel à demi-vague mesure l'aptitude du dimère de rhodium à perdre (oxydation) ou (re)gagner (réduction) un électron en interagissant avec son environnement. Sur le plan expérimental, il s'agit d'une mesure relative où le potentiel est exprimé par rapport une électrode référence (ou demi-pile). Dans le cas d'une électrode de référence à l'hydrogène H₂/H⁺, on parle d'un potentiel standard. Pour les métaux, la mesure expérimentale a lieu à l'interface d'une électrode de référence, Ferrocène Fc/Fc⁺ en solution (**Schéma 16**).

Schéma 16. Oxydo-réduction des dimères de rhodium acétates



Afin de s'assurer que le modèle théorique PBE/BS1 est capable de décrire cette propriété physicochimique des catalyseurs de rhodium, nous avons réalisé un calcul d'oxydo-réduction sur un dimère de rhodium. Pour ce faire, nous avons suivi le protocole de calcul théorique par DFT des potentiels redox développé par Yan et *al.*⁴⁷ et adapté aux dimères de rhodium par Berry et Musaev.⁴⁸ En tenant compte de la disponibilité de la valeur expérimentale à calculer, et d'un coût raisonnable du calcul, nous avons effectué le calcul du potentiel redox du dimère de rhodium acétate $\text{Rh}_2[(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**65**).

Schéma 17. Cycle Born-Harber pour le calcul du potentiel oxydo-réduction du dimère de rhodium acétate (**65**)



Nous avons établi le cycle Born-Harber pour le catalyseur **65**. Cela permettra de déterminer l'énergie libre de Gibbs d'oxydo-réduction du catalyseur à l'état gaz tout en tenant compte de l'effet de la solvation telle que :

$$\Delta G_{O/R} = \Delta G_{II} + \Delta \Delta G_s. \quad (109)$$

Par la suite, nous avons utilisé l'équation de Nernst pour convertir cette énergie libre de Gibbs en un potentiel absolu d'oxydo-réduction dans laquelle F est la constante de Faraday et n est le nombre de moles (égale à 1,0 mol dans ce cas).

$$\Delta G_{O/R} = -nFE_{O/R} \quad (110)$$

Ce potentiel de demi-vague sera converti au potentiel d'oxydo-réduction standard (où l'électrode de référence est H_2/H^+) tel que :

$$E^\circ_{O/R} = E_{O/R} + E^\circ_{O/R}(H_2/H^+). \quad (111)$$

Le potentiel redox calculé par rapport à l'électrode référence Fc/Fc^+ est donné par :

$$E_{1/2}^{calc.} = E^\circ_{O/R} - E^\circ_{O/R}(Fc/Fc^+). \quad (112)$$

Le potentiel calculé est cohérent avec celui mesuré par Kawamura et *al.*⁴⁹ tel que le montre les données du **tableau 11**. Le dimère de rhodium acétate oxydé est un cation radicalaire dont le spectre de résonance paramagnétique EPR présente une anomalie au niveau du facteur g . Ce facteur est une propriété importante pour les radicaux libres. Il apparaît dans l'expression de la variation d'énergie due à la séparation des niveaux d'énergie d'un spin électronique suite à l'application d'un champ magnétique tel que :

$$\Delta E = m_s g \mu_B B_0 \quad (113)$$

dans laquelle m_s est le nombre quantique de spin, g est une constante qui vaut 2,0023 pour un électron libre, μ_B est le magnéton de Bohr et B_0 est le champ magnétique externe appliqué.

L'anomalie dans le spectre EPR du dimère de rhodium acétate est, en fait, due à la présence de l'électron libre, résultant de l'oxydation, dans une orbitale frontale dégénérée. Nous avons voulu vérifier que notre modèle théorique PBE/BS1 pouvait donner le bon potentiel d'oxydation pour ce dimère, mais également capable de décrire correctement cette anomalie.

Tableau 11. Propriétés électrochimiques et magnétiques du dimère de rhodium acétate oxydé **65** $Rh_2(II,III)$ calculés au niveau PBE/BS1 et comparés aux valeurs expérimentales^{48,49}

Entrée	65	calc. ^a	exp. ^b
1	$E_{1/2}$ (Volt)	0,76	0,74
2	$g_{//}^c$	3,2	3,6
3	g_{\perp}^c	2,0	1,5
4	$\rho_{Rh_2}^c$	0,9	-
5	$\delta_{Rh_2}^c$	+1,0(6)	-

^a Modèle du calcul PBE/BS1(PCM, H_2O)

^b Valeurs dans les références 48 et 49

^c Les valeurs correspondent au dimère de rhodium **65** oxydé

Les analyses de la densité de spin et des charges naturelles proposent que le composé **65** est un radical cationique. La densité de spin est délocalisée sur le motif Rh₂ (entrées 4 et 5, **Tableau 11**). Les valeurs du facteur *g* calculées pour ce radical sont différentes de celles décrivant un électron libre. Il s'agit potentiellement d'un radical libre où l'électron est dans une orbitale dégénérée, telle qu'il a été déjà proposé pour le dimère de rhodium acétate. De plus, l'analyse orbitale de **65** à l'état oxydé (Rh₂⁵⁺) confirme un état fondamental ²E_g où l'électron libre est dans une orbitale dégénérée π*. Cette configuration est similaire aux configurations orbitales à l'état fondamental, décrites par Kawamura et *al.*, pour certains dimères de rhodium (**Figure 31**).⁴⁹

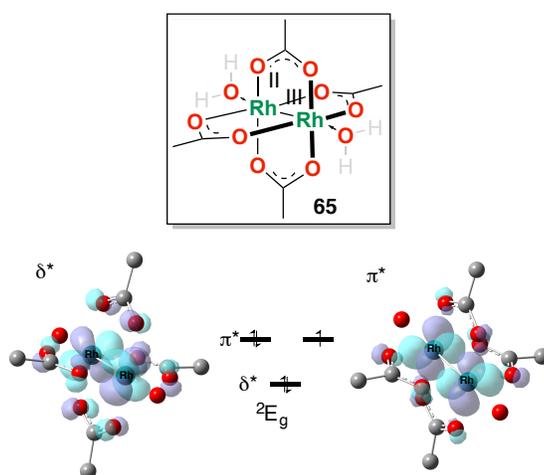


Figure 31. Configuration orbitale du dimère de rhodium oxydé Rh₂(II,III) **65** calculée au niveau PBE/BS1

À noter que nous sommes conscients que des modèles plus sophistiqués (à plusieurs DS) sont plus appropriés pour une analyse magnétique quantitative (entrées 2 et 3, **Tableau 11**), puisque les orbitales DFT sont des orbitales KS et non pas la fonction d'onde électronique, qui elle, pourrait tenir compte de la multiconfiguration de l'état électronique ²E_g.⁴⁸ Toutefois, nous pouvons constater que notre modèle utilisant la fonctionnelle d'échange-corrélation GGA (PBE) est capable de décrire « correctement » les comportements chimiques, électrochimiques et magnétiques des dimères de rhodium ce qui nous donne la confiance de pouvoir interpréter d'autres propriétés moins complexes de ces systèmes.

3.2.3.2 Diagrammes orbitales

Les espèces nitrènes métalliques sont des réactifs électrophiles capables d'effectuer des insertions dans des sites nucléophiles. Pour ce, à l'état singulet, ces espèces devraient avoir une orbitale vacante prête à recevoir un doublet (chapitre 1). À l'état triplet, les espèces nitrènes moins électrophiles devraient avoir deux électrons libres qui leur permettent de réaliser des réactions radicalaires. Nous avons voulu vérifier la bonne description de la réactivité des espèces nitrènes de rhodium dans ces deux états de spin possibles en utilisant notre modèle théorique. Pour ce, nous avons calculé les diagrammes orbitales des espèces nitrènes **58** à l'état singulet et leurs densités de spin à l'état triplet. L'analyse orbitale des espèces nitrènes de rhodium **58** montre que l'orbitale frontale non occupée de plus basse énergie (LUMO) est délocalisée sur les trois centres Rh-Rh-N (**Figure 32**). La contribution la plus notable à cette orbitale vacante provient de l'orbitale $2p$ de l'azote.

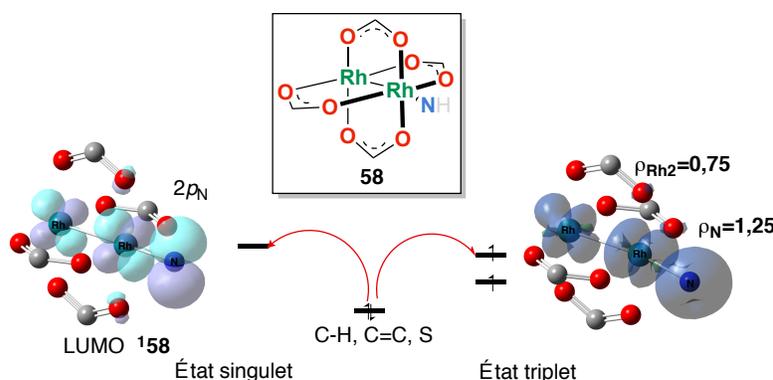


Figure 32. Réactivité des espèces nitrènes **58** dépendamment de leurs états de spin calculée au niveau PBE/BS1. L'isosurface en bleu marine quantifie la densité de spin pour les espèces **58** à l'état triplet

Ceci confère une électrophile accentuée à l'azote des espèces nitrènes de rhodium. La réactivité de ces espèces (la LUMO en particulier) est répartie sur les trois centres Rh₂-N et par ailleurs, les nitrènes **58** pourraient facilement accepter des paires d'électrons. Par une analyse de la densité de spin sur l'espèce triplet, nous pouvons bien visualiser les deux électrons libres délocalisés sur les trois centres réactifs du nitrène avec un électron en entier sur l'azote (**Figure 32**). Ce caractère diradicalaire de l'espèce nitrène **58** triplet pourrait initier des clivages homolytiques une fois en présence d'un autre réactif (tel qu'un alcane, un alcène ou un thioéther).

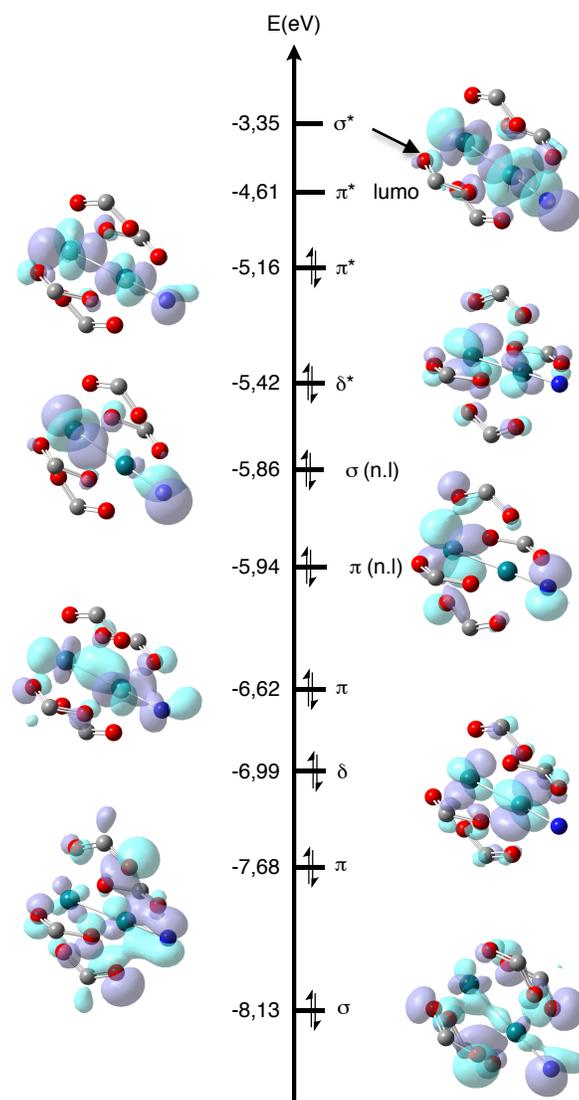


Figure 33. Diagramme des orbitales moléculaires du nitrene de rhodium **58** calculé au niveau PBE/BS1. n.l désigne une orbitale non liante. La Lumo est dans la **Figure 32**

L'analyse du diagramme orbitalaire nous permet d'avoir la structure orbitalaire moléculaire de ces espèces (**Figure 33**). En effet, les nitrenes de rhodium **58** ont la configuration suivante : $\sigma^2 \pi^2 \delta^2 \pi^4 \sigma^2 \delta^{*2} \pi^{*2}$. En éliminant les orbitales non-liantes qui sont des orbitales σ et π , l'ordre du lien entre les trois centres réactifs Rh-Rh-N est égale à deux, ainsi nous parlons potentiellement d'un seul lien simple entre Rh-N dans les espèces nitrenes de rhodium.¹¹

Le modèle théorique choisi et validé PBE/BS1 semble le plus apte à décrire correctement les intermédiaires réactionnels à étudier de points de vue de la description de géométries et du

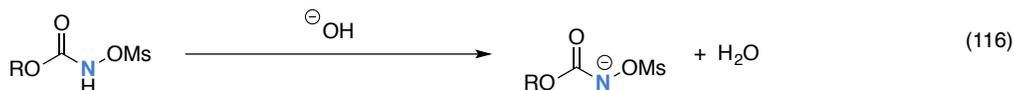
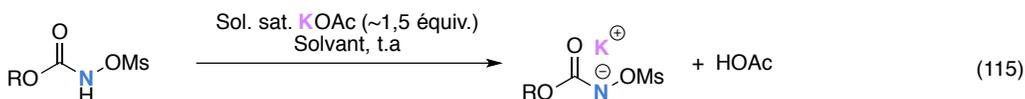
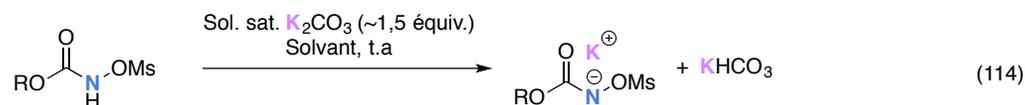
calcul d'énergies. Les propriétés chimiques et physicochimiques de certains réactifs et intermédiaires clés sont traitées d'une façon cohérente avec les données expérimentales disponibles.

3.3 Application préliminaire du modèle théorique

3.3.1 Simplifications structurales

Afin de réduire le nombre d'atomes des réactifs sans, idéalement, compromettre le mécanisme réactionnel, des simplifications structurales doivent être faites. Dans notre cas, vu la taille du catalyseur actif **59** lors des réactions d'amination à étudier, des ressources de calculs considérables doivent être utilisées. Nous avons donc eu recours à certaines simplifications structurales. La première simplification structurale apportée au catalyseur actif a impliqué le remplacement de ligands ((*S*)-*t*-leucinenaphtaloyl) par des atomes d'hydrogène. Le $\text{Rh}_2(\text{CO}_2\text{H})_4$ (**43**) a été utilisé également comme catalyseur représentatif des dimères de rhodium carboxylates dans d'autres études computationnelles.^{9,28,50} En outre, l'exploration du mécanisme réactionnel à partir de $\text{Rh}_2[(\text{S})\text{-nttl}]_4$ **59** impliquerait une augmentation de la taille du système au fur et à mesure par la coordination de substrats supplémentaires.

Le cation de la base a d'abord été retiré du système à modéliser. En effet, au niveau expérimental, les *N*-métyloxy carbamates sont déprotonés par des bases telles que l'acétate de potassium, KOAc ($\text{p}K_a=4,76$ dans l'eau)⁵¹ ou le carbonate de potassium, K_2CO_3 ($\text{p}K_a=10,3$ et $6,3$ dans l'eau) pour donner les sels de *N*-métyloxy carbamates correspondants (Équations 114-115).^{52,53} Nous avons dans un premier temps remplacé ces bases par l'ion hydroxyde OH^- ($\text{p}K_a= 15,7$, dans l'eau) de structure plus simple (Équation 116). Le recours à cette simplification pouvait être justifié par le fait que le cation est un ion spectateur. De plus, toutes les réactions sont réalisées expérimentalement en présence de l'eau.



Aucune simplification n'a \u00e9t\u00e9e faite sur les *N*-m\u00e9syloxy-carbamates (**66**, **67** et **57**) des r\u00e9actions d'amination intermol\u00e9culaires et intramol\u00e9culaires (**Figure 34**).

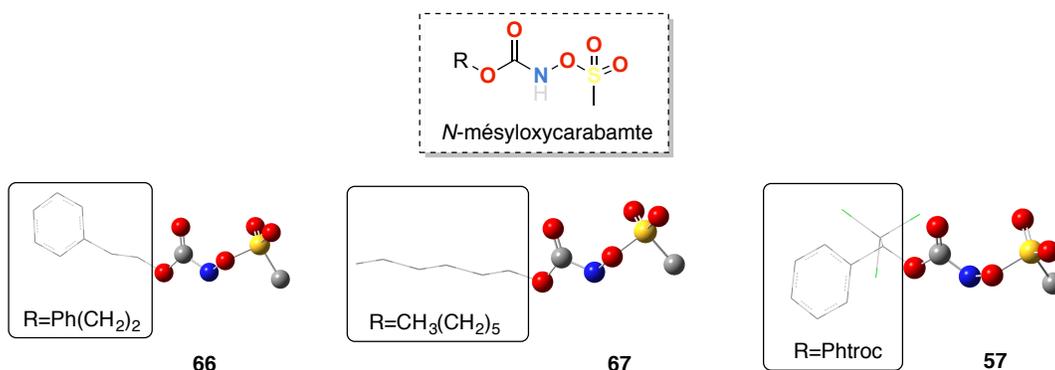
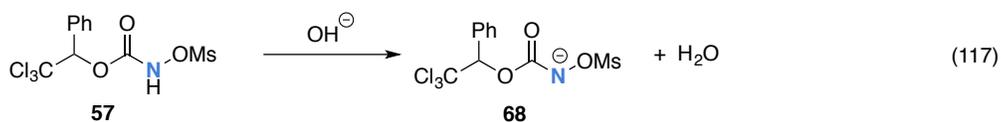


Figure 34. Structures optimis\u00e9es au niveau PBE/BS1 des *N*-m\u00e9syloxy-carbamates \u00e9tudi\u00e9es dans cette th\u00e8se

Globalement, les simplifications structurales sont principalement apport\u00e9es au catalyseur exp\u00e9rimental co\u00efncident avec l'\u00e9limination de 140 atomes. Ainsi, le mod\u00e8le de calcul est plus appropri\u00e9, en termes du co\u00fbt de calcul, \u00e0 une \u00e9valuation pr\u00e9liminaire du m\u00e9canisme d'amination catalytique.

3.3.2 \u00c9tude m\u00e9canistique de la d\u00e9protonation des *N*-m\u00e9syloxy-carbamates

Nous avons commenc\u00e9 notre \u00e9tude m\u00e9canistique computationnelle en utilisant le mod\u00e8le th\u00e9orique choisi dans lequel la m\u00e9thode de calcul est la fonctionnelle pure d'\u00e9change-corr\u00e9lation GGA (PBE) et une base de calcul g\u00e9n\u00e9r\u00e9e mixte la BS1. La computation de la r\u00e9action de d\u00e9protonation du ph\u00e9nyltroc-m\u00e9syloxy-carbamate **57** par l'ion hydroxyde (**\u00c9quation 117**) donne lieu \u00e0 deux structures minimales et un point-selle sur la PES de la r\u00e9action (**Figure 35**).



Le premier minimum est un complexe ressemblant aux réactifs (**69**) se situant à $-105,4$ kcal \cdot mol $^{-1}$ par rapport aux substrats (**57** avec la base). Ce complexe **69** évolue vers un état de transition à $1,8$ kcal \cdot mol $^{-1}$ plus haut en énergie dans lequel la liaison N-H est légèrement plus étirée et l'angle N-H-O est plus grand (**Figure 35**). La deuxième structure minimale liée à cet état de transition est un complexe ressemblant aux produits (qui sont l'anion **68** et H₂O) dans lequel la liaison N-H est totalement clivée. Les changements structuraux entre le complexe réactif **69** et celui produit **71** par rapport à l'état de transition de la déprotonation (**70**) sont minimes ce qui explique la barrière énergétique très faible. L'énergie du complexe-produits **71** est $10,0$ kcal \cdot mol $^{-1}$ au-dessus des produits totalement séparés, ce qui suggère un complexe-produit **71** stabilisé par des ponts hydrogènes.

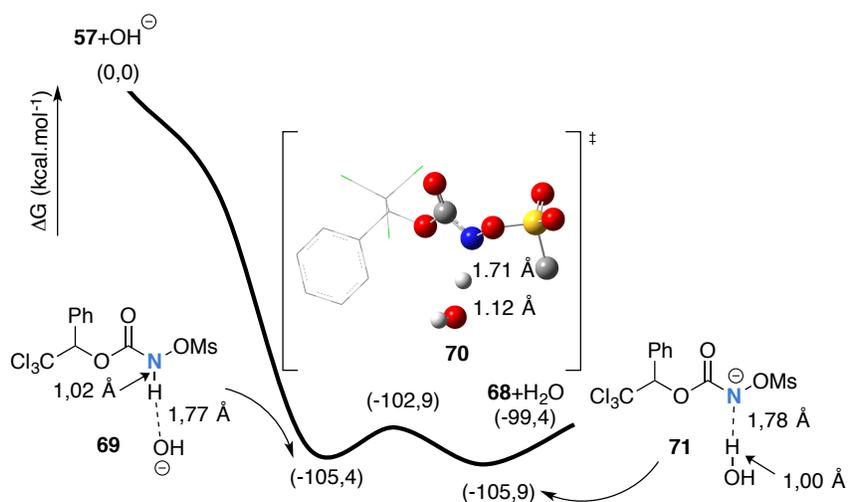


Figure 35. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de déprotonation par la base modèle OH^\ominus

Ainsi, nous nous trouvons face à une déprotonation hautement exergonique et sans barrière énergétique. Cela résulterait, en principe, en un complexe d'anion *N*-métyloxy-carbamate hydraté très stable. Or, si c'était le cas, l'anion *N*-métyloxy-carbamate généré expérimentalement aurait été peu, voire pas réactif, lors des réactions d'amination. Pourtant, au niveau expérimental la déprotonation semble être une étape assez rapide donnant lieu à un

sel du *N*-métyloxy-carbamate assez réactif. Par conséquent, la modélisation de l'étape de déprotonation avec l'ion hydroxyde ne parvient pas à décrire convenablement la réaction réelle.

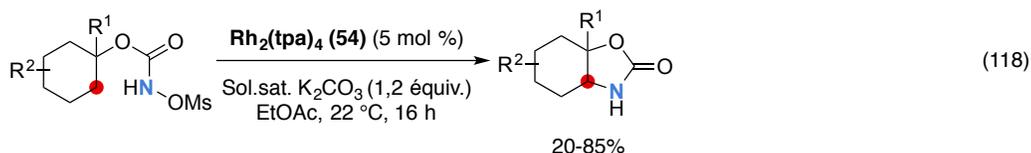
3.3.3 Modification du modèle chimique

Lors de la modélisation de la réaction de la déprotonation (**Équation 118**), nous nous sommes rendu compte que la basicité est également un paramètre computationnel pertinent. En effet, les réactions d'amination donnent de meilleurs rendements avec le carbonate ou l'acétate de potassium. Le changement du cation de la base semble aussi avoir un effet crucial sur la réaction où les bases analogues avec un cation Li ou Cs, montrent de faibles réactivités et/ou une dégradation du catalyseur.⁵² Il fallait donc inclure la base utilisée expérimentalement, dans le modèle chimique à étudier et ainsi, toutes les réactions d'amination ont été modélisées avec la base acétate de potassium (**Équation 116**). De plus, une partie de l'étude computationnelle a porté sur le rôle du cation dans les réactions d'amination à étudier (chapitre 5).

Ce détail a porté notre attention sur l'importance d'inclure autant que possible les paramètres expérimentaux dans l'étude computationnelle envisagée. Le dimère de rhodium **43** dans lequel le formate est le ligand, bien qu'il soit assez représentatif des complexes de dimère de rhodium carboxylates, demeure un catalyseur hypothétique. Le dimère de rhodium acétate **1**, par contre, est un catalyseur réel qui montre une bonne réactivité lors des réactions d'amination de liens C-H.⁵³ De plus, le rhodium acétate $\text{Rh}_2(\text{CO}_2\text{CH}_3)_4$ **1** ne contient que 12 atomes de plus par rapport au $\text{Rh}_2(\text{CO}_2\text{H})_4$ **43**. Ainsi, nous avons décidé que contrairement aux autres études théoriques^{9,28,50} qui optent pour le dimère de rhodium formate **43**, nous allons étudier le catalyseur réel dimère de rhodium acétate **1** comme catalyseur modèle dans les réactions d'amination catalytiques. Notre but est d'assurer un maximum de corrélation entre les modèles chimiques et les données expérimentales. Ainsi, nous considérons que le modèle théorique choisi combiné au modèle chimique révisé présentent le meilleur compromis entre l'exactitude et l'efficacité lors de l'étude mécanistique computationnelle des réactions d'amination.

3.3.4 Rationalisation des diastéréosélectivités de l'amination de liens C-H intramoléculaire

Un des domaines d'intérêt de l'étude computationnelle que nous menons est la réaction de l'amination de liens C-H, pour laquelle une étude mécanistique exhaustive sera décrite au chapitre 5. Comme étude préliminaire de notre modèle théorique, nous avons étudié l'origine de la diastéréosélectivité problématique dans le cas des *N*-métyloxy-carbamates dérivés des cyclohexanols substitués (**Équation 118**).⁵⁴

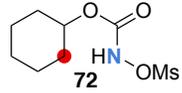
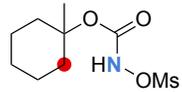
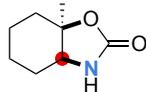
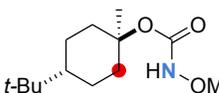
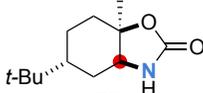
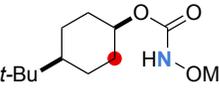
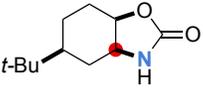
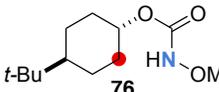


En effet, l'amination intramoléculaire des *N*-métyloxy-carbamates dérivés du 1-méthyl-cyclohexanol (entrée 2, **Tableau 12**), du *cis*-4-*t*-butylcyclohexanol (entrée 4, **Tableau 12**) et du 1-méthyl-4-*t*-butylcyclohexanol (entrée 3, **Tableau 12**) donnent majoritairement les oxazolidinones *cis* correspondantes avec des *ratio* de diastéréoisomères (*dr*) de l'ordre de >99 :1 par rapport aux oxazolidinones *trans*.

Ce *ratio* chute considérablement dans le cas du *N*-métyloxy-carbamate dérivé du cyclohexanol (entrée 1, **Tableau 12**). De plus, le sens de la diastéréosélectivité s'inverse dans le cas de l'amination du lien C-H du *N*-métyloxy-carbamate dérivé du *trans* 4-*t*-butylcyclohexanol (entrée 5, **Tableau 12**). Afin de rationaliser ces tendances stéréosélectives, nous avons utilisé le modèle théorique PBE/BS1 pour l'étude mécanistique de l'amination de liens C-H (**Équation 119**) en présence du catalyseur modèle **1**. Nous avons commencé l'étude avec la réaction de l'amination du cyclohexyl-*N*-métyloxy-carbamate **72**. Cette réaction présente un modèle de l'amination favorisant la formation d'oxazolidinones *cis* (entrée 1, **Tableau 12**). Notons que, tous les états de transitions sont à l'état singulet et que le mécanisme de l'amination de liens C-H est concerté. Le mécanisme complet de cette réaction sera détaillé dans le chapitre 5. Les espèces nitrènes dérivées du *N*-métyloxy-carbamate **72** peuvent adopter deux conformations : une conformation **78** dans laquelle le motif nitrène occupe la position équatoriale sur la conformation chaise du

cyclohexanol, et l'autre dans laquelle ce motif est en position axiale telle que la montre la structure **79**.

Tableau 12. Ratios expérimentaux de diastéréoisomères (*dr*) d'oxazolidinones issues de l'amination intramoléculaire des *N*-métyloxy-carbamates dérivés des cyclohexanols substitués⁵⁴

Entrée	<i>N</i> -métyloxy-carbamate	Oxazolidinone	<i>dr</i> _{exp.} (<i>cis</i> : <i>trans</i>) ^a	<i>dr</i> _{calc.} (<i>cis</i> : <i>trans</i>) ^b
1			80:20	~77:23
2			>99:1	–
3			>99:1	~95:5
4			>99:1	–
5			15:85	~27:73

^a *dr* brut déterminé par RMN ¹H
^b *dr* calculé au niveau de PBE/BS1 en phase gazeuse

En raison des interactions 1,3-diaxiales, le conformère **78** est 0,8 kcal•mol⁻¹ plus stable que son analogue **79**. Pour chaque conformère, l'azote électrophile du nitrene se trouve adjacent à deux liens C-H disponibles pour une insertion potentielle, soient les liens C-H équatorial et axial. Toutefois, le conformère nitrene **79** étant en position axiale, ne peut pas s'insérer dans les liens C-H axiaux pour former le cycle oxazolidinone *trans*, étant donné que les deux centres réactifs formeraient un angle de liaison de 180° (**Figure 36**). Le conformère **79** s'insère donc exclusivement dans le lien C-H équatorial disponible pour donner le diastéréoisomère **73-cis**. D'autre part, le conformère nitrene **78** légèrement plus stable peut s'insérer dans les deux liens C-H équatorial et/ou axial avec des barrières énergétiques quasi-équivalentes, mais supérieures à celle obtenue pour la réaction avec le conformère **79**. L'insertion du conformère **78** dans le lien C-H équatorial donne lieu à l'oxazolidinone **73-cis**, alors que son insertion dans le lien C-H axial donne lieu au diastéréoisomère mineur **73-**

trans. Nous nous trouverons alors dans une situation gérée par le principe de Curtin-Hammett dans lequel les deux conformères sont impliqués dans la formation du produit majeur. L'énergie de l'état de transition conduisant au diastéréoisomère **73-cis** est moins élevée à partir du conformère **79** légèrement moins stable. De plus, uniquement, le conformère le plus stable (**78**) permet d'accéder à l'oxazolidinone mineure **73-trans**. Ainsi, un *dr* en faveur de l'oxazolidinone *cis* est totalement compréhensible.

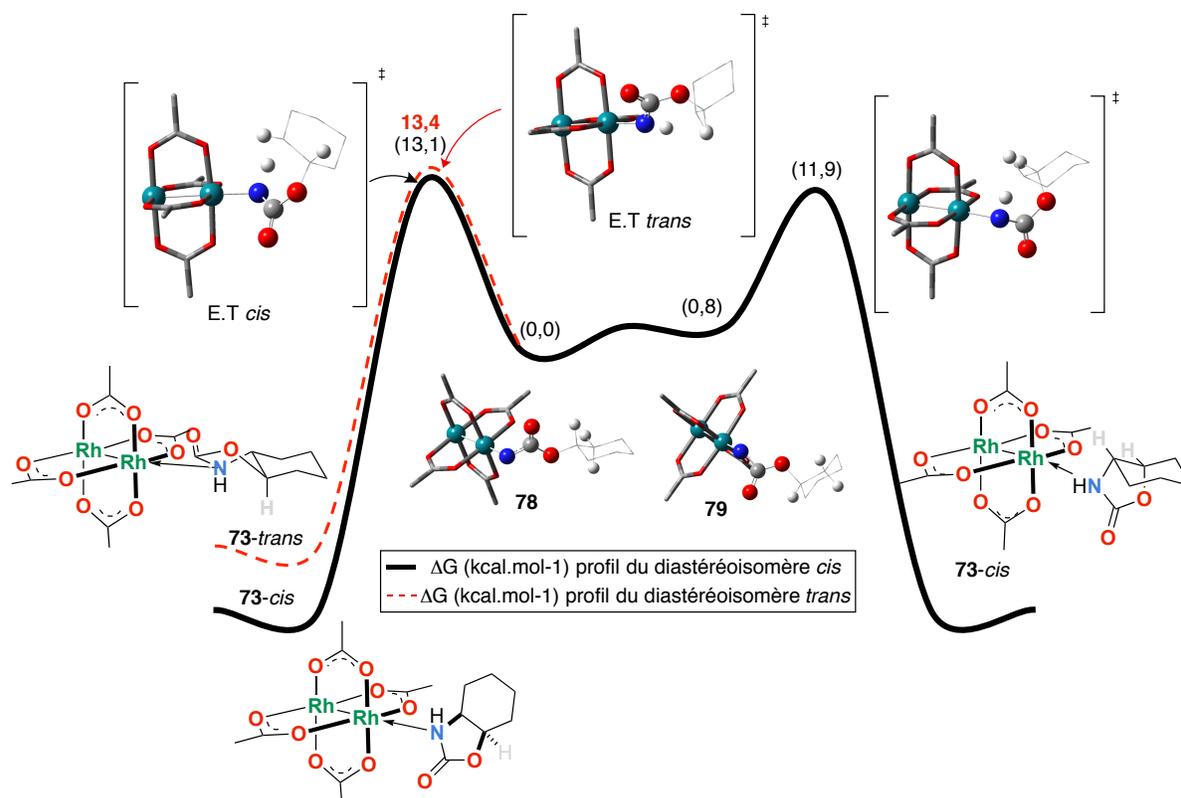


Figure 36. Profils d'énergie libre de Gibbs relative calculés au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du *N*-mésoxylocarbamate **72**. Le profil de la formation d'oxazolidinone **73-cis** (en noir, valeurs entre parenthèses), le profil de formation d'oxazolidinone **73-trans** (en rouge, valeurs en rouge)

Des restrictions géométriques doivent être prises en compte dans le cas des substrats dont la stéréochimie relative est précise, telles que les *N*-mésoxylocarbamates **74** et **76**. Ces dernières possèdent une rigidité conformationnelle intrinsèque. En effet, dans le nitrène de rhodium issu du substrat **74**, le groupement *t*-Bu occupe la position équatoriale afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales sur le cyclohexane; le fragment carbonyle est aussi en équatoriale conférant ainsi, au nitrène **80** une géométrie relative *trans* (**Figure 37**). Ainsi,

deux liens C-H en position adjacente à l'azote électrophile sont disponibles ; le lien C-H axial et celui équatorial. Une insertion dans le lien C-H axial *via* un E.T précoce est plus favorisée, donnant lieu à l'oxazolidinone **75-cis** (**Figure 37**). L'insertion du nitrène **80** dans le lien C-H équatorial passe par un E.T tardif pour donner lieu à l'oxazolidinone **75-trans** (**Figure 37**). Ce dernier E.T montre une interaction gauche déstabilisante entre le groupement méthyle et le fragment carbonyle du nitrène. Cette interaction est causée par une torsion du motif nitrène lors de la C-H insertion où le nouveau lien C-N est dans le plan orthogonal au groupement méthyle (**Figure 37**). Ainsi, une différence de 1,7 kcal•mol⁻¹ entre les barrières des deux états de transitions a été obtenue, résultant un *dr* théorique de l'ordre de 95:5 où l'oxazolidinone **75-cis** est le diastéréoisomère majeur. Cette oxazolidinone a été exclusivement isolée en présence du catalyseur Rh₂(tpa)₄ (**54**) plus encombré que le catalyseur modèle **1** (entrée 3, **Tableau 11**).

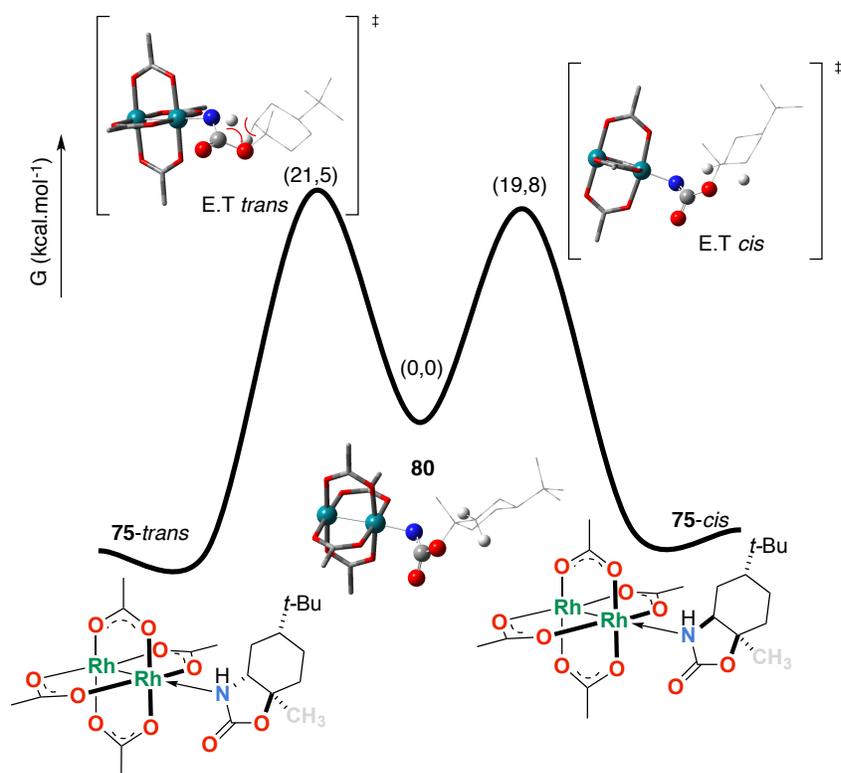


Figure 37. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du *N*-mésyloxy-carbamate **74**

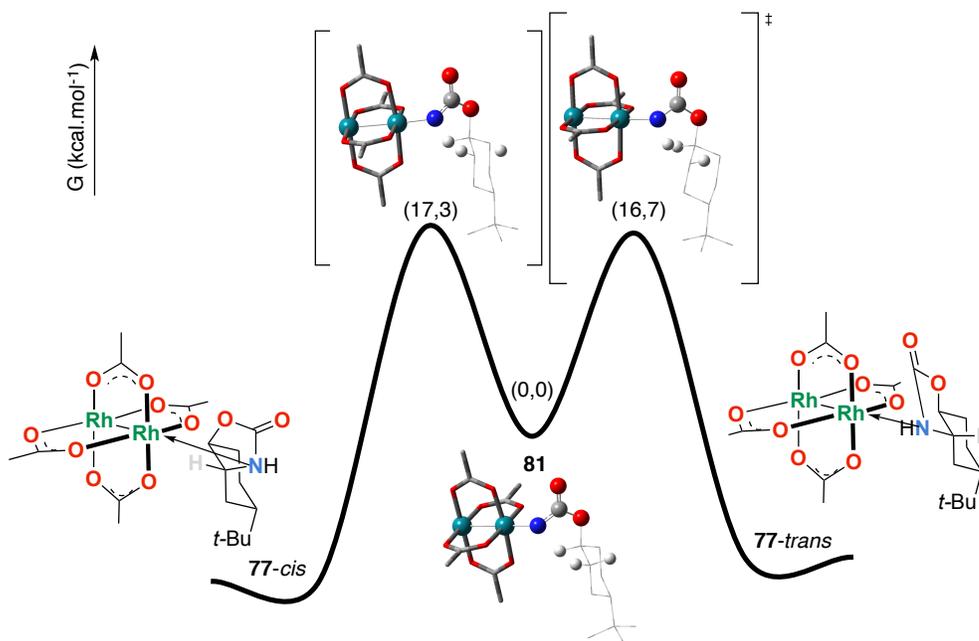


Figure 38. Profil d'énergie libre de Gibbs relative calculé au niveau PBE/BS1 de la réaction de C-H insertion intramoléculaire du *N*-mésyloxycarbamate **77**

Dans le cas de la C-H insertion intramoléculaire de l'espèce nitrène **81** dérivée du *trans* 4-*t*-butylcyclohexyl-*N*-mésyloxycarbamate **76**, l'oxazolidinone **77-trans** a été isolée comme diastéréoisomère majeur. Le groupement bloquant, le *t*-Bu, occupe une position équatoriale, de même que le carbamate, sur le cyclohexane du nitrène de rhodium **81** (**Figure 38**). Ainsi, l'azote du motif nitrène peut s'insérer dans les deux liens C-H adjacents disponibles soient les liens C-H équatorial ou axial (**Figure 38**). En absence d'un groupement méthyle géminale au motif nitrène causant des interactions *gauches* (tel que dans le substrat **74**), l'E.T tardif qui assure l'insertion C-H équatoriale l'emporte sur celui dictant l'insertion axiale avec une $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 0,6 kcal•mol⁻¹. Par conséquent, l'oxazolidinone **77-trans** est le produit majeur (entrée 5, **Tableau 12**).

Ainsi, nous avons été capables de rationaliser les tendances stéréosélectives des réactions de l'amination intramoléculaire. La diastéréosélectivité est dictée principalement par les conformations qu'adoptent les espèces nitrènes de rhodium. Dans le cas où le motif nitrène de rhodium est en position équatoriale, l'insertion dans les liens C-H équatoriaux a lieu *via*

un E.T tardif. Ce dernier, est plus sensible aux changements structuraux telles que les interactions stériques déstabilisantes.

3.4 Conclusions

D'un large spectre de fonctionnelles de la densité, une stratégie reposant sur l'échelle de Jacob de Perdew nous a ramené au choix d'une fonctionnelle GGA afin d'étudier nos systèmes réactionnels. En se référant à un ensemble de données expérimentales, nous avons choisi le modèle PBE/BS1 pour réaliser nos études mécanistiques. Le succès de ce modèle, dans notre cas, provient de la fonctionnelle d'échange-corrélation PBE dont le trou d'échange contient également de la corrélation statique nécessaire pour décrire des systèmes contenant des métaux de transition dont la corrélation est forte. La base de calcul incluant une fonction f pour le rhodium et un pseudopotentiel implicite se montre plus efficace que l'utilisation des effets relativistes scalaires plus coûteux. Ce modèle théorique PBE/BS1 est également fiable et efficace pour le calcul des énergies de liaisons avec une MAE de 1,1 kcal•mol⁻¹ ainsi que pour décrire la réactivité et les propriétés physicochimiques des espèces nitrènes de rhodium. En termes d'études réactionnelles, nous avons constaté qu'une simplification exagérée du système réel peut diverger de la réalité. En utilisant le dimère de rhodium acétate **1** et les *N*-métyloxycarbamates dérivés des cyclohexanols substitués, nous sommes arrivés à rationaliser les diastéréosélectivités des réactions d'amination intramoléculaire qui sont dictées par les conformations des nitrènes de rhodium.

3.5 Bibliographie

1. Foresman. J.B. (1995).; *Exploring Chemistry with electronic structure methods* (Second edition). Pittsburg, PA : Gaussian, Inc.
2. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 064101-8.
3. Lebel, H.; Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-4.
4. Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-85.
5. Lebel, H. *Org. Synth.* **2018**, *95*, 310-27.
6. Lebel, H. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 351-60.
7. Johnson, E. R.; Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 211105-8.
8. Boyar, E. B.; Robinson, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **1983**, *50*, 109-208.
9. Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-8.

10. L'utilisation limitée de CCSD(T) est due à son coût de calcul très élevé.
11. Berry, J. F. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 700-13.
12. Medvedev, M. G.; Bushmarinov, I. S.; Sun, J.; Perdew, J. P.; Lyssenko, K. A. *Science* **2017**, *355*, 49-52.
13. Cohen, A. J.; Mori-Sanchez, P.; Yang, W. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 121104-8.
14. Cohen, A. J.; Mori-Sanchez, P.; Yang, W. *Science* **2008**, *321*, 792-4.
15. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 074109-18.
16. Baerends, E. J. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *87*, 133004-7.
17. Paier, J.; Marsman, M.; Kresse, G. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 024103-13.
18. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 1040-6.
19. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 161101-4.
20. Wang, R.; Zhou, Y.; Ernzerhof, M. *J. Chem. Phys.* **2019**, *150*, 084107-19.
21. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-8.
22. Lin, X.; Sun, J.; Xi, Y.; Pang, B. *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *963*, 284-9.
23. Lin, X.; Xi, Y.; Sun, J. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *999*, 74-82.
24. Kruse, H.; Grimme, S. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 154101.
25. Steinbrener, U.; Bergner, A.; Dolg, M.; Stoll, H. *Mol. Phys.* **1994**, *82*, 3-11.
26. Kaupp, M.; Schleyer, P. v. R.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 1360-6.
27. Lam, W. H.; Lam, K. C.; Lin, Z.; Shimada, S.; Perutz, R. N.; Marder, T. B. *Dalton Trans.* **2004**, 1556-62.
28. Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460-8.
29. Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
30. McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-48.
31. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-61.
32. E. van Lenthe; R. van Leeuwen; Baerends, E. J.; J.G. Snijders. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, *57*, 281-93.
33. van Lenthe, E.; Ehlers, A.; Baerends, E.-J. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8943-53.
34. Nakajima, T.; Hirao, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 385-402.
35. Roscioni, O. M.; Lee, E. P.; Dyke, J. M. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2049-57.
36. Tenant compte des instructions de gaussian, des temps-CPU ne peuvent pas être rapportés, étant donné que leurs calculs ne sont pas évident et dépendent largement des ordinateurs, du type de processeurs etc..
37. Ponec, R.; Bucinsky, L.; Gatti, C. *J. Chem. Theory. Comput.* **2010**, *6*, 3113-21.
38. Xu, X.; Zhang, W.; Tang, M.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory. Comput.* **2015**, *11*, 2036-52.
39. Williams, S.; Edwards, E. *Inter. J. Mol. Sci.* **2004**, *5*, 67-74.
40. Pritchard, B. P.; Altarawy, D.; Didier, B.; Gibson, T. D.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model* **2019**, *59*, 4814-20.
41. Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-3.
42. Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-801.
43. DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230-1.
44. La procédure de calcul est détaillée dans l'annexe 1

45. (a) Cottrell, T. L. (1958).; *The Strengths of Chemical Bonds* (Second edition). London : Butterworth; (b) S. W. Benson. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502-18; (c) Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 465-500.
46. Cowley, M. J.; Lynam, J. M.; Slattery, J. M. *Dalton Trans.* **2008**, *34*, 4552-4.
47. Yan, L.; Lu, Y.; Li, X. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 5529-36.
48. Varela-Alvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-41.
49. Kawamura, T.; Katayama, H.; Nishikawa, H.; Yamabe, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8156-60.
50. Xu, H.; Zhang, X.; Ke, Z.; Zhao, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 29045-53.
51. E. A. Braude, F. C. Nachod. (1955).; *Determination of Organic Structures by Physical Methods*. New York : Academic Press.
52. Khalifa, M. *Réaction d'amination intramoléculaire catalysée aux dimères de rhodium: Synthèse des oxazolidin-2-ones et étude mécanistique*, (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2016.
53. Mamani Laparra, L. *Réaction d'amination intramoléculaire de liens C-H à partir de N-mésyloxy-carbamates catalysée par des complexes de rhodium et d'autres métaux de transition: Synthèse verte d'oxazolidinones*, (Thèse de doctorat), Université de Montréal, 2016.
54. Lebel, H.; Mamani Laparra, L.; Khalifa, M.; Trudel, C.; Audubert, C.; Szponarski, M.; Dicaire Leduc, C.; Azek, E.; Ernzerhof, M. *Org. Biomol. Chem* **2017**, *15*, 4144-58.

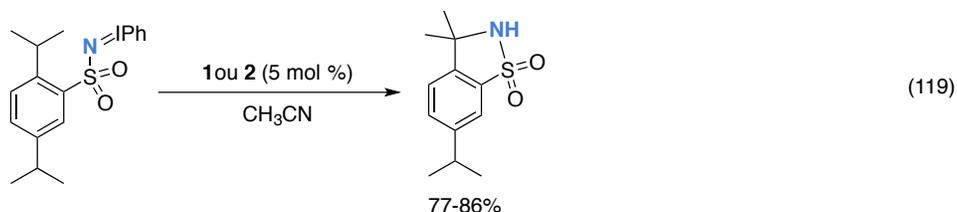
CHAPITRE 4

Études mécanistiques computationnelles sur la réaction d'amination de liens C–H *via* les espèces nitrènes métalliques

Ce chapitre présente un aperçu littéraire sur les réactions d'amination de liens C–H catalysées par des métaux de transition, afin de mettre en contexte les travaux décrits par la suite (chapitre 5). Un examen des facteurs influençant les différentes voies réactionnelles d'amination catalytique de liens C-H sera présenté, dans le but de fournir une vision mécanistique complète et détaillée.

4.1 L'amination de liens C–H catalytique *via* le transfert des nitrènes métalliques

Dès sa mise au point par Breslow,¹ l'amination catalytique d'un lien C-H a suscité de l'intérêt puisqu'il s'agit d'une approche très efficace pour la préparation de composés aminés, sans le recours à des manipulations de groupements fonctionnels (Équation 119).²



Pour la majorité des méthodes qui ont été rapportées depuis, on suppose que des espèces nitrènes métalliques sont impliquées dans le mécanisme réactionnel, puisqu'elles peuvent réagir directement sur un lien C-H pour donner lieu à un lien C-N.³ Tel que discuté précédemment, il n'est pas toujours évident d'isoler et/ou caractériser les espèces nitrènes métalliques, intermédiaires clés de la réaction d'amination. Les preuves expérimentales mettant en évidence leur génération *in-situ* sont généralement limitées (Figures 39).^{4,5,6,7,8}

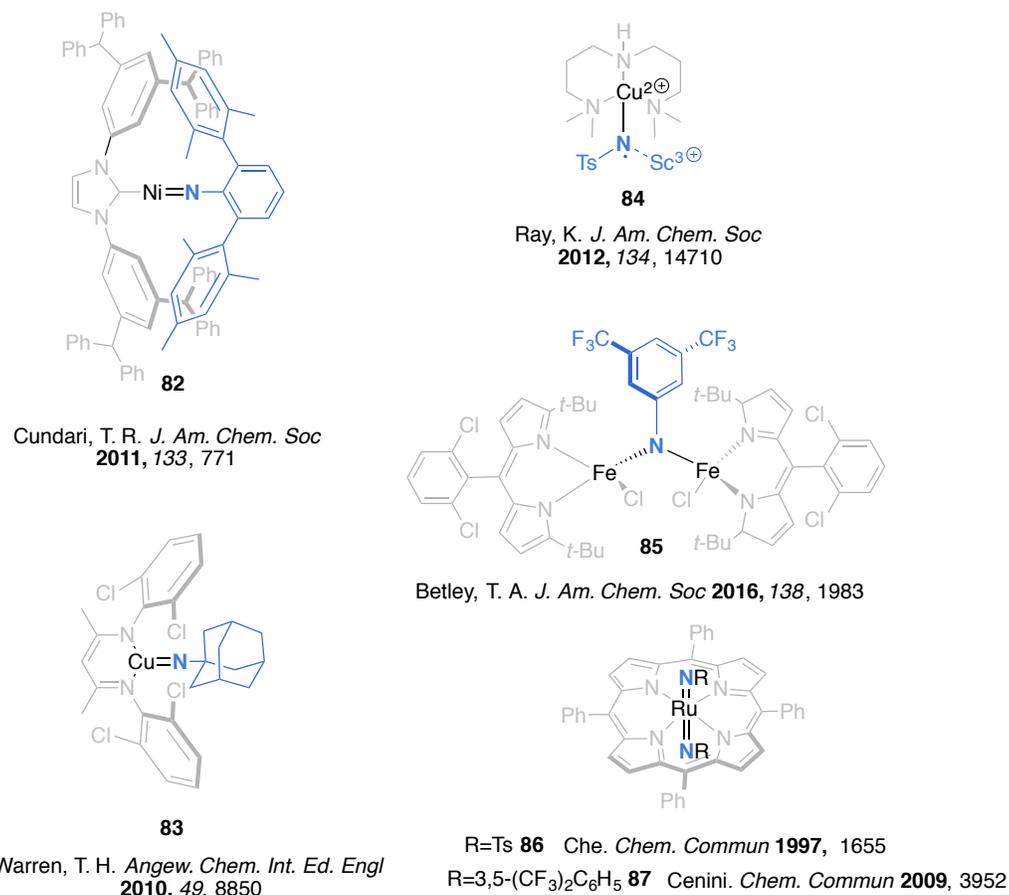
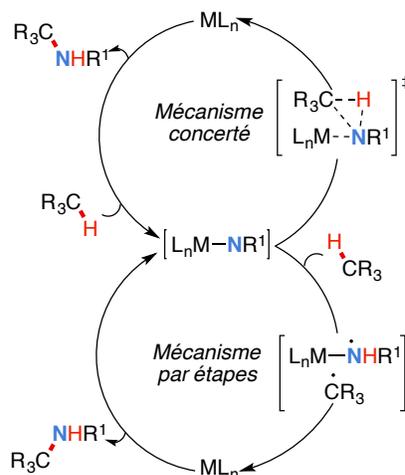


Figure 39. Nitrènes métalliques isolés et caractérisés pour la réaction d'amination de liens C-H

4.2 Aspects mécanistiques

Dans la littérature, on discute deux mécanismes d'insertion de nitrènes dans un lien C-H, un mécanisme concerté ou celui par étapes (radicalaire) (**Schéma 18**). La mise en évidence de l'une des deux voies mécanistiques dictant l'insertion catalytique des nitrènes métalliques dans les liaisons C-H nécessite fréquemment le recours à des études expérimentales (étude cinétique, horloge radicalaire...) qui sont complémentaires aux études computationnelles.

Schéma 18. Mécanismes possibles de l'amination catalytique de liens C-H *via* les espèces nitrènes métalliques

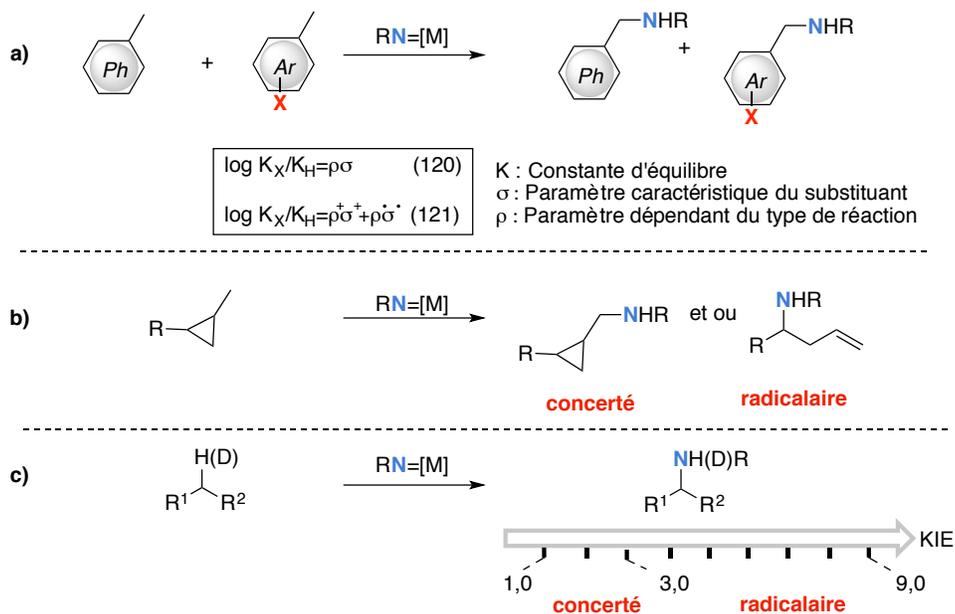


4.2.1 Étude mécanistique expérimentale

Une série d'expériences modèles a été établie afin de déterminer laquelle des deux voies mécanistiques présentées ci-dessus (**Schéma 18**) est valide pour un processus d'amination catalytique donnée. À partir de ces expériences, un comportement typique est attendu en fonction de la nature de l'intermédiaire nitrène actif (**Schéma 19**). Parmi ces expériences, nous trouverons notamment les réactions de compétition pour l'amination du toluène *vs.* ses analogues *p*-substitués (**Schéma 19.a**). Ces expériences peuvent fournir soit une dépendance linéaire avec l'équation de Hammett (**Équation 120, Schéma 19.a**) indiquant une amination de liens C-H concertée, soit une dépendance binaire (**Équation 121, Schéma 19.a**) impliquant une amination de liens C-H radicalaire (multi-étapes). L'utilisation d'horloges radicalaires comme substrats (**Schéma 19.b**) ou parfois l'addition d'inhibiteurs de radicaux a également été utilisée pour examiner les deux chemins mécanistiques. L'ouverture du cycle de l'horloge radicalaire est un indicateur d'un mécanisme multi-étapes, alors que l'absence de la fragmentation suggère un mécanisme concerté. Dans le cas, d'inhibiteurs de radicaux, si une décélération de la vitesse de la réaction d'amination est observée, un mécanisme radicalaire est alors postulé. L'expérience la plus fréquemment effectuée est la mesure de l'effet isotopique cinétique (KIE), qui consiste à mesurer la vitesse de la réaction d'amination compétitive dans un lien C-H *vs.* un lien C-D (**Schéma 19.c**). Un KIE primaire est attendu lors d'une réaction dans laquelle l'état de transition implique un

transfert d'hydrogène (un hydrure, ou H radicalaire). Un KIE de l'ordre de $\sim 1,0$ à $2,0$ est généralement attribué à un mécanisme concerté alors qu'un KIE supérieur est associé à un transfert d'un hydrogène radicalaire lors de l'amination de liens C-H (des exemples plus détaillés seront présentés par la suite).

Schéma 19. Investigation mécanistique expérimentale de l'amination catalytique de liens C-H : **(a)** Expérience de Hammett, **(b)** Utilisation d'horloges radicalaires et **(c)** Mesure de KIE



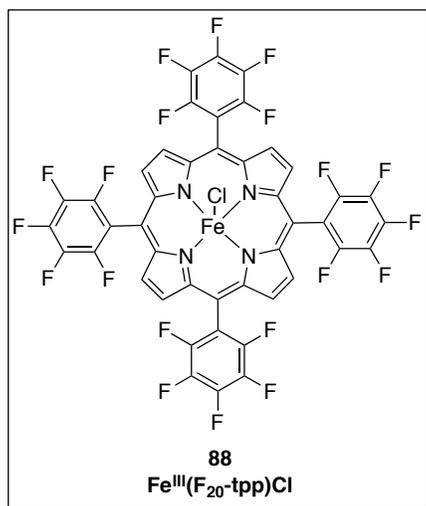
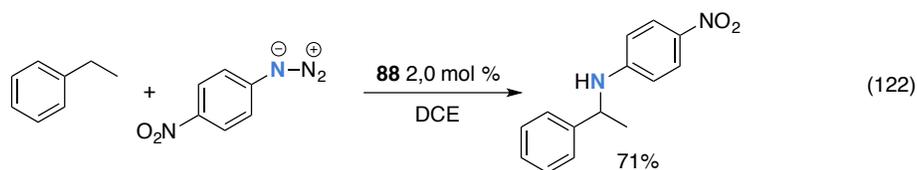
Bien que les expériences de contrôle mentionnées ci-dessus donnent des indications sur le mécanisme réactionnel (concerté et/ou multi-étapes), il n'est pas toujours possible d'établir avec certitude le chemin réactionnel précis. En complétant ces données expérimentales avec une étude de la PES, on obtient une bien meilleure compréhension des réactions d'amination de liens C-H.

4.2.2 Étude mécanistique computationnelle : Mécanisme par étapes dans la réaction d'amination de liens C-H

4.2.2.1 En présence de catalyseurs à base du fer

Basés sur les travaux de Breslow,¹ Che et *al.*⁹ ont démontré que les analogues de porphyrines de fer(III) pouvaient agir comme des catalyseurs efficaces pour l'amination intramoléculaire

de liens C-H (**Équation 122**).



Les calculs DFT menés par Shaik et *al.*¹⁰ montrent que les nitrènes de fer(IV) **89**, modèle simplifié des espèces nitrènes impliquées dans cette réaction (**Équation 122**), sont de spin élevé soit doublet ou quartet (**Figure 40**). La différence énergétique entre les deux états de spin possibles de **89** est d'environ 0,2 kcal•mol⁻¹. L'amination du propène *via* ces intermédiaires se fait selon un mécanisme radicalaire par étapes de multiplicité doublet ou quartet. L'étape cinétiquement déterminante lors de cette réaction est l'abstraction radicalaire d'un hydrogène. La différence entre les deux barrières de différentes multiplicités n'est que de 0,3 kcal•mol⁻¹ soit 1,6 fois plus rapide lors de l'insertion quartet. L'étape de la recombinaison radicalaire est assez rapide voire sans barrière selon les deux voies quartet et doublet respectivement.

Les études mécanistiques expérimentales de l'amination de liens C-H allyliques catalysée par le dérivé de la porphyrine de fer **90**¹¹ appuient davantage le mécanisme multi-étapes avec une recombinaison radicalaire très rapide (**Schéma 20**). L'effet cinétique isotopique (KIE) mesuré est de 2,5 indiquant un transfert de l'hydrogène lors de l'étape cinétiquement déterminante (**Schéma 20.a**).

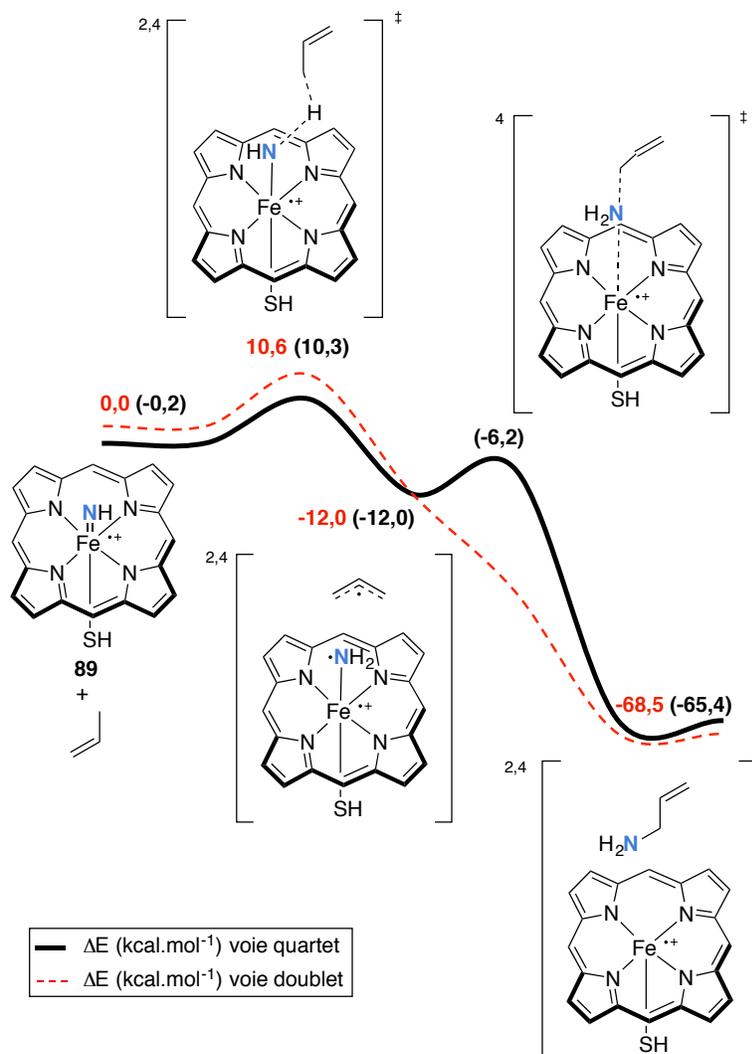
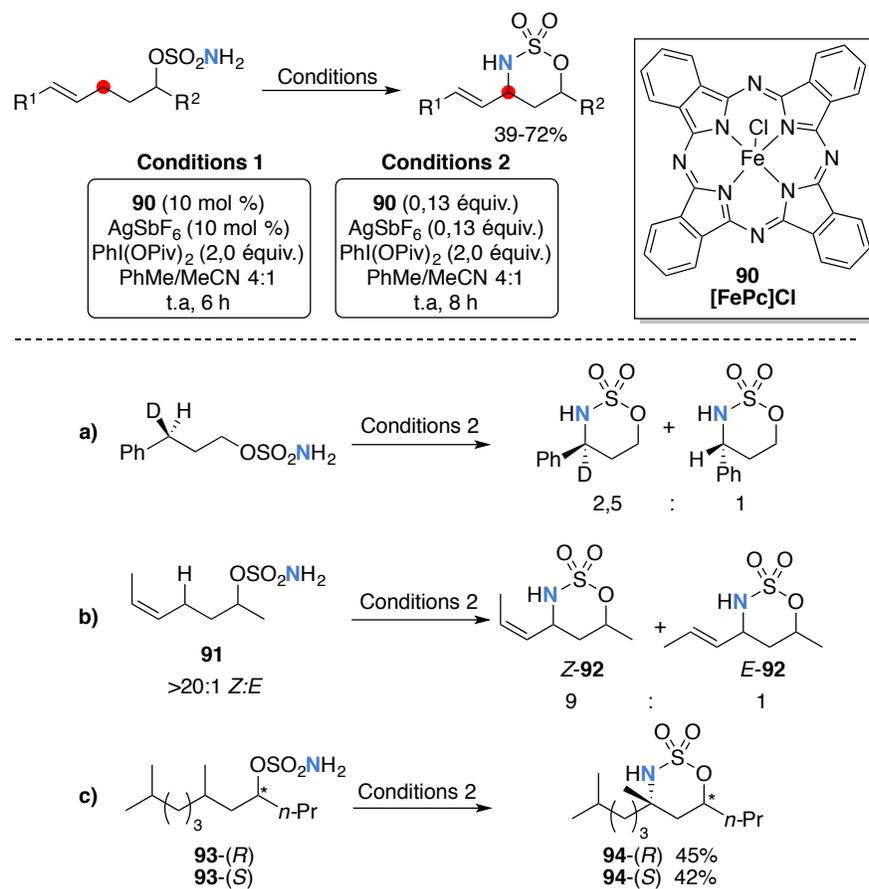


Figure 40. Profils d'énergie de l'amination du propène par les nitrenes de fer(IV) **89** dans le chlorobenzène selon le chemin doublet (en rouge) et le chemin quartet (en noir, valeurs entre parenthèses)¹⁰

De plus, la stéréochimie relative du double lien du fragment allyle du substrat **91** n'a pas été retenue lors de l'amination du lien C-H. Ceci appuie la formation d'un intermédiaire radicalaire lors de cette transformation (**Schéma 20.b**). Toutefois, la réaction se révèle stéréospécifique lorsque le sulfonamide du départ est chiral, ce qui suggère une recombinaison très rapide (**Schéma 20.c**).¹¹

Schéma 20. Étude mécanistique expérimentale de l'amination allylique catalysée avec le complexe de fer **90**



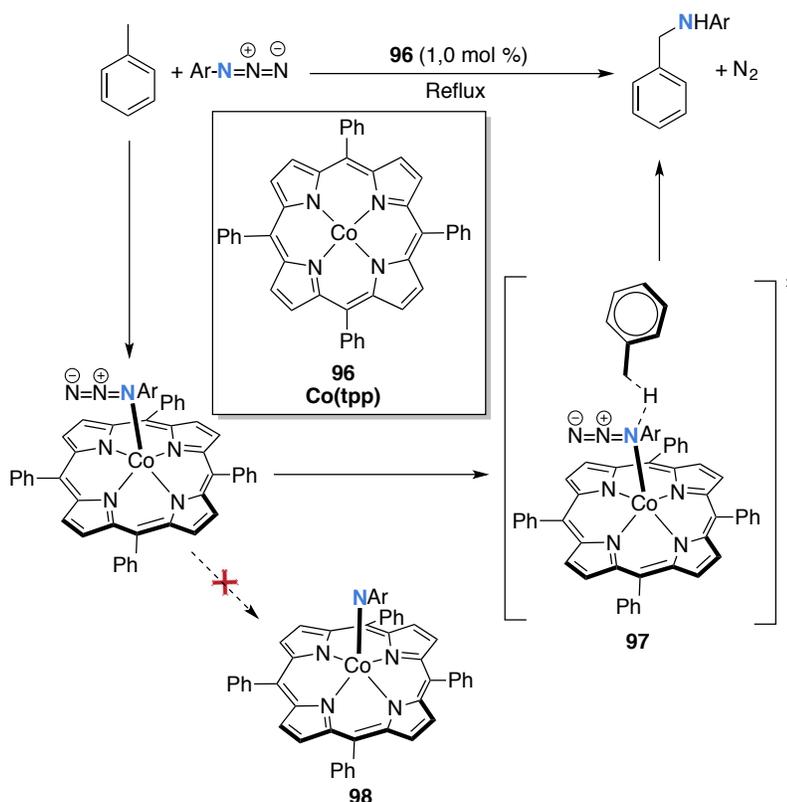
4.2.2.2 En présence de catalyseurs à base du ruthénium

Che et *al.*¹² ont été aussi les premiers à démontrer l'efficacité de la porphyrine de ruthénium **96** à catalyser l'amidation de liaisons C-H benzyliques et allyliques (Équation **123**). Ils ont même réussi à caractériser les espèces nitrènes de ruthénium **86** (Figure 39). Un mécanisme radicalaire en deux étapes a été proposé, en se basant sur les KIE mesurés allant de 6,1 à 11 et une pente Hammett ρ' de l'ordre de +0,62. Plus d'une décennie s'est ensuite écoulé avant que Cenini et *al.*⁸ réussissent à isoler et caractériser les espèces nitrènes de ruthénium **87** également actives dans la réaction d'amination de liens C-H (Figure 39). L'étude DFT de ces systèmes prouve que le mécanisme est radicalaire impliquant probablement les intermédiaires mono- ou bis-imidoruthénium **41** et **42** respectivement (Figure 20).

4.2.2.3 En présence de catalyseurs à base de cobalt

De même, en présence de la porphyrine de cobalt(II) le mécanisme d'amination de liens C-H semble être radicalaire. Cenini et *al.*¹⁴ ont mené une étude expérimentale détaillée sur le mécanisme de l'amination du toluène en présence des azotures aromatiques catalysée par le complexe **96** (Schéma 22). Les auteurs proposent que l'abstraction radicalaire de l'hydrogène ait lieu à partir du complexe nitrénoïde *via* l'état de transition **97** plutôt que sur les espèces nitrènes de cobalt **98**. Ils se basent sur l'anomalie observée lors de la mesure des pentes de Hammett, dans lesquelles la pente polaire est négligeable vis-à-vis la pente radicalaire.^{14,15} En outre de la valeur KIE mesurée, assez élevée, qui est de 14,0.

Schéma 22. Hypothèse mécanistique de l'amination du toluène catalysée par le complexe de cobalt **96**¹⁴



Les complexes nitrènes de cobalt **20-22** ont été déjà caractérisés avec succès (**Figure 9**).^{16,17,18} Ainsi, l'exclusion d'une amination de liens C-H *via* ces intermédiaires ne semble pas être une règle générale. En effet, Zhang et De Bruin¹⁹ ont étudié par DFT et EPR le mécanisme de l'amination de l'éthylbenzène en présence de **96**. L'étude DFT a révélé que la

formation des espèces nitrènes de cobalt(III) **100** est exothermique. Elle a lieu *via* une simple élimination de N₂ moléculaire à partir du nitrénoïde **99** pour donner les espèces nitrènes **100** radicalaires dans lesquelles la densité de spin est majoritairement localisée sur l'azote du motif 'NR' (**Figure 41**). Par conséquent, ces intermédiaires devraient être détectables par EPR, ce qui était le cas. L'amination de liens C-H à partir de ces espèces nitrènes se fait selon le mécanisme multi-étapes radicalaire similaire à celui en présence des catalyseurs de fer (**Figure 41**).

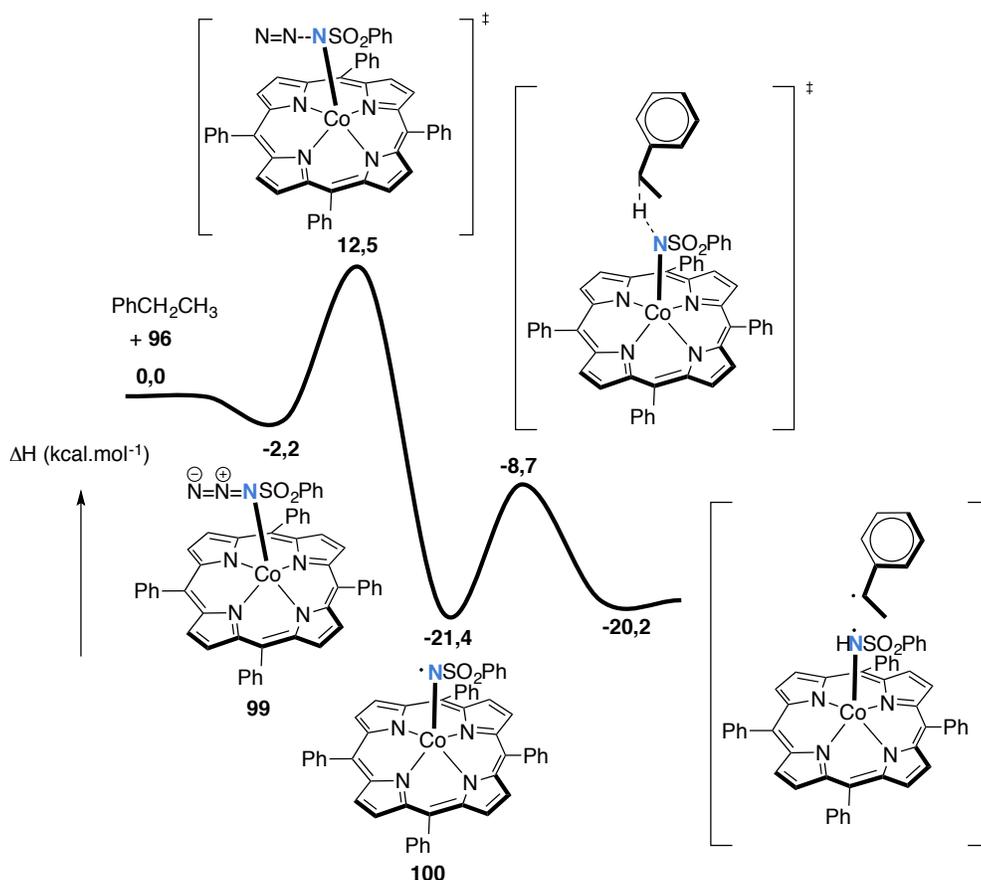
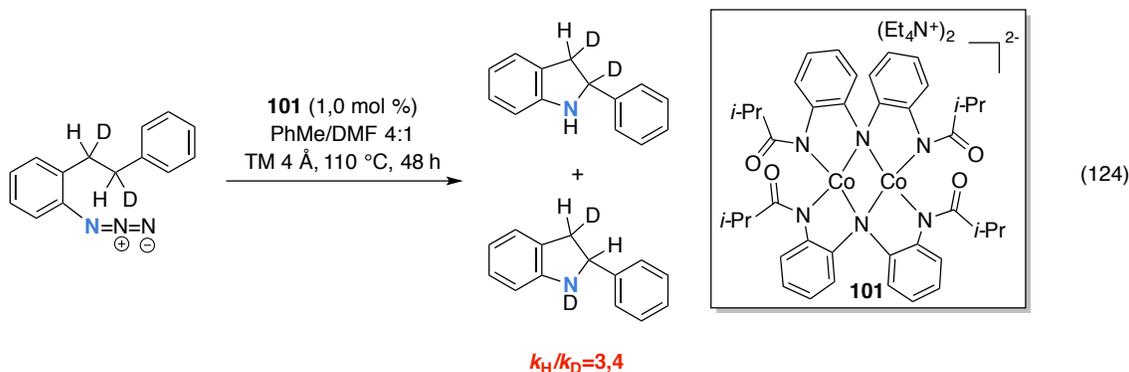


Figure 41. Profil d'enthalpie calculé pour l'amination de l'éthylbenzène par les nitrènes de Co(III)¹⁹

Lors de la préparation des indolines à partir des azotures d'aryles en présence du catalyseur binucléaire à base de cobalt **101**, un KIE de 3,4 a été mesuré. Cela propose, également, une réaction d'amination de liens C-H *via* un mécanisme radicalaire (**Équation 124**).²⁰



4.2.2.4 En présence de catalyseurs à base de cuivre

Les espèces sulfonylnitrène de cuivre ont suscité de l'intérêt depuis leur mise au point dans les années soixante.²¹ Les calculs DFT réalisés par Nicholas et Houk²² sur l'amination catalytique en présence de sulfonylnitrène de bis(imine) de cuivre **102** ont montré que la faible différence d'énergie calculée entre l'état triplet (état fondamental) et l'état singulet multiconfigurationnel (excité) conduit à une bifurcation des voies réactionnelles. L'amination des dérivés du toluène se fait *via* des états de transition d'insertion triplet (inférieurs en énergie par rapport aux états de transition singulet correspondants) (**Schéma 23**). Cundari²³ arrive à la même conclusion lorsqu'il a comparé les données cinétiques expérimentales à celles calculées pour l'amination catalytique de l'indane en présence des nitrènes de cuivre riches en électrons **83** (**Schéma 24**).

L'amination de liens C-H catalysée par le complexe de cuivre **103** en présence d'iminoiodinanes a été mise au point par Perez et *al.*; elle s'est montrée efficace pour la fonctionnalisation de liens C(*sp*³)-H^{24,25} et les liens C-H aromatiques (**Équation 125**).²⁶

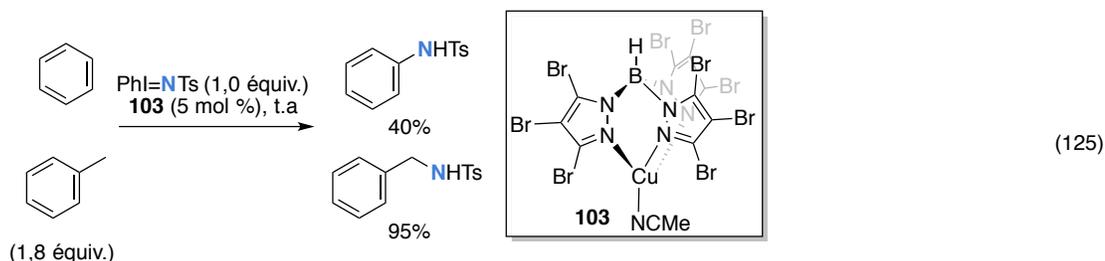


Schéma 23. Les deux voies mécanistiques compétitives de l'amination intermoléculaire benzylique catalysée par un complexe de cuivre²²

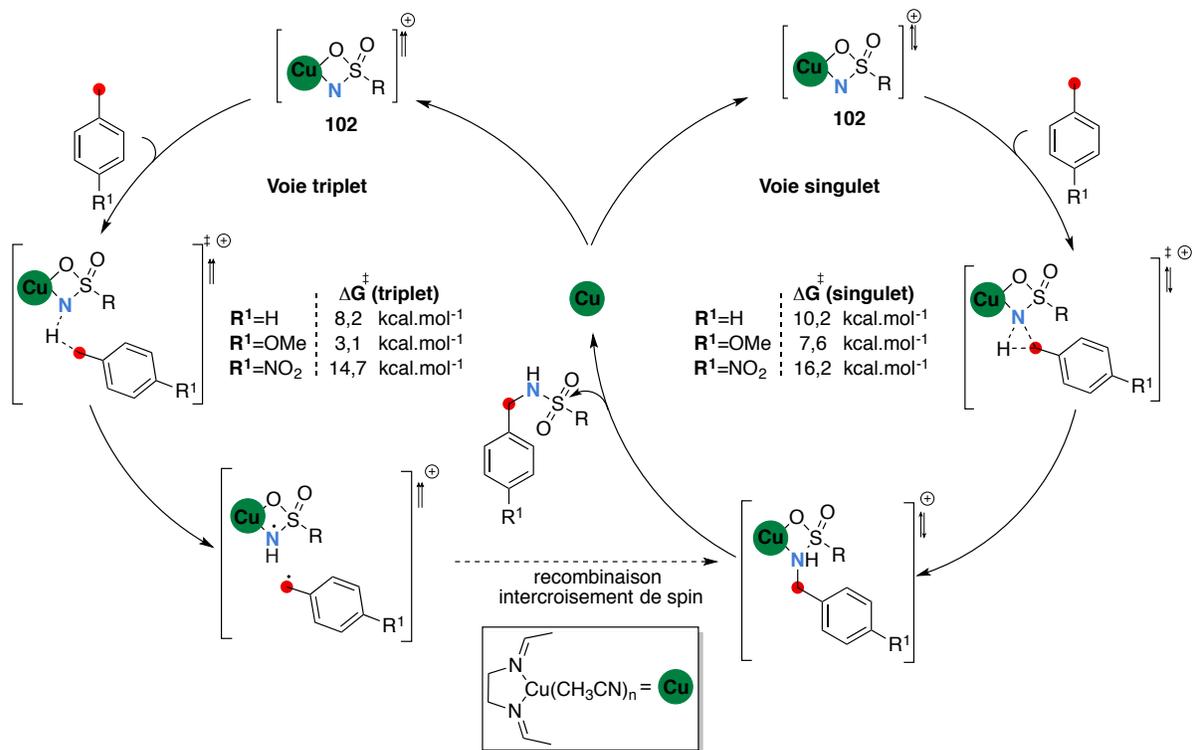
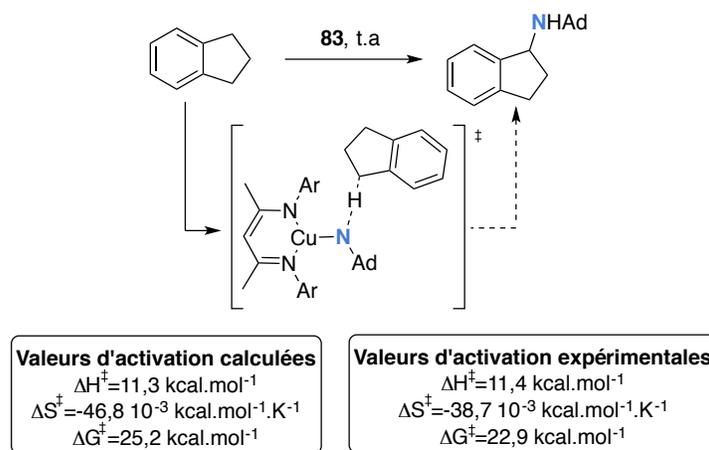


Schéma 24. Études cinétiques de l'amination de l'indane catalysée au cuivre²³



L'étude DFT menée par Bao et ses collaborateurs²⁷ montre que le nitrène de cuivre, généré lors de l'amination du benzène et du toluène catalysée par le complexe **103**, est triplet à l'état fondamental. Les deux électrons non appariés de l'espèce nitrène **104** sont localisés

principalement sur l'azote (voir la distribution de la densité de spin valeurs en rouge et en italique **Figure 42**). L'amination du benzène *via* les espèces nitrènes **104** se fait selon une aziridination radicalaire d'un des doubles liens C=C suivie du transfert d'un hydrogène radicalaire afin de régénérer l'aromaticité (**Figure 42**). La réaction d'amination du toluène a quant à elle lieu selon un mécanisme radicalaire classique, similaire à celui observé avec les catalyseurs de cobalt (**Figure 41**). La voie de l'aziridination a été également calculée dans le cas du toluène mais elle se montre plus énergétique que le mécanisme d'amination radicalaire par abstraction d'hydrogène ($\Delta\Delta G^\ddagger = +3,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, **Figure 42**).

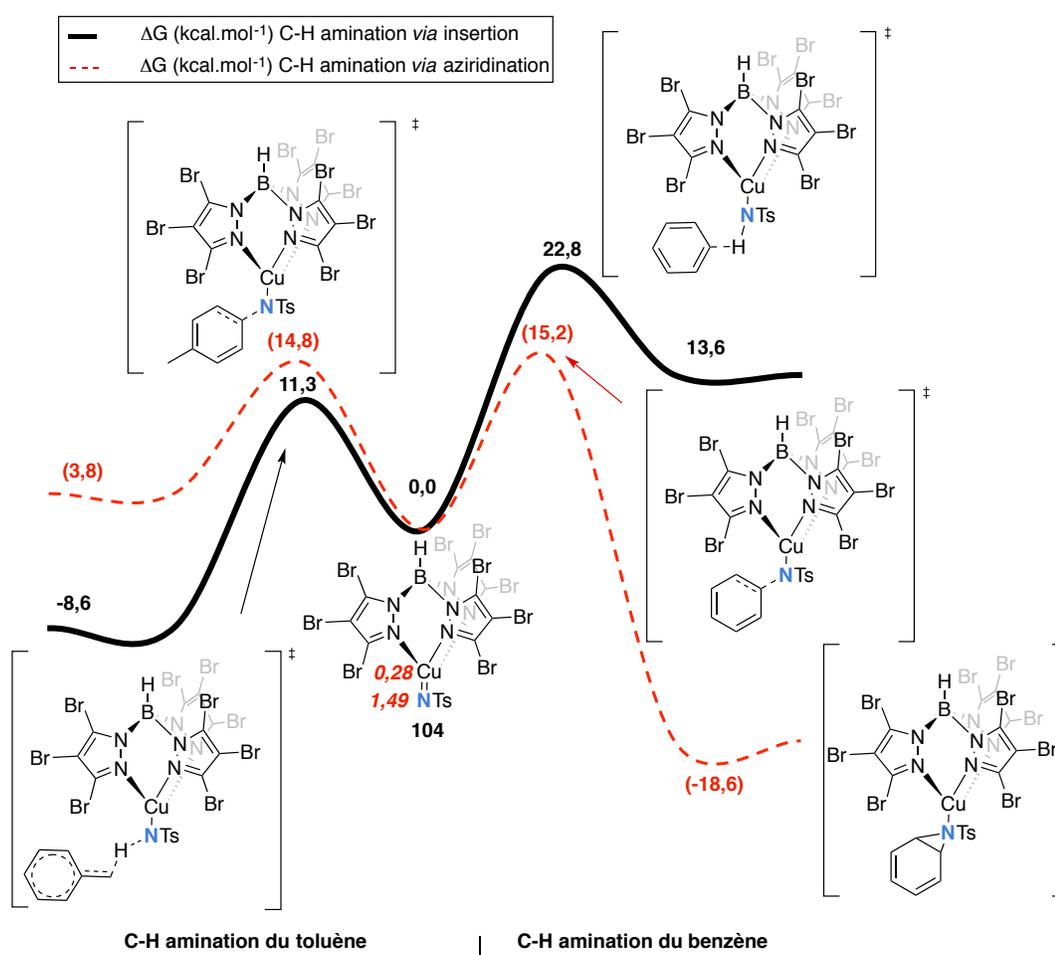


Figure 42. Profils d'énergie calculés pour l'amination du benzène et du toluène par les nitrènes de cuivre *via* aziridination (profil rouge, valeurs entre parenthèses) et *via* insertion radicalaire (profil noir).

Les études cinétiques menées par Nicholas²² et Warren²⁸ proposaient déjà un tel mécanisme pour l'amination de liens C-H aliphatiques en présence des nitrènes de cuivre pour lesquels

un KIE de 4,6 a été mesuré (**Schéma 25.a**). De plus, une racémisation des substrats énantiométriques a été observée (**Schéma 25.b**) ainsi que l'ouverture du cycle de substrats agissant comme horloges radicalaires (**Schéma 25.c**). Les nouveaux catalyseurs de cuivre(I) **108** développés par Stavropoulos et *al.*²⁹ sont efficaces pour l'amination de liens C-H. L'étude cinétique de cette réaction donne des résultats similaires à ceux observés pour l'amination initiée par les espèces nitrènes de cuivre **104** et **107**. Cela laisse penser qu'il s'agit d'une insertion d'un nitrène triplet selon un mécanisme radicalaire. Les calculs DFT appuient cette hypothèse en révélant qu'une interconversion de spin a lieu, toutefois, juste après la formation de l'intermédiaire biradical triplet. Ce dernier évolue vers une recombinaison C-N *via* un état singulet (**Schéma 26**).²⁹

Schéma 25. Étude mécanistique expérimentale de l'amination de liens C-H catalysée par un complexe de cuivre^{22,28}

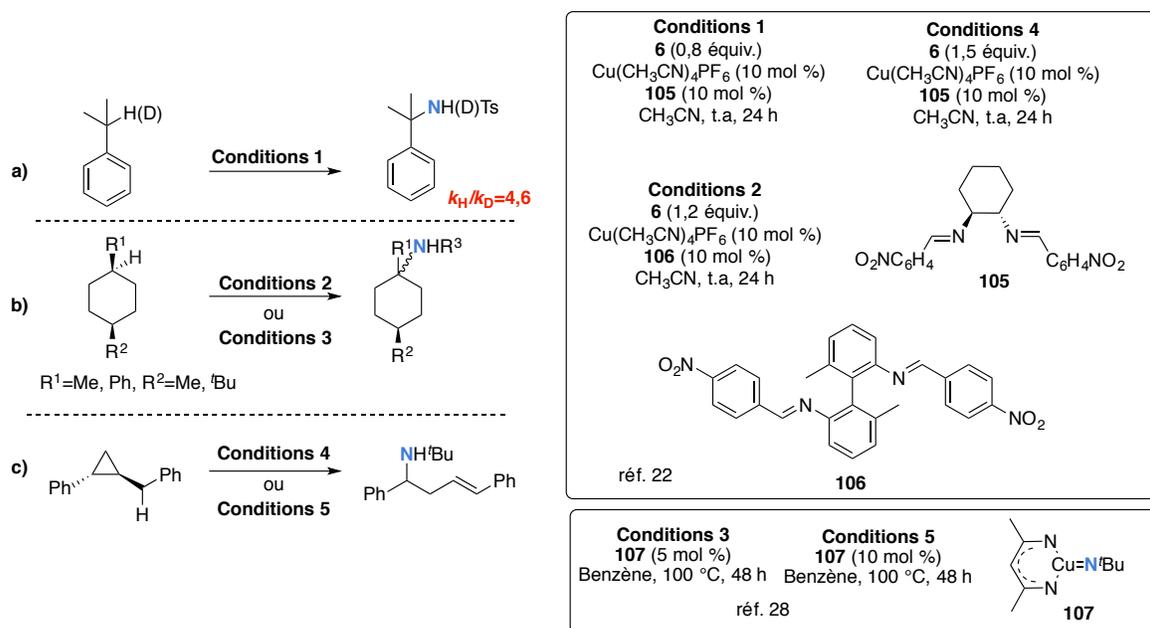
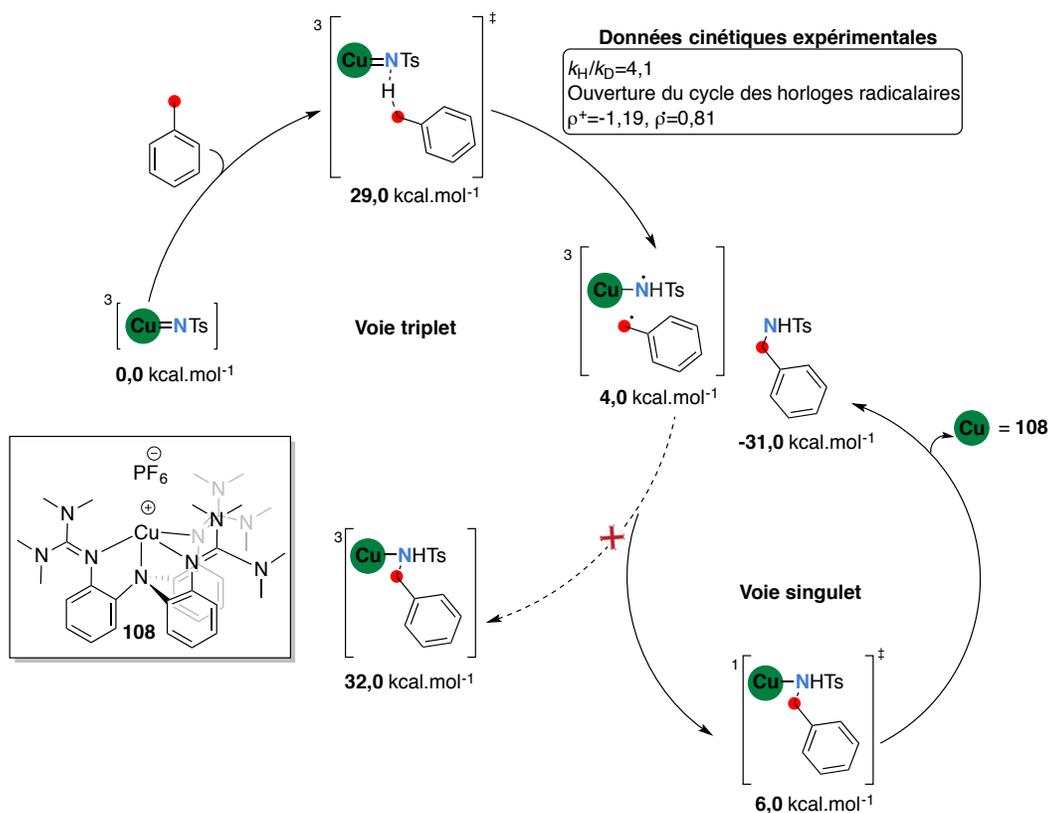
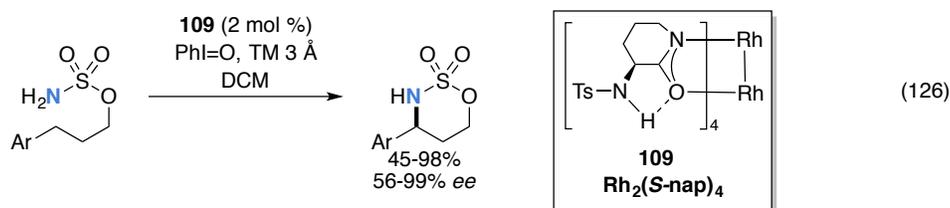


Schéma 26. L'amination radicalaire de liens C-H catalysée par un complexe de cuivre *via* une interconversion de spin



4.2.2.5 En présence de catalyseurs à base de rhodium

Dubois a conçu le $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$ qui représente le premier exemple de dimère de rhodium carboximidate chiral induisant des réactions d'amination énantiosélective de liens C-H (**Équation 126**).³⁰

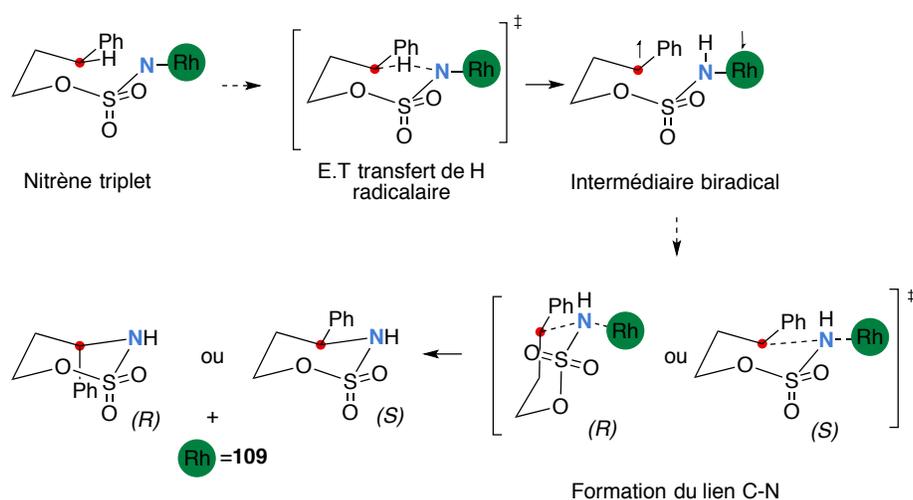


L'étude théorique de l'amination catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$ (**109**) réalisée par Zhang³¹ révèle des caractéristiques mécanistiques très différentes des réactions analogues catalysées par les dimères de rhodium carboxylates (**Schéma 27**). L'amination se déroule en deux étapes impliquant en premier une abstraction intramoléculaire d'un atome d'hydrogène sur le

profil triplet pour générer, par intercroisement de spin, un intermédiaire diradicalaire à l'état singulet à couche ouverte.

Ce point de croisement est appelé 'le point de croisement d'énergie minimale' ou **MECP** (**Figure 43**). En présence du rhodium (ou tout autre métal de transition) le couplage spin-orbite permet ce type d'interconversion de spin considérée comme, généralement, non permise pour les molécules purement organiques. Ce phénomène sera discuté plus en détail dans le chapitre 7.

Schéma 27. Mécanisme de l'amination de liens C-H en présence de nitrènes de rhodium



Par la suite, le profil énergétique minimal est celui passant par une recombinaison du nouveau lien C-N selon un état de transition singulet à couche ouverte (**Figure 43**). Après la formation du diradical triplet, les profils singulet à couche fermée et triplet s'intercroisent. Cet intercroisement évolue, par la suite, vers un état de transition de recombinaison, singulet à couche fermée, qui est responsable de la formation du centre stéréogénique (**Figure 43**). Cette proposition mécanistique est confirmée par un excès énantiomérique calculé (94,2% *ee*) cohérent avec les résultats expérimentaux (92,0% *ee*).³¹

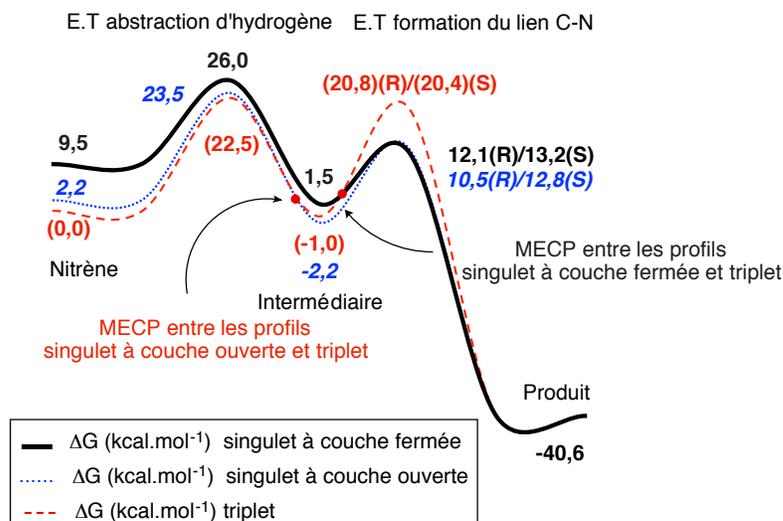
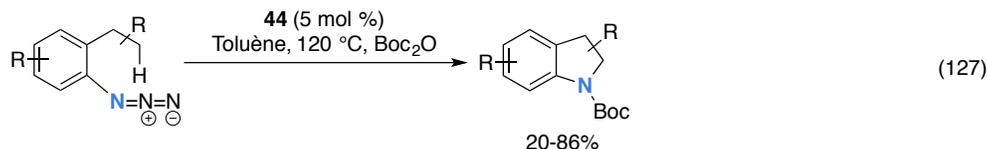


Figure 43. Profils d'énergie calculés d'amination en présence du $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$ (**109**) selon la voie singulet à couche fermée (profil noir), voie singulet à couche ouverte (profil bleu, valeurs en italique) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)³¹

Un mécanisme similaire a été proposé pour la réaction d'amination intramoléculaire d'indanes en présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**44**) développée par Driver et *al.*³² (**Équation 127**).



L'étude DFT menée par Zhao et Ke³³ montre que les espèces nitrènes de rhodium impliquées dans cette réaction sont triplet à l'état fondamental suggérant en principe, une abstraction d'un hydrogène radicalaire. Toutefois, l'état de transition singulet de cette transformation n'est que +2,7 kcal.mol⁻¹ plus énergétique. De plus, un MECP a été localisé entre les deux profils juste après l'état de transition singulet considérablement asynchrone et la formation du biradical. Étant donné que la barrière de la recombinaison radicalaire est très élevée, l'interconversion de spin se montre plus rapide. Ainsi, la formation de l'amine correspondante aura lieu par le transfert d'un hydrogène radicalaire voire un hydrure.

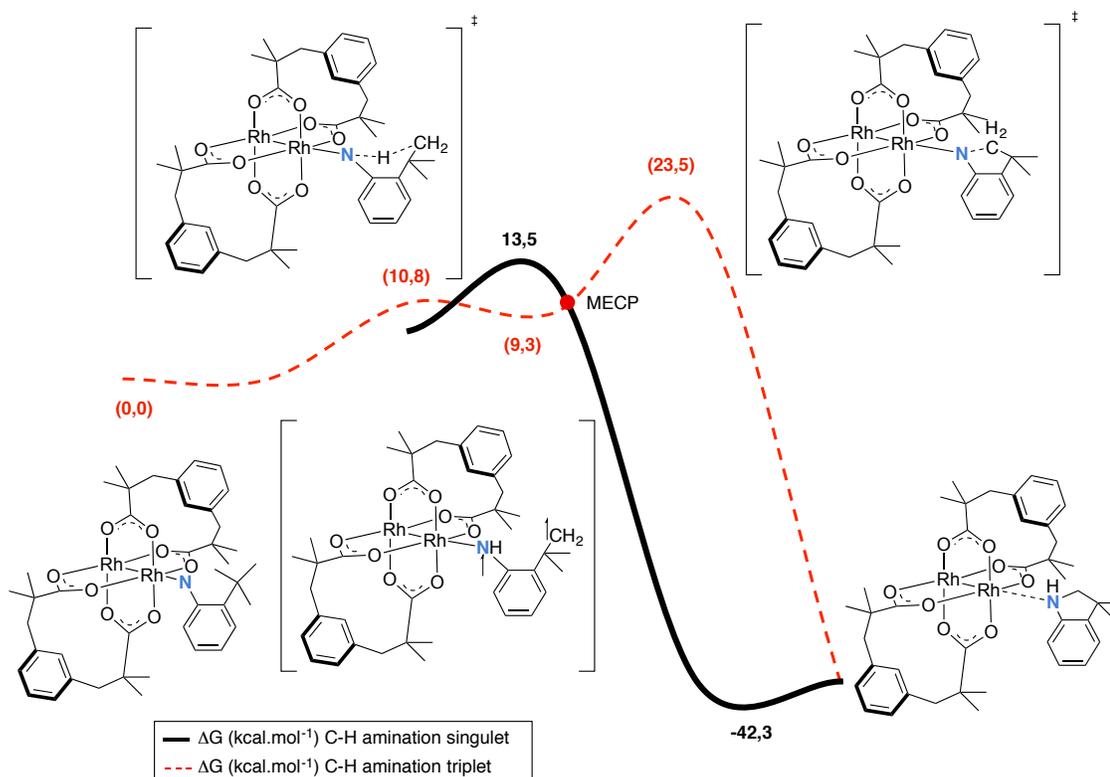
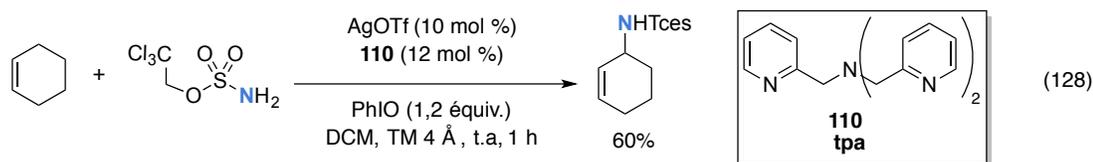


Figure 44. Profils d'énergie calculés de l'amination en présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**44**) selon la voie singulet (profil noir), et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)³³

4.2.2.6 En présence de catalyseur à base d'argent

Malgré un KIE mesuré de l'ordre de 3,0 et une pente Hammett négative les complexes monomères d'argent(I) ne semblent pas opérer selon un mécanisme concerté classique lors de la réaction d'amination de liens C-H (**Équation 128**). Les études DFT de Berry et Shomaker proposent plutôt un mécanisme par abstraction d'un hydrogène radicalaire ou un hydrure avec une interconversion intersystème de spin après la formation du biradical.³⁴



En se basant sur ce mécanisme³⁴ Shomaker et *al.*³⁵ ont réussi à rationaliser la chimiosélectivité observée lors de l'amination radicalaire concertée en présence de $\text{Ag}(\text{tpa})\text{OTf}$. Leur étude DFT³⁵ montre que les interactions de faibles énergies favorisent

l'amination des liens benzyliques puisque les interactions π - π stacking et le cation $(Ag)^+ - \pi$ stacking sont plus prononcés pour l'abstraction de l'hydrogène radicalaire de liens C-H benzyliques que les liens C-H allyliques et propagiques respectivement (**Figure 45**).

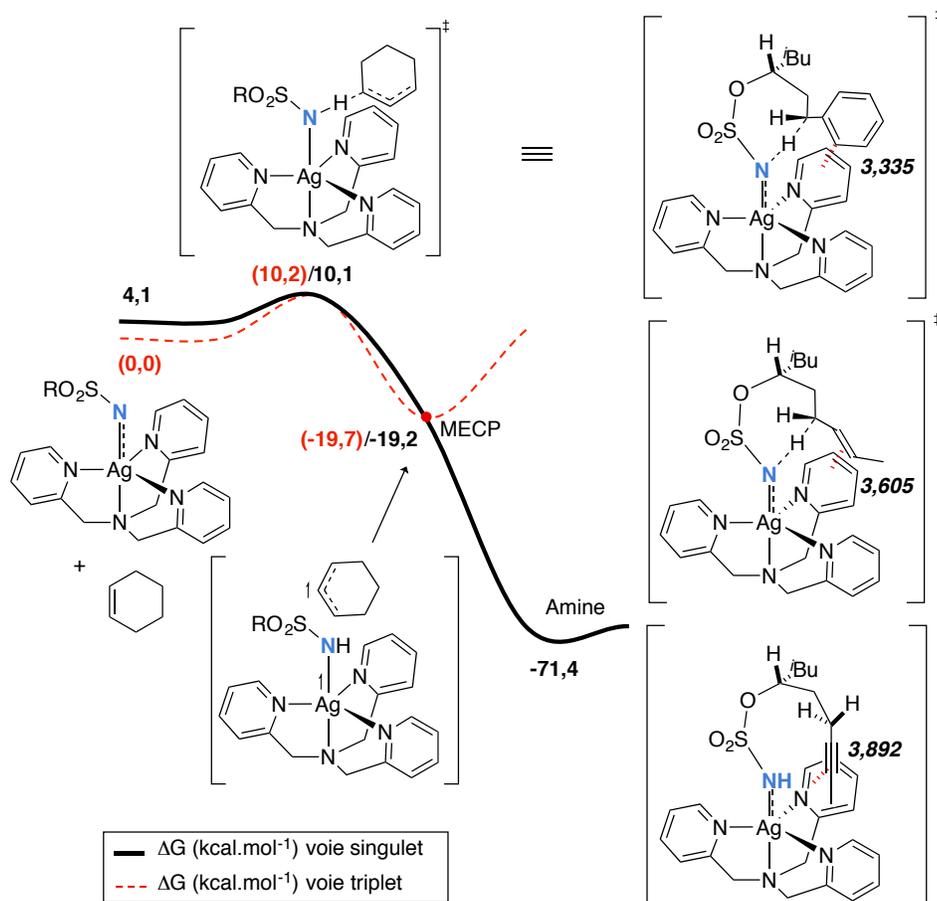


Figure 45. Profils d'énergie calculés pour l'amination en présence de $Ag(tpa)OTf$ selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)³⁴

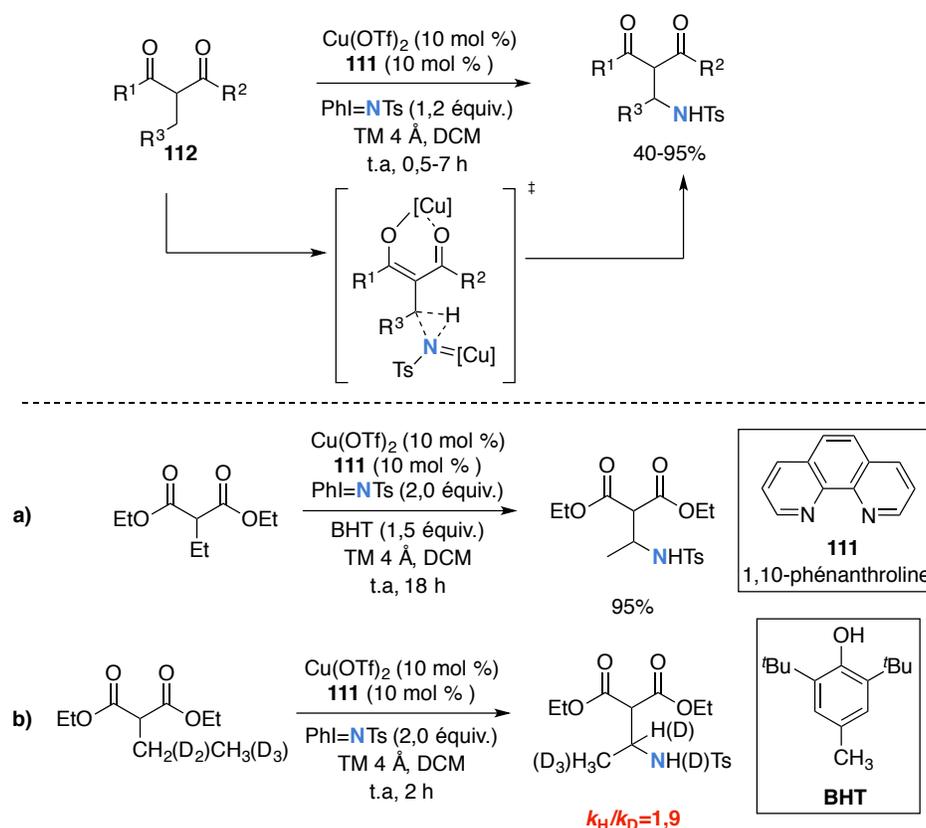
4.2.3 Étude mécanistique computationnelle : Mécanisme concerté dans la réaction d'amination de liens C-H

4.2.3.1. En présence de catalyseurs à base de cuivre

Il a été présenté précédemment que la réaction d'amination de liens C-H catalysée par des complexes passe par un mécanisme radicalaire multiétapes *via* des nitrenes de cuivre généralement triplet à l'état fondamental (voir section 4.2.2.4). Toutefois, en présence de

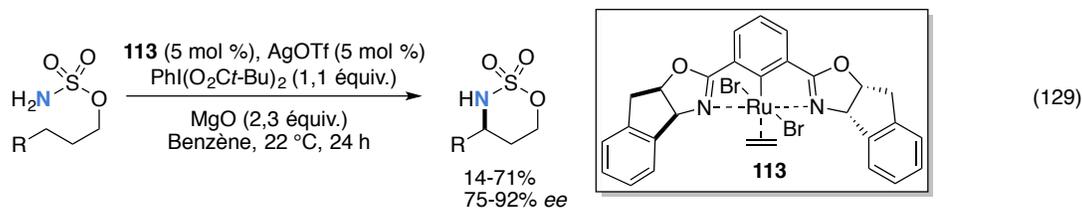
triflate de cuivre(II) et du ligand 1,10-phénanthroline (**111**), Chan et ses collaborateurs³⁶ ont mesuré un KIE de l'ordre de 1,6, lors de l'amination des dérivés dicarboxylates **112** (**Schéma 28**). L'effet isotopique mesuré est inférieur à celui généralement obtenu pour un transfert d'hydrogène radicalaire (**Schéma 19**) ce qui suggère, plutôt, un mécanisme concerté. Cette hypothèse est appuyée par la passivité de la réaction vis-à-vis aux inhibiteurs de radicaux (**Schéma 28.a**).

Schéma 28. Réactions d'amination concertée de liens C-H catalysées par le triflate de cuivre(II)



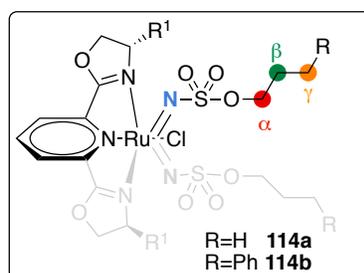
4.2.3.2. En présence de catalyseurs à base de ruthénium

Blakey et al.³⁷ ont rapporté que les complexes cationiques de ruthénium(II)-pybox (**113**) catalysaient l'amination intramoléculaire de liens C-H avec des bonnes énantiosélectivités et chimiosélectivités (**Équation 129**).



Le m\u00e9canisme et les facteurs cl\u00e9s contr\u00f4lant l'amination inter- et intramol\u00e9culaire catalys\u00e9es par les nitr\u00e8nes de ruth\u00e9nium **114** ont \u00e9t\u00e9 \u00e9labor\u00e9s par DFT.³⁸ Les barri\u00e8res \u00e9nerg\u00e9tiques requises diminuent selon la position du lien C-H $\alpha > \beta > \gamma$ favorisant ainsi la formation s\u00e9lective des cycles \u00e0 six cha\u00e4nons. Contrairement \u00e0 l'amination catalys\u00e9e par les porphyrines de ruth\u00e9nium (**Sch\u00e9ma 21**), ces r\u00e9actions se font *via* une insertion concert\u00e9e, sauf pour l'amination du lien C-H en position γ dans **114b**; cette derni\u00e8re passe par un m\u00e9canisme de transfert d'un hydrog\u00e8ne radicalaire. De plus, dans sa version intermol\u00e9culaire, l'amination du m\u00e9thane est concert\u00e9e, alors que l'amination du ph\u00e9nyl\u00e9thane est radicalaire (**Sch\u00e9ma 29**). L'\u00e9tude DFT de ce syst\u00e8me r\u00e9actionnel montre qu'une simple substitution du groupement R en position γ du ligand ou un changement du substrat organique, lors d'une amination intermol\u00e9culaire, permet de contr\u00f4ler la vitesse, le m\u00e9canisme et la distribution des produits de la r\u00e9action d'amination de liens C-H.

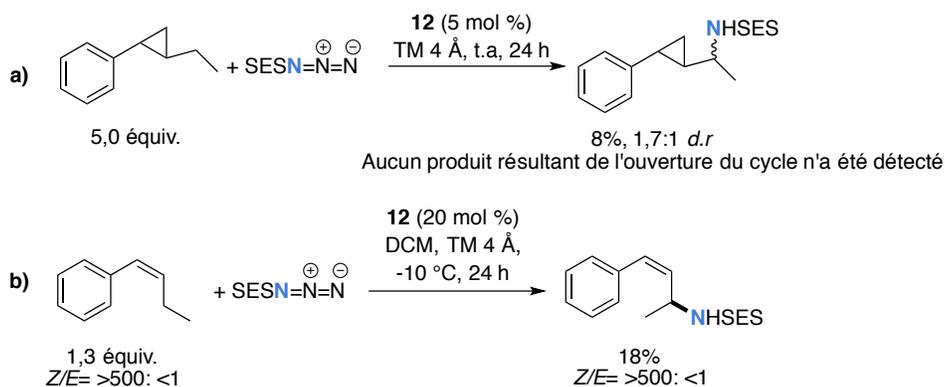
Sch\u00e9ma 29. R\u00e9actions d'amination intra- et intermol\u00e9culaires en pr\u00e9sence de Ru(pybox) : Enthalpies d'activation et voies m\u00e9canistiques³⁸



114a	M\u00e9canisme	ΔH^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	114b	M\u00e9canisme	ΔH^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)
α	concert\u00e9	17,7	α	concert\u00e9	16,6
β	concert\u00e9	11,8	β	concert\u00e9	9,1
γ	concert\u00e9	10,0	γ	radicalaire	0,2
+ CH ₄	concert\u00e9	14,3	+ CH ₄	concert\u00e9	14,4
+ \u00c9thylbenz\u00e8ne	radicalaire	5,0	+ \u00c9thylbenz\u00e8ne	radicalaire	1,8

Katsuki et ses collaborateurs³⁹ proposent aussi un mécanisme concerté pour l'amidation intermoléculaire énantiosélective en présence du Ru(CO)salen (**12**). Ils se basent sur le test de substrats agissant comme horloges radicalaires (**Schéma 30.a**) et sur la rétention de la configuration de l'allyle du (Z)-1-phényl-1-butène lors de la réaction (**Schéma 30.b**).³⁹

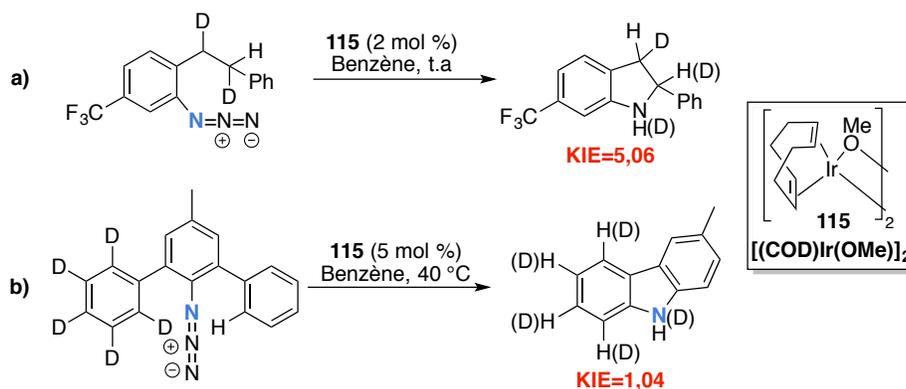
Schéma 30. Étude mécanistique expérimentale de l'amination de liens C-H catalysée par le Ru(CO)salen (**12**)³⁹



4.2.3.3. En présence de catalyseurs à base d'iridium

Le groupe de Driver⁴⁰ a montré que le catalyseur [(COD)Ir(OMe)]₂ (**115**) est efficace pour l'amination intramoléculaire à partir des azotures d'aryles. Les chercheurs proposent une insertion concertée pour cette transformation. Pour ce, Driver et *al.* se basent sur les valeurs KIE intramoléculaires mesurées de 5,06 et 1,04 pour l'insertion dans un lien C(*sp*³)-H et, C(*sp*²)-H respectivement.

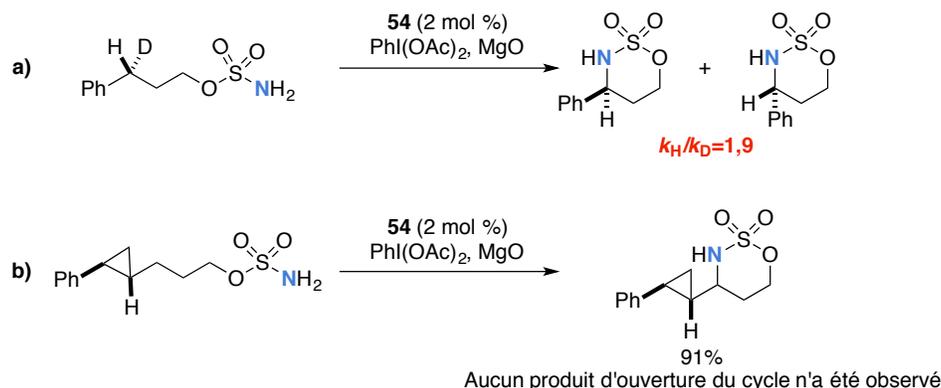
Schéma 31. Mesure de KIE lors de l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée à l'iridium



4.2.2.4. En présence de catalyseurs à base de rhodium

Du Bois et *al.*^{41,42} ont conçu des systèmes réactionnels efficaces qui impliquent la génération *in-situ* des espèces nitrènes à partir $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et de l'oxyde de magnésium en présence d'un catalyseur de rhodium(II) (**Équation 14**). Une pente Hammett de -0,55 (charge partielle positive sur le carbone à l'E.T), avec un effet isotopique mesuré de $1,9 \pm 0,2$ et l'absence de produits de fragmentation en utilisant le cyclopropylcarbamate (**Schéma 32**) soutiennent un mécanisme d'amination concertée.⁴³ Toutefois une recombinaison extrêmement rapide d'espèces radicalaires (durée de vie estimée de 200 fs) ne peut pas être exclue.

Schéma 32. Étude mécanistique expérimentale de l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée au $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ (**54**)⁴³



Des calculs DFT viennent appuyer ces hypothèses.⁴⁴ L'exploration de la surface de l'énergie potentielle de l'amination intramoléculaire de liens C-H catalysée par les dimères de rhodium tétra-acétate a été rapportée par Che et *al.*,⁴⁴ en utilisant le dimère du rhodium formate (**43**), comme catalyseur modèle, pour la formation de l'oxazolidinone **116**. Sept ans plus tard Zhang et *al.*⁴⁵ ont modélisé l'amination de liens C-H allyliques en présence du dimère de rhodium acétate (**1**), en vue de la formation du sulfamate **117**. Les deux études montrent qu'une insertion concertée *via* un état de transition asynchrone à partir des espèces nitrènes singulet, est plus probable qu'une abstraction d'un hydrogène radicalaire à partir des espèces nitrènes de rhodium triplet (**Figure 46**).

Afin d'améliorer la portée de cette méthodologie, Du Bois et *al.* ont développé un catalyseur de rhodium plus robuste, le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ^{41,46} (**44**). L'utilisation de ce catalyseur a permis

l'extension de la réaction d'amination intramoléculaire à des urées et des guanidines (Équation 130).⁴⁷

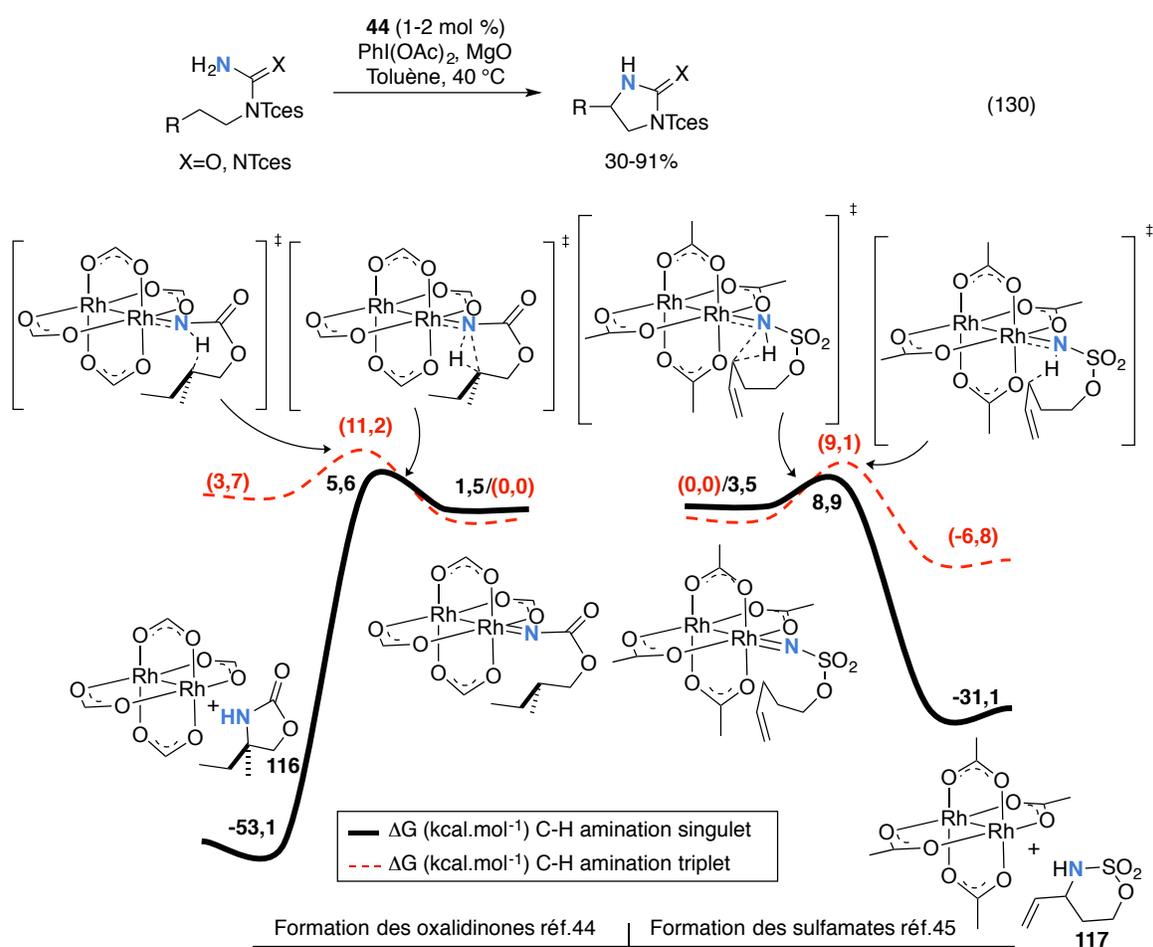
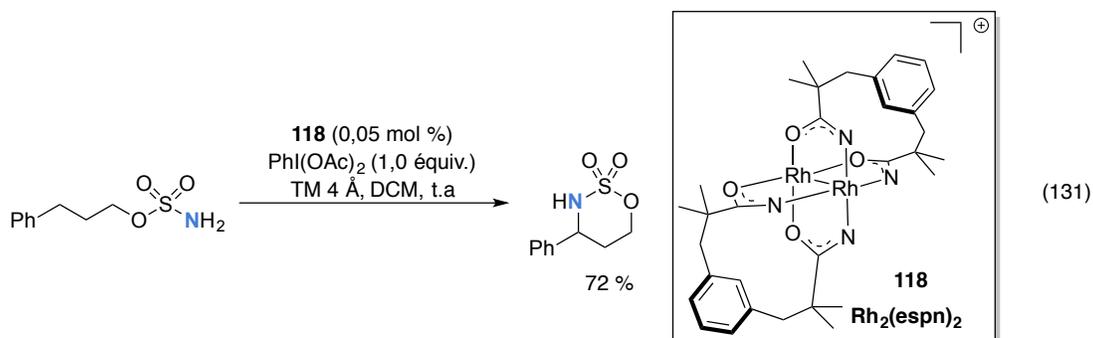


Figure 46. Les profils d'énergie libre calculés d'amination intramoléculaires de liens C-H catalysée aux dimères de rhodium selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)^{44,45}

La réactivité accrue de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ provient de la stabilité de l'espèce catalytique active de valence mixte $\text{Rh}^{2+}/\text{Rh}^{3+}$, qui est formée *via* le transfert d'un électron (oxydation).⁴⁸ Consécutivement, le groupe de Berry a rapporté un nouveau catalyseur $\text{Rh}_2(\text{espn})_2\text{Cl}^{49}$ (**118**), l'analogue amidate de **44**, aussi actif sous sa forme de valence mixte $\text{Rh}^{2+}/\text{Rh}^{3+}$ (Équation 131).



Les calculs DFT réalisés par Musaev et *al.*⁵⁰ sur l'amination en présence de Rh(II,III) discutent de deux voies mécanistiques : une voie quartet faisant intervenir un mécanisme radicalaire multi-étapes et une voie doublet impliquant un mécanisme d'amination concertée (**Figure 47**). Selon les calculs DFT, la deuxième hypothèse se révèle moins énergétique. Les effets isotopiques cinétiques (KIE) expérimental et calculé pour l'état de transition doublet est d'environ 3,0 en présence des dimères de rhodium à valence mixte **44** et **118**. Cette valeur de KIE est cohérente avec un mécanisme concerté.

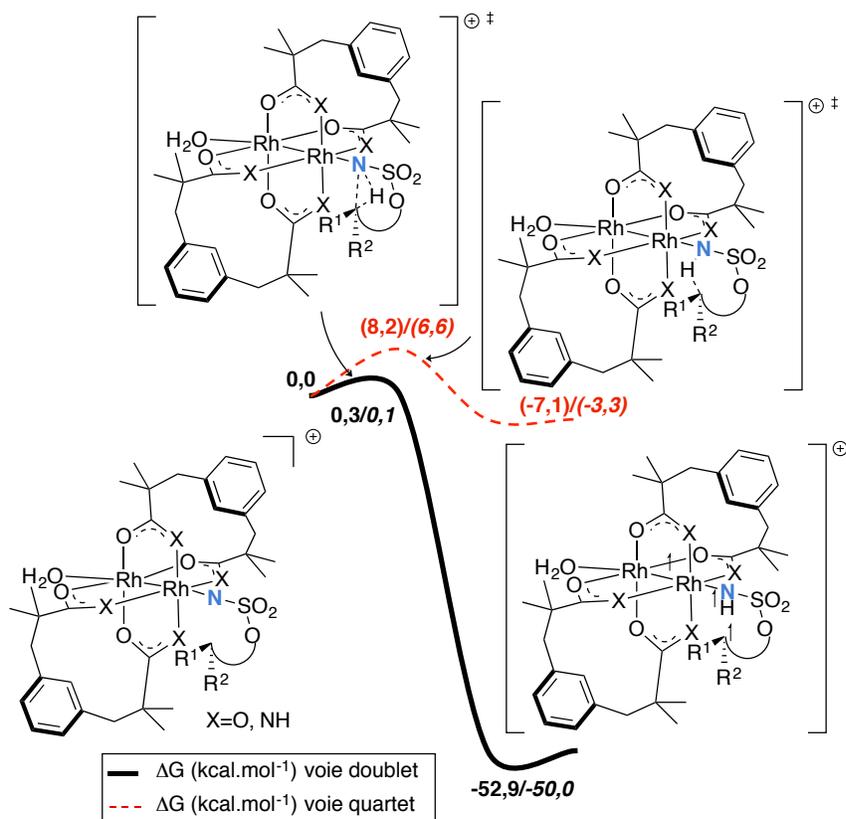
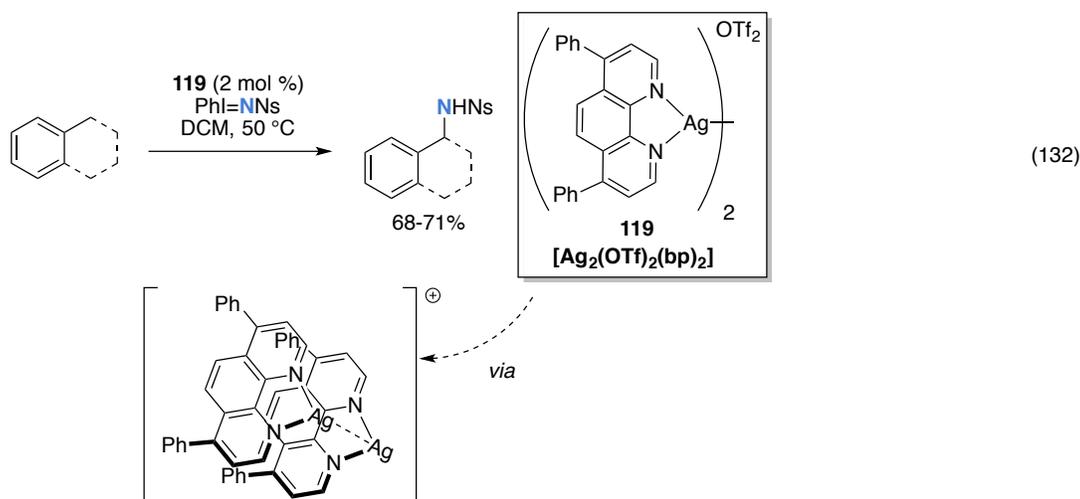


Figure 47. Les profils d'énergie libre calculés d'amination intramoléculaires catalysées par des dimères de rhodium(II, III), voie doublet (en noir, valeurs en italiques pour $\text{Rh}_2(\text{espn})_2$ (**118**)) et voie quartet (en rouge, valeurs entre parenthèses ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**44**), valeurs en italique ($\text{Rh}_2(\text{espn})_2$ (**118**)))⁵⁰

4.2.3.4. En présence de catalyseurs à base d'argent

Les complexes d'argent(I) dinucléaires se sont avérés également actifs pour l'amination de divers liens C-H.⁵¹ Le noyau dinucléaire, assuré par l'empilement de deux ligands 1,10-phénanthroline-4,7-disubstitués (**119**), s'est révélé crucial pour l'activité catalytique. Il est probablement l'un des facteurs clés de l'insertion concertée des espèces nitrènes d'argent(II) telle que proposé par He et ses collaborateurs (Équation 132).



Ce chapitre nous a permis de constater qu'ils existaient plusieurs systèmes catalytiques différents pour la réaliser les réactions d'amination de liens C-H. Ces systèmes permettent de synthétiser plusieurs entités moléculaires différentes. Malgré des similitudes entre les systèmes, on s'aperçoit également que différents mécanismes peuvent intervenir et que des études poussées sont nécessaires, pour établir avec exactitude le chemin réactionnel parcouru.

4.3 Bibliographie

1. (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1; (b) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-9.
2. Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.
3. Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247-301.
4. Iovan, D. A.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1983-93.

5. Laskowski, C. A.; Miller, A. J.; Hillhouse, G. L.; Cundari, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 771-3.
6. Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710-3.
7. Au, S.-M.; Fung, W.-H.; Cheng, M.-C.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 1655-6.
8. Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Casati, N.; Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952-4.
9. Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-501.
10. Moreau, Y.; Chen, H.; Derat, E.; Hirao, H.; Bolm, C.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 10288-99.
11. Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-9.
12. Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-32.
13. Manca, G.; Gallo, E.; Intrieri, D.; Mealli, C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 823-32.
14. Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Li Gotti, C.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249-59.
15. Pour le mécanisme radicalaire, la pente polaire ρ^+ est généralement du même ordre de grandeur que la pente radicalaire.
16. Shay, D. T.; Yap, G. P.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1508-10.
17. Hu, X.; Meyer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16322-3.
18. Zhang, L.; Liu, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15525-8.
19. Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-73.
20. Villanueva, O.; Weldy, N. M.; Blakey, S. B.; MacBeth, C. E. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6672-5.
21. Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-3.
22. Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-12.
23. Wiese, S.; Badiei, Y. M.; Gephart, R. T.; Mossin, S.; Varonka, M. S.; Melzer, M. M.; Meyer, K.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 8850-5.
24. Caballero, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446-7.
25. Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-91.
26. Dans cette partie, nous nous intéressons spécifiquement à l'amination des liens C(sp³)-H comme mentionné auparavant. Toutefois, vu l'aspect mécanistique assez intéressant de cette réaction nous allons traiter à titre comaritif le mécanisme de l'insertion dans des liens C(sp²)-H.
27. Hou, K.; Hrovat, D. A.; Bao, X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15414-7.
28. Aguila, M. J.; Badiei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9399-406.
29. Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-81.

30. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-1.
31. Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460-8.
32. Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262-5.
33. Xu, H.; Zhang, X.; Ke, Z.; Zhao, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 29045-53.
34. Dolan, N. S.; Scamp, R. J.; Yang, T.; Berry, J. F.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14658-67.
35. Huang, M.; Yang, T.; Paretsky, J. D.; Berry, J. F.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17376-86.
36. Ton, T. M.; Tejo, C.; Tiong, D. L.; Chan, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7344-50.
37. Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825-8.
38. Musaev, D. G.; Blakey, S. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 4950-61.
39. Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 1739-42.
40. Sun, K.; Sachwani, R.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3598-601.
41. Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
42. Du Bois, J. *Chemtracts: Org. Chem.* **2005**, *18*, 1-101.
43. Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-51.
44. Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-8.
45. Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799-811.
46. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558-9.
47. Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073-6.
48. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-32.
49. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097-9.
50. Varela-Alvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-41.
51. Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184-6.

CHAPITRE 5

Rhodium(II)-Catalyzed C–H Aminations using *N*-Mesyloxycarbamates : Reaction Pathway and By-Product Formation

Emna Azek, Maroua Khalifa, Johan Bartholoméüs, Matthias Ernzerhof and Hélène Lebel*
Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

Chem. Sci **2019**, 10, 718-29

Reproduced with the permission from Royal Society of Chemistry

Permenant link to the article (DOI) : [10.1039/c8sc03153c](https://doi.org/10.1039/c8sc03153c)

Contributions:

Emna Azek participated in the design of the hypotheses studied in this work, did all the calculations reported herein and contributed to the writing of the manuscript.

Maroua Khalifa performed the experiments to establish the base cation effect and the KIE of the intramolecular C-H amination.

Johan Bartholom  us performed the experiments to establish the KIE of the intermolecular C-H amination.

Matthias Ernzerhof participated in the design of the hypotheses studied in this work and contributed to the proofreading of the manuscript.

Hélène Lebel participated in the design of the hypotheses studied in this work and in the writing of the manuscript.

5.1 Abstract¹

N-mesyloxycarbamates are practical nitrene precursors that undergo C–H amination reactions in presence of rhodium dimer catalysts. Under these conditions, both oxazolidinones and chiral amines have been prepared in a highly efficient manner. Given the elevated reactivity of the intermediates involved in the catalytic cycle, mechanistic details have remained hypothetical, relying on indirect experiments. Herein a density functional theory (DFT) study is presented to validate the catalytic cycle of the rhodium-catalyzed C–H amination with *N*-mesyloxycarbamates. A concerted pathway involving Rh-nitrene species that undergoes C–H insertion is found to be favored over a stepwise C–N bond formation manifold. Density functional calculations and kinetic studies suggest that the rate-limiting step is the C–H insertion process rather than the formation of Rh-nitrene species. In addition, these studies provide mechanistic details about competitive by-product formation, resulting from an intermolecular reaction between the Rh-nitrene species and the *N*-mesyloxycarbamate anion.

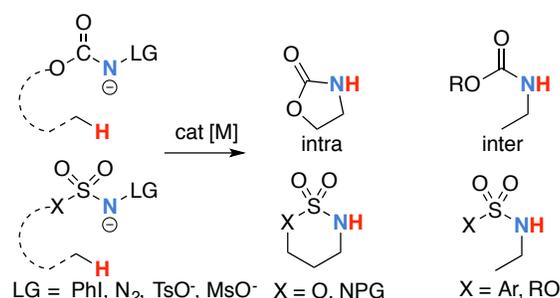
5.2 Introduction

The synthesis of amines by the functionalization of C–H bonds has emerged as an efficient strategy to prepare molecules of relevance to many chemical areas, including the pharmaceutical industry.^{1, 2,3,4} Significant advantages are associated with metal-catalyzed C–H amination *via* nitrene insertion, including mild reaction conditions as well as high chemo- and stereoselectivities.^{5,6} Among these processes, intramolecular metal-catalyzed C–H aminations with carbamate derivatives afford oxazolidinones in good to excellent yields,^{7,8,9,10,11,12} where intermolecular reactions produce amines bearing readily removable carbamate protecting groups (**Scheme 33**).^{13,14,15,16} Very recently, the synthesis of γ -lactams *via* C–H amidation was reported using tailored iridium catalysts.¹⁷ Alternatively, intramolecular cyclization with sulfamate derivatives have furnished the corresponding 6-membered oxathiazinane heterocycle intramolecularly.^{18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31} The synthesis of sulfonyl-protected amines has also been achieved *via* intermolecular C–H

¹ Slight chagements in the text and figures were performed to ensure a homogeneous dissertation.

amination processes.^{32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} More recently aryl and alkyl azides have been reported in metal-catalyzed intra- and intermolecular processes to produce various heterocycles and amine products.^{43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54} Rhodium dimer complexes^{7,10,11,12,13,14,15,18,19,20,33,34,35,36,37,43,44,45,46} are the most reported catalysts, although Co,^{16,28,29,30,48,49,50,51} Cu,^{38,39,40,41,49} Ir,^{17,31} Fe,^{24,25,47,53,54} Mn,²⁷, Ru^{21,22,23,32,42} and Ag^{8,9,26}-catalyzed C–H amination processes have also been delineated. Most commonly used nitrene precursors include iminoiodinanes,^{7,8,9,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41} azides,^{16,28,29,30,31,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54} and *N*-sulfonyloxycarbamates.^{10,11,12,13,14,15}

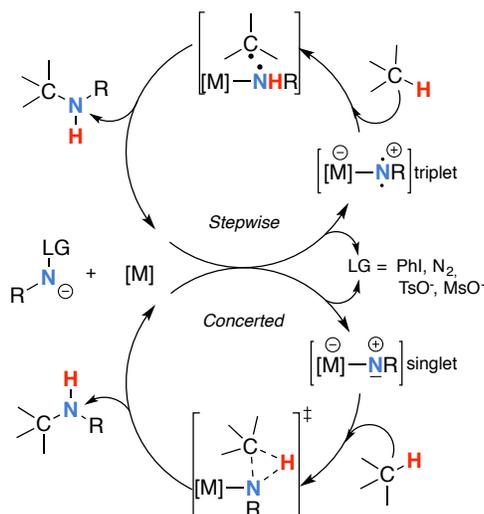
Schéma 33. Metal-catalyzed C–H amination reactions



The generally accepted mechanism involves the formation of a metal nitrene species, which undergoes the C–H insertion to form the observed product (**Scheme 34**).^{1,2,3,4,5,6} Two different mechanisms have been proposed for the C–H insertion/C–N formation step: A concerted C–H insertion, proceeding *via* a hydride transfer/C–N formation transition state and a stepwise process of hydrogen atom abstraction, followed by radical recombination. Due to the high reactivity of these intermediates, only a limited number of discrete metal–nitrene intermediates have been isolated.^{28,55,56,57,58} Consequently, in addition to various experimental analyses, density functional theory (DFT) studies have been instrumental to establish the exact mechanism of metal nitrene C–H insertion reactions. With rhodium(II) dimer complexes, such as Rh₂(OAc)₄, using carbamate- and sulfamate-derived iminoiodinane reagents, a concerted asynchronous insertion of a singlet Rh(II)-nitrene has been found in previous computational studies,^{59,60} in agreement with what was observed experimentally.^{33,58,61} For Rh₂(esp)₂, an alternative one-electron mechanism involving Rh(II)-Rh(III) intermediates has been proposed with a concerted C–H insertion step.^{62,63,64} Conversely, computational and experimental data have established a stepwise mechanism for

the C–H amination catalyzed by a diruthenium complex involving a short-lived diradical species.^{23,65}

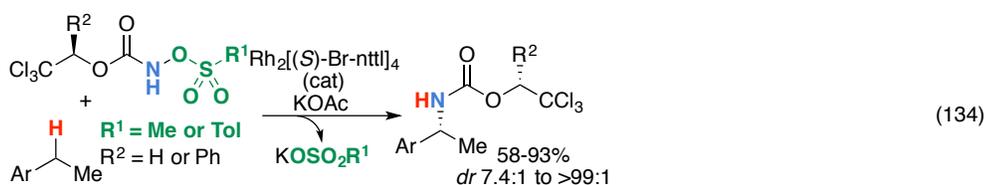
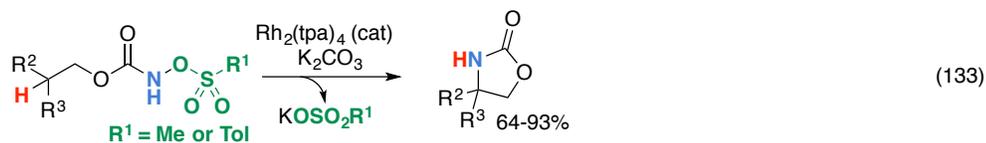
Schéma 34. Metal-catalyzed C–H amination reactions



Calculations have suggested a substrate-based mechanism for Ru(II)-porphyrin^{66,67,68,69} and –Pybox⁷⁰ complexes as the C–H insertion can also proceed *via* a concerted or a stepwise mechanism. In the case of first row metal complexes reacting with azide reagents, experimental and computational studies imply an open-shell electronic state of the metal nitrene (Co,^{49,50,51,71,72,73} Cu,^{40,74,75} Fe,^{25,76,77} Ni⁵⁷), which proceeds *via* a stepwise sequence.⁷⁸ The first step involves a H-abstraction transition state, and affords a radical intermediate that undergoes the C–N bond formation, which in some cases is a barrier-free process.⁷⁴

Most computational studies had focused on the structure and the reactivity of the metal nitrene species. As a result, little attention has been devoted to the formation of the metal nitrene species, and the type of nitrene precursors applied in C–H amination reactions. Namely, the rate-determining step is unknown for pre-oxidized metal nitrene precursors, such as *N*-sulfonyloxycarbamates. Furthermore, no studies have been conducted to establish the mechanism by which some particular substrates afforded ketones as by-products. Understanding the pathway producing these products may lead to ways to control the reaction to avoid their formation. Herein, the results of an in-depth mechanistic study with *N*-sulfonyloxycarbamates, known to produce oxazolidinones^{10,11,12} and carbamate-protected

amines^{13,14,15} in high yields and selectivities (**Equations 133 & 134**), are reported. The nature of the active amination reagent (metal nitrenoid vs. metal nitrene), the resting state of the catalyst, the rate-determining step, the mechanism (stepwise or concerted) and the pathway responsible for the formation of the by-products will be addressed in this computational study.



5.3 Results and discussion

5.3.1 Computational methods

A number of approximations were tested to determine their accuracy in reproducing the $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ crystal structure,^{79,80} the catalyst chosen for the DFT study (*vide supra*) (**Table 3**). The pure Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) functional⁸¹ was shown to best approximate the known X-ray data. The singlet–triplet energy difference (ΔE_{st}) of the dirhodium–nitrene species ($(\text{HO}(\text{O})\text{C})_4\text{Rh}_2[\text{NH}]$) **57** was calculated to be $1.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ with the coupled-cluster (with) Single (and) Double (and Perturbative) Triple (excitations) (CCSD(T)) method,⁵⁹ the most accurate level of computation. In comparison, the pure PBE functional method provided a value of $1.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, the closest among all other computational methods studied. Conversely, hybrid functional methods afforded singlet–triplet energy difference values superior to $10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Table 5** and **Figure 27**).⁸² Explicit relativistic effects treatment was also tested, but provided a less accurate value ($0.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) with PBE-DKH/BS6² as depicted in **Table 7**.⁸² The reaction and activation energies were thus calculated using Kohn–Sham density functional theory (DFT) with the PBE

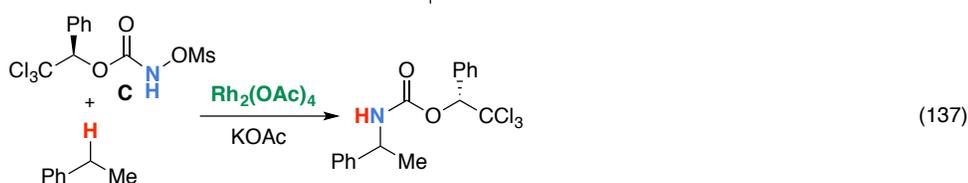
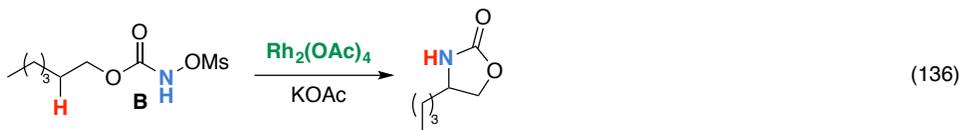
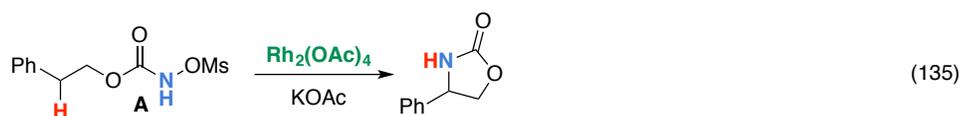
² BS6 in this thesis corresponds to BS3 in the article.

approximation for the exchange–correlation energy. To evaluate the effect of solvent polarity on the energetics of the investigated reactions, single-point energy calculations were performed with the polarizable continuum model (PCM) in EtOAc ($\epsilon = 5.98$) on the gas-phase optimized geometries.

5.3.2 Chemical models

In the interest of computational tractability, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **1** was chosen as the model for dirhodiumtetracarboxylate complexes. Although experimentally it was not the most active catalyst for the C–H amination reaction with *N*-mesyloxycarbamates due to poor solubility, the catalyst provides the desired product with acceptable yields.^{10,11,12,13,14,15} Both intramolecular and intermolecular benzylic and aliphatic C–H insertion reactions were studied by DFT, with 2-phenylethyl *N*-mesyloxycarbamate (**A**) and *n*-hexyl *N*-mesyloxycarbamate (**B**) as the respective substrates (**Equations 135 & 136**).

The formation of the primary carbamate and the corresponding carbonyl compound was also studied, as these are known by-products identified namely in reactions with secondary *N*-mesyloxycarbamates (*vide infra*). (*R*)-Phenyl 2,2,2-trichloroethyl *N*-mesyloxycarbamate (**C**) is known to undergo C–H amination with 2-phenylethane and was selected to model the intermolecular pathway (**Equation 137**).

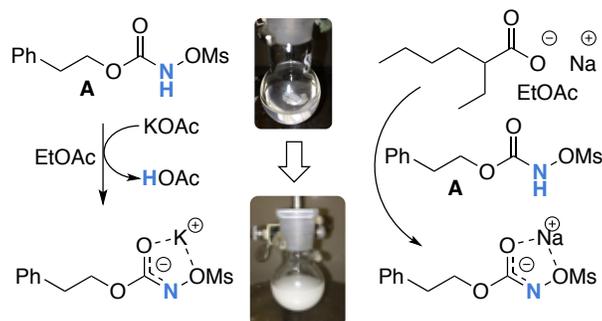


5.3.3 Formation of the *N*-mesyloxycarbamate anion

Experimentally, the reaction between *N*-mesyloxycarbamate **A** and potassium acetate or sodium 2-ethylhexanoate (known to be soluble in organic solvents) produced the

potassium or sodium *N*-mesyloxycarbamate salt as a white precipitate (**Scheme 35**).¹³ The rhodium catalyst was not necessary for salt generation to occur.

Schéma 35. Formation of the potassium and sodium *N*-mesyloxycarbamate salt from **A**



When the deprotonation with potassium acetate was studied *in silico*, all three models afforded potassium *N*-mesyloxycarbamate salts (**Salt-K**) with a small energy barrier of 0.5 to 4.0 kcal•mol⁻¹ (**Figure 48**). All potassium salts were more stable than the corresponding *N*-mesyloxycarbamate starting material. The inner anion is doubly stabilized by the potassium cation, where the negative charge is distributed over the N–C–O moiety. The N–H of *N*-mesyloxycarbamate **C** is the most acidic (due to the electron withdrawing Cl₃C group), leading to the most favoured TS and stable **Salt-K**.

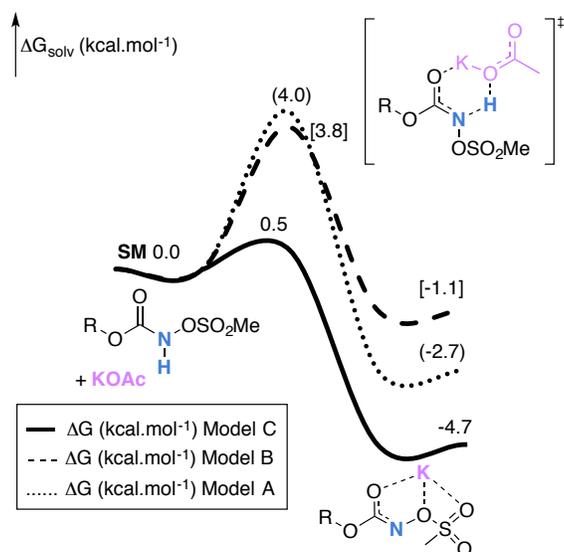


Figure 48. Calculated free energy profile for the formation of the potassium *N*-mesyloxycarbamate salt for **A** (... values in parentheses), **B** (----, values in brackets) and **C** at the PBE/BS4³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) in ethyl acetate are provided)

Similar results were obtained with sodium acetate and **A** with slightly higher values for the deprotonation TS (6.2 kcal•mol⁻¹), affording the sodium salt (-0.7 kcal•mol⁻¹). Of note, it is known that lithium bases afford only trace quantities of the desired amination product, likely due to the poor solubility of these reagents. In addition, DFT calculations showed that the energy barrier for the deprotonation TS with lithium acetate and **A** was substantially higher than that with sodium acetate (10.1 vs. 6.2 kcal•mol⁻¹), confirming the experimental observations, a 7-membered ring coordinated lithium salt (+4.5 kcal•mol⁻¹) was observed (**Figure 49**).

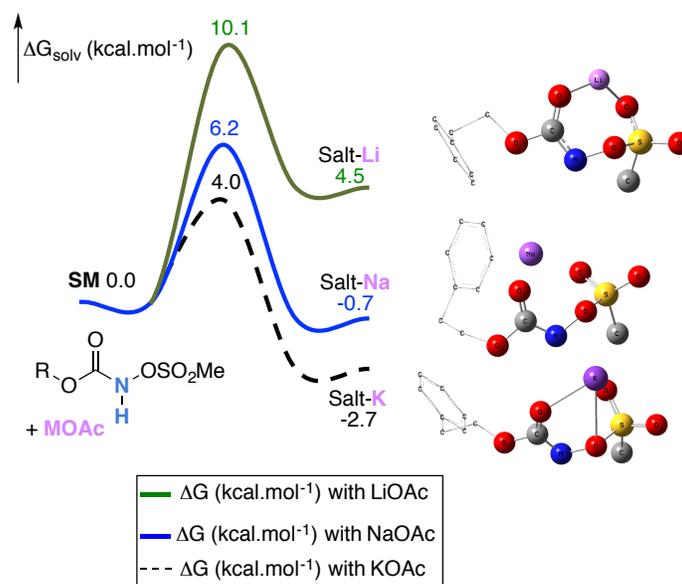


Figure 49. Calculated free energy profile for the formation of the potassium, sodium (in blue) and lithium (in green) *N*-mesyloxycarbamate salts for **A** at the PBE/BS4³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity)

³ BS4 in this thesis corresponds to BS2 in the article.

5.3.4 Formation of the rhodium nitrene species

In the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **1**, the potassium *N*-mesyloxycarbamate salt first forms a coordination complex (**CO-K**), in which the carbonyl of the carbamate is coordinated to the apical position of the rhodium complex (**Figure 50**).⁸³ The same relative stability order between the three models as previously seen for **Salt-K** is observed, indicating that **CO-K** complexes resemble their corresponding free potassium anions (**Salt-K**). The **CO-K** complex affords the stable nitrenoid species (**NRO-K**) *via* the transition state **TSCO-K**, where both carbamate carbonyl and nitrogen are coordinated to rhodium. The calculated activation barrier is lower than the one for the deprotonation transition state.

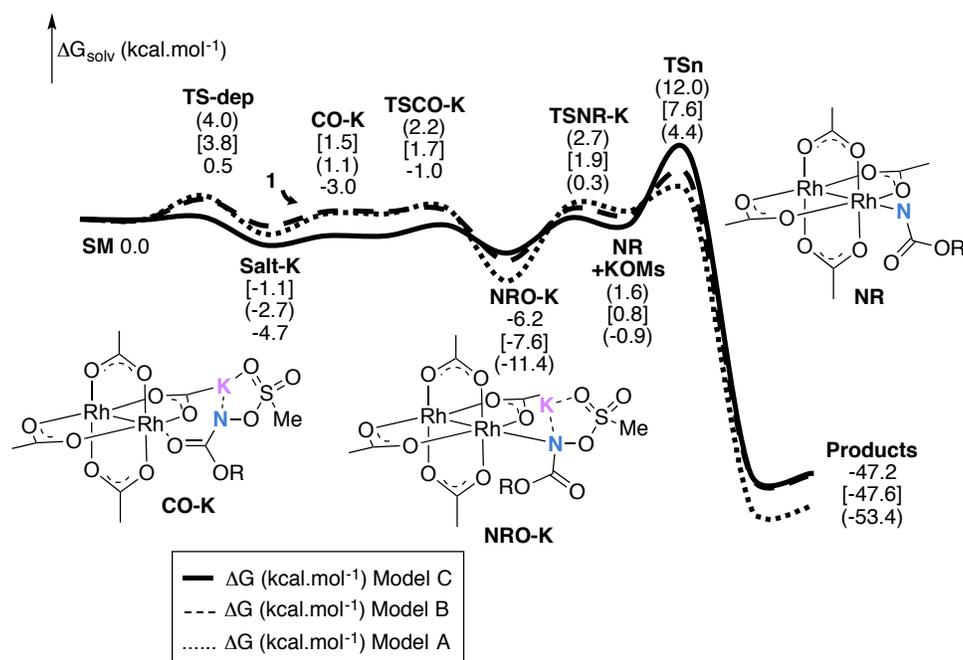


Figure 50. Calculated free energy profile for the formation of products (oxazolidinones for **A** (values in parentheses) and **B** (values in brackets), and aliphatic carbamate for **C**) at the PBE/BS4³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal·mol⁻¹) in ethyl acetate are provided)

NRO-K is the most stable metal intermediate, displaying a strong interaction between the nitrogen atom and the rhodium center, with the leaving group (MsOK) still bound to nitrogen. The Rh–nitrogen bond length of **NRO-K** is calculated to be 2.17–2.18 Å (**Figure 51**). Conformations in which Me(Ms) and unbound O(Ms) are interchanged were also explored, but no further stabilization was observed. Compared to the less basic **Salt-K_C**,

Salt-K derived from **A** and **B** displays a stronger coordination with the Lewis acid rhodium, affording more stable **NRO-K**. In addition, a cation π -interaction between the phenyl group and potassium appears to stabilize **NRO-K_A** (**Figure 51**). Such an interaction is not present in model **C**, probably because of the sterically hindered trichloromethyl group.

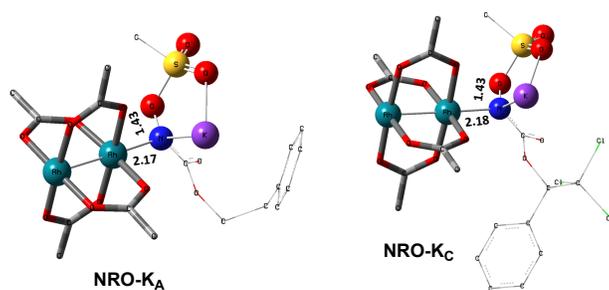


Figure 51. Optimized structures for the **NRO-K** of **A** and **C**. (sulfur atom: yellow; oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.) Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity)

As the most stable rhodium intermediate, rhodium nitrenoid species is likely the resting state of the catalyst in the catalytic cycle. Rhodium nitrenoid species subsequently undergoes an endergonic concerted elimination of the mesylate group affording reactive Rh–nitrene species (**NR**, **Figure 50**). The departure of the mesylate ion is assisted by the counter anion (**K**), resulting in the stretching of the N–OMs bond and shortening of the N–Rh bond in the transition state (**Figure 52**).

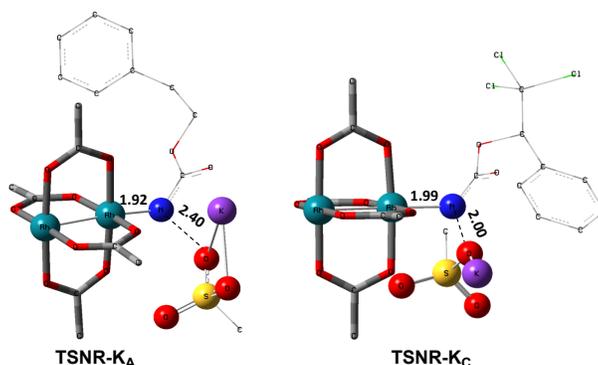


Figure 52. Optimized structures for the **TSNR** of **A** and **C**. (sulfur atom: yellow; oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.) Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity)

All three rhodium nitrene species were computed to be higher in energy compared to their corresponding rhodium nitrenoid complexes. As a result, rhodium nitrenes are the most reactive intermediates, and may serve as the active species for delivery of the NR group. This is in contrast with previous reports, as the metal nitrene species were either as stable as the nitrenoid intermediate when using iminoiodinanes⁵⁹ or more stable than the nitrenoid complex when using azide reagents.^{69,76,84} Rhodium nitrenes have three reactive centers localized in the Rh–Rh–N moiety as depicted in the analysis of frontier molecular orbitals of the singlet and triplet nitrene species (*vide infra*, **Figure 54**). The endothermicity of the formation of rhodium nitrenes from rhodium nitrenoids ($\Delta H_r = +25.7$, $+22.6$, and $+21.3$ kcal•mol⁻¹ for **NR_A**, **NR_B** and **NR_C**, respectively) is due to the cleavage of the N–O(Ms) bond to release the mesylate salt. Consequently, the formation of **NR** from **NRO** is entropy driven and the positive ΔG value ($+13.0$, $+8.4$, and $+5.3$ kcal•mol⁻¹ for **NR_A**, **NR_B** and **NR_C**, respectively) is a consequence of an increase of the enthalpy. Experimentally, we observed the precipitation of KOMs, which prevented the reversibility of the conversion of **NRO-K** to **NR**. The rhodium nitrene derived from *N*-mesyloxycarbamate **C** is the most stable, possibly due to a positive electronic effect of the trichloromethyl group.

5.3.5 C–H insertion with triplet vs. singlet rhodium nitrene species

The relative thermodynamic stability of singlet (¹NR) and triplet (³NR) rhodium nitrenes for all three models (**A**, **B** and **C**) has been calculated (**Table 13**). All values are within 1.0 kcal•mol⁻¹, indicating that both ¹NR and ³NR could be present at similar concentrations. An additional electronic state that could be present is the open-shell singlet biradical. Despite attempts using the broken-symmetry DFT approach with a correction for triplet spin-contamination,⁸⁵ these species could not be detected, only closed shell singlet states were observed.

Table 13. ΔE_{st} and ΔG_{st} for rhodium nitrenes of Models **A**, **B** and **C**³

PBE/BS4 (PCM)	NR _A	NR _B	NR _C
$\Delta E_{st}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})^a$	-0.8	-0.6	0.9
$\Delta G_{st}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	1.4	0.6	1.4

^a $\Delta E_{st} = E_{\text{singlet}} - E_{\text{triplet}}$

As the ^1NR and ^3NR species are close in energy, it is necessary to explore the insertion of the rhodium nitrene species into the C–H bond through the two known competitive pathways (see **Scheme 34**). The reaction pathways were examined through the location of the transition states and the product complexes associated with ^1NR and ^3NR on the potential energy surfaces for **A** and **C** (**Figure 53**). For both intramolecular and intermolecular processes, the singlet pathways were favoured over the triplet pathways.⁸⁶

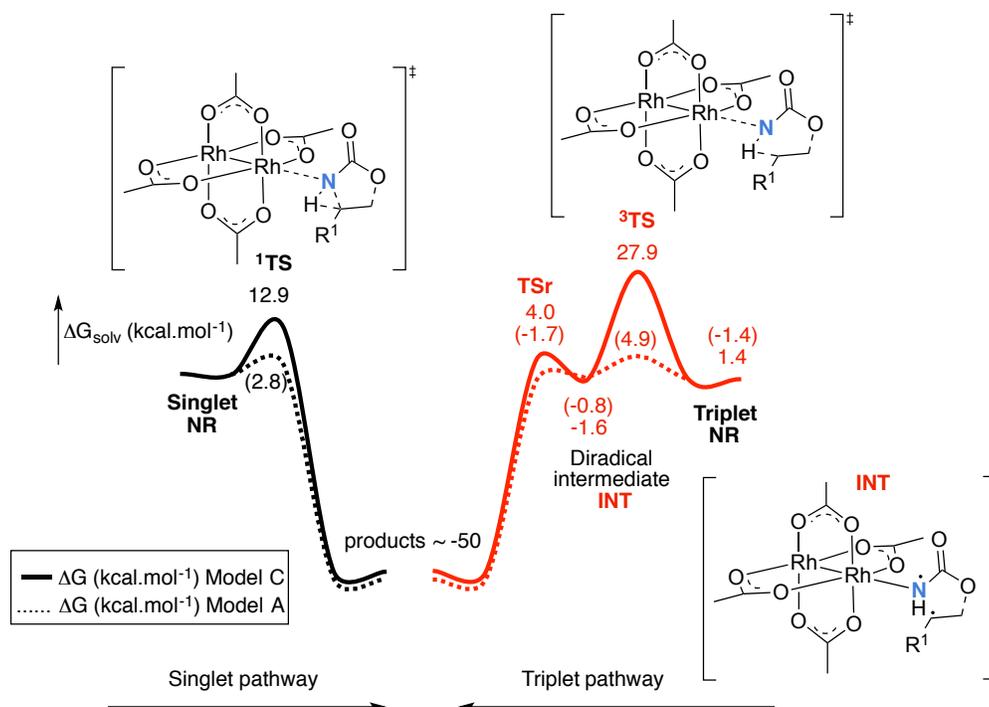


Figure 53. Calculated free energy profile for the singlet (in black) and triplet (in red) pathways with rhodium nitrene species of **A** (values in parentheses) and **C** the PBE/BS43 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal \cdot mol $^{-1}$) of ethyl acetate are provided)

The reaction barrier for ^1NR insertion into a benzylic C–H bond is 2.1 kcal \cdot mol $^{-1}$ and 15.0 kcal \cdot mol $^{-1}$, respectively, lower than the corresponding triplet pathway for the intramolecular and intermolecular reactions. Upon examination of MO coefficients, the LUMOs of ^1NR have a large contribution from the nitrogen $2p$ orbital, making the N atom of ^1NR strongly electrophilic (**Figure 54**). The LUMO extends mainly over the two rhodium atoms as well as nitrogen. The σ C–H bonding electrons are attracted by the vacant nitrogen $2p$ orbital; as a result, the total charge of the $-\text{CH}_2-$ moiety increases from 0.01 for $^1\text{NR}_\text{A}$ to 0.10 for $^1\text{TS}_\text{A}$ and from -0.00 for $^1\text{NR}_\text{C}$ to 0.06 for $^1\text{TS}_\text{C}$, while the total charge of the $-\text{Rh}_2\text{NCO}-$ moiety

decreases from 0.53 for ${}^1\text{NR}_A$ to 0.43 for ${}^1\text{TS}_A$ and from 0.55 for ${}^1\text{NR}_C$ to 0.49 for ${}^1\text{TS}_C$, overall indicating a hydride transfer. The hydride transfer is accompanied by simultaneous formation of the C–N bond as revealed by the orbitals of ${}^1\text{TS}$ (**Figure 54**).

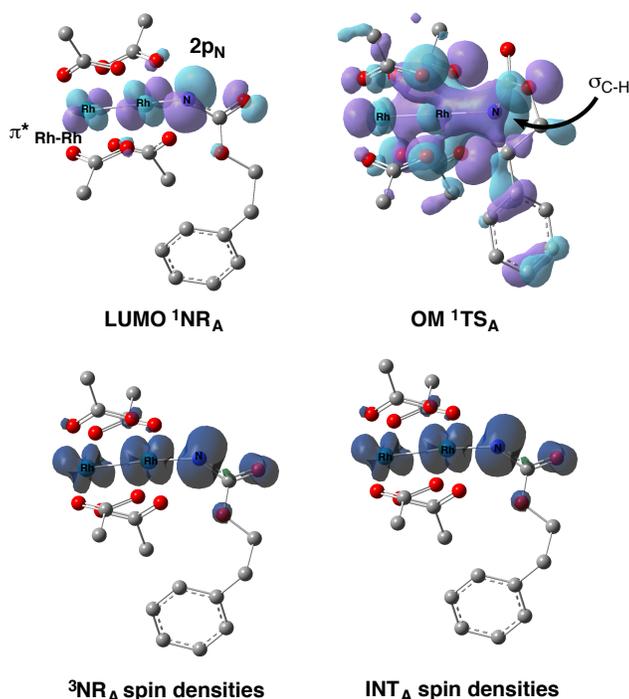


Figure 54. LUMO of the singlet nitrene species (LUMO ${}^1\text{NR}_A$), the density of the unpaired electrons of the triplet nitrene species (${}^3\text{NR}_A$ spin densities), the frontier orbital of ${}^1\text{TS}_A$ (OM ${}^1\text{TS}_A$) and the spin densities of the diradical intermediate (INT_A). (Different atom styles are used for clarity)

There is a strong orbital interaction between the carbon and nitrogen atoms, with a trigonal transition state structure, featuring a N–H–C angle of 144.14° for ${}^1\text{TS}_A$ and a N–H–C angle of 154.92° for ${}^1\text{TS}_C$; as a result, both hydride transfer and C–N formation take place in a concerted manner (**Figure 55**). Triplet nitrene species A (${}^3\text{NR}_A$) has two singly occupied MOs and the two unpaired electrons are mainly localized on the Rh–Rh–N moiety (**Figure 54**). The formation of the $\sigma\text{-N-H}$ bond would require one electron from the approaching hydrogen atom to form a bond with an electron of a SOMO of the rhodium–nitrene complex, thus leading to a homolytic rather than a heterolytic cleavage of the C–H bond. The homolysis of the C–H bond leads to one unpaired electron residing on the C atom and the

other residing in the remaining SOMO. In addition, the spin density analysis supports these hypotheses (**Table 14**).⁸⁷

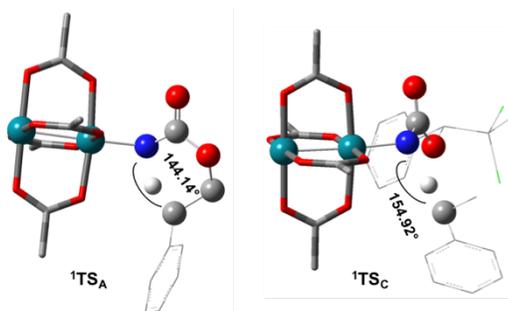


Figure 55. Optimized structures for the singlet C–H insertion TS for **A** and **C**. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.). (Different atom styles are used for clarity)

As the hydrogen atom approaches the nitrogen atom, the σ C–H bond undergoes a homolytic cleavage. As ^3TS proceeds to **INT**, the spin density of carbon increased to 0.705 (**A**) and 0.778 (**C**), and the configuration of the carbon atom changed from a pyramidal to a planar structure to produce **INT**. The result of the spin-density analysis shows that **INT** is a diradical (**Figure 54**).

Table 14. Spin densities for selected atoms in ^3NR , ^3TS , ^3INT and **TSr** for **A** and **C** at the PBE/BS5⁴ level of theory

Spin densities	Rh ₂	N	C	Total
$^3\text{NR}_\text{A}$	0.840	1.104	0.008	1.952
$^3\text{TS}_\text{A}$	0.816	0.827	0.418	1.061
$^3\text{INT}_\text{A}$	0.852	0.280	0.705	1.837
TSr_A	0.923	0.254	0.671	1.857
$^3\text{NR}_\text{C}$	0.933	1.013	0.000	1.946
$^3\text{TS}_\text{C}$	0.708	0.535	0.624	1.867
$^3\text{INT}_\text{C}$	0.715	0.367	0.778	1.860
TSr_C	0.718	0.299	0.766	1.783

⁴ BS5 in this thesis corresponds to BS1 in the article.

As INT proceeds to the recombination transition state (**TSr**), the spin density of C decreases to 0.671 (**A**) and 0.766 (**C**). The configuration of the C atom returns to pyramidal with a shortening of the C–N interaction to produce **TSr**. The relative reaction rates for the singlet pathways over the triplet may be estimated according to the transition-state theory (**Equation 138**).

$$k_{\text{singlet}}/k_{\text{triplet}} = \exp[(\Delta G_{\text{triplet}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{singlet}}^{\ddagger} + \Delta G_{\text{st}})]/RT. \quad (138)$$

The relative reaction rates $k_{\text{singlet}}/k_{\text{triplet}}$ for the amidation of benzylic intramolecular and intermolecular C–H bonds are 33.7 and 8.4×10^{10} , respectively. Consequently, it appears that the singlet-concerted pathway is predominant and responsible for the formation of oxazolidinone and carbamate products.

5.3.6 Nitrogen-atom insertion into C–H bonds with singlet rhodium nitrene species

The C–H insertion of the singlet rhodium nitrene was studied with all models (**A**, **B** & **C**) (**Figure 50**). The intramolecular C–H bond insertions (**A** & **B**) are more facile than the intermolecular C–H bond insertion (**C**) by $7.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ and $4.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively, as a result of a favourable entropy. **TS_C** is however an early, thus accessible transition state (**Figure 56**). Among the examined intramolecular C–H bond insertions, the **TS_n** for the benzylic C–H bond insertion (**A**) was determined to be $3.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ lower than the **TS_n** for the singlet aliphatic intramolecular C–H insertion (**B**), in agreement with experimental results reported.

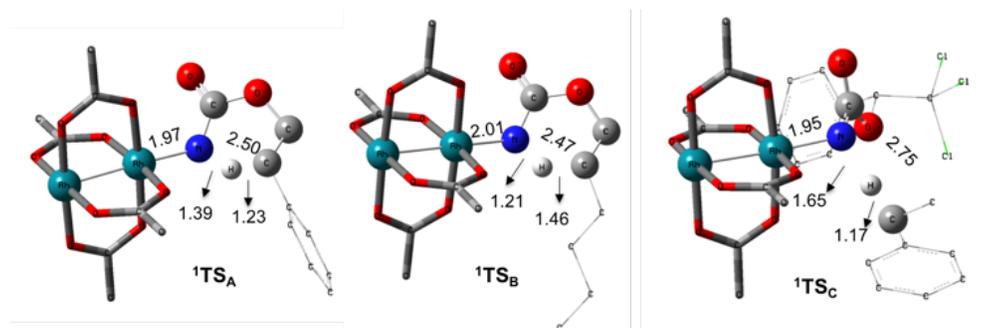


Figure 56. Optimized structures for the singlet C–H Insertion TS for **A**, **B** and **C**. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua.). Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity)

The structural analysis of the corresponding transition states shows that the Rh–N(R) and C–H bonds are 0.04 Å and 0.23 Å, respectively, longer in **TS_B** than **TS_A**, whereas (H)C–N and N–H(C) bonds are 0.03 Å and 0.18 Å shorter, respectively (**Figure 56**). **TS_B** is thus a late transition state with larger geometry differences from the starting material, suggesting a higher activation energy barrier compared to **TS_A**.

As mentioned earlier, for all three models, the rhodium nitrenoid complex (**NRO-K**) is the resting state of the catalyst, *i.e.* the turnover frequency (TOF)-determining intermediate (TDI). The energetic span model was used to assess the kinetics of the catalytic cycle.^{88,89,90} In addition to confirming **NRO-K** as the TDI, the transition state of the C–H insertion (**TS_n**) was established as the TOF-determining transition state (TDTS) or the transition state involved in the rate limiting step. An energy range of 15.8 kcal•mol⁻¹ and 18.2 kcal•mol⁻¹ ($\Delta\Delta G = \Delta G_{\text{TSn}} - \Delta G_{\text{NRO}}$), corresponding to the apparent activation energies of the full cycle, was determined for, respectively, the intramolecular amination of benzylic C–H bonds (**A**) and the intermolecular amination of C–H benzylic bonds (**C**). The experimental and calculated kinetic isotopic effect also confirm **TS_n** as the rate limiting step (**Table 15**).

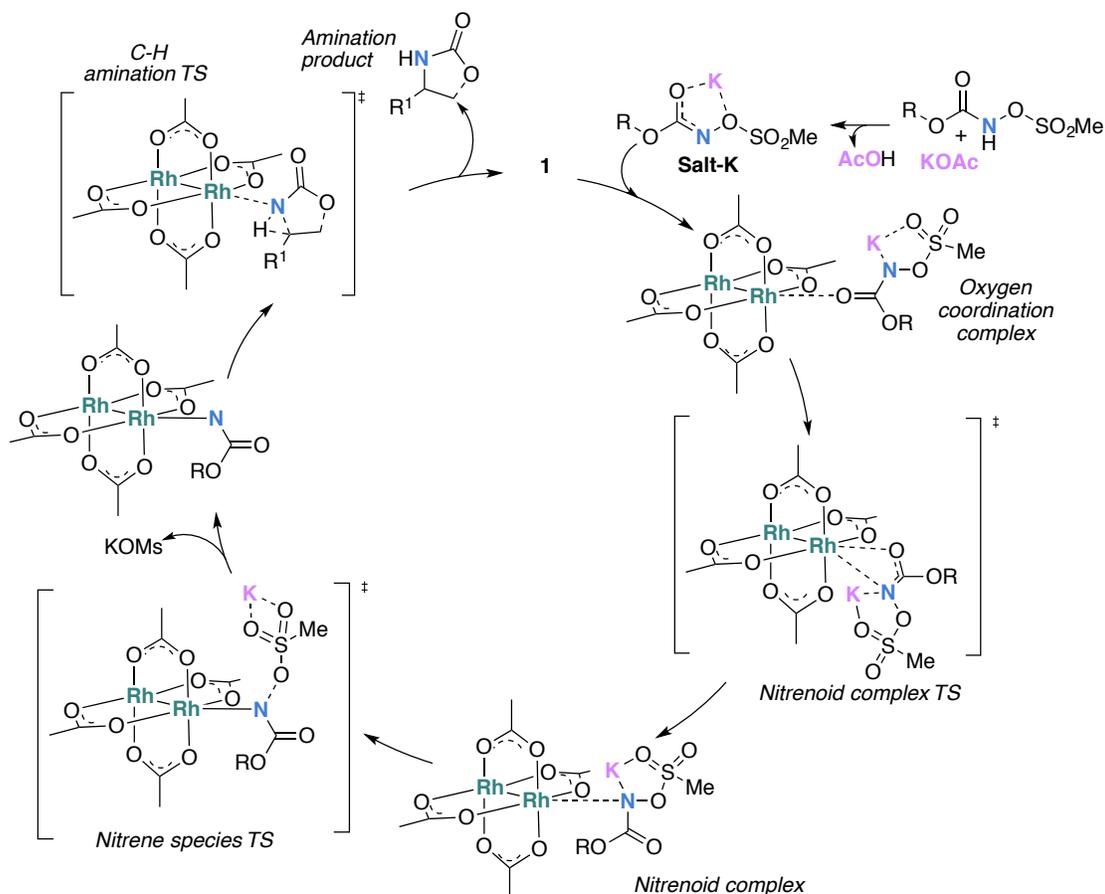
Table 15. Calculated⁹¹ and experimental kinetic isotopic effect for the singlet and triplet Pathways

Model	Concerted insertion KIE ^a	Radical insertion KIE ^a	Experimental KIE
A	1.60	10.8	1.53
B	—	—	2.31
C	3.77	6.31	3.60

^a Quiver program was used to calculate KIE

The proposed catalytic cycle summarizing all mechanistic information is shown in **scheme 36**.

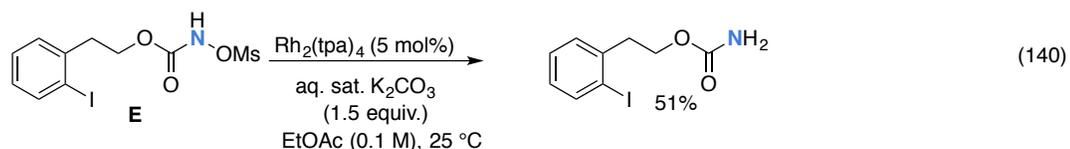
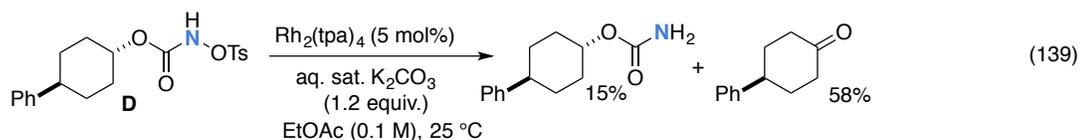
Schéma 36. Proposed catalytic cycle for the rhodium catalyzed C–H amination with *N*-mesyloxycarbamates



5.3.7 Primary carbamates and carbonyl derivatives as by-products in intramolecular C–H amination reactions

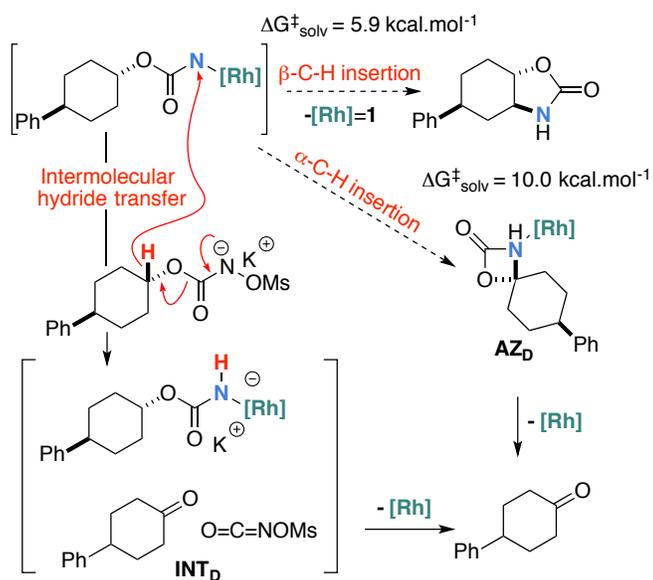
With a few substrates, namely *N*-sulfonyloxycarbamates derived from secondary alcohols, the corresponding primary carbamate and carbonyl derivatives became the major products. For example, the reaction with *trans*-4-phenylcyclohexyl-*N*-tosyloxycarbamate **D** afforded the ketone and the corresponding primary carbamate in respectively 58% and 15% yields (**Equation 139**). The formation of ketones has also been observed in rhodium-catalyzed C–H amination reactions using iminoiodinanes as metal nitrene precursors.^{92,93,94,95} The formation of this by-product was postulated to be the result of an α -C–H insertion reaction producing a strained 4-membered intermediate that decomposes to afford the

observed ketone.⁹² No experimental or *in silico* data are available to support this hypothesis. With orthohalogenated *N*-mesyloxycarbamates such as substrate **E**, only the corresponding primary carbamate was isolated (**Equation 140**). Primary carbamates have been observed in other catalyzed C–H amination reactions.



Initially, it was postulated that they arose from the homolytic cleavage of the [M]–N bond, as they appeared only when the metal–nitrene species are not rapidly intercepted by the substrate.³³ However, DFT calculations involving porphyrin–cobalt-catalyzed C–H amination reactions using azides as metal nitrene precursors revealed that primary carbamates were formed *via* hydrogen atom abstraction processes from the substrate.⁷² To further investigate the origin of the side reactions in rhodium-catalyzed aminations, we considered the formation of the ketone and primary carbamate as by-products from **A**, but also from substrates **D** & **E** (**Scheme 37**).⁹⁶

Schéma 37. Ketone vs. oxazolidonone formation for substrate **D**



We first ruled out a number of hypotheses, including competitive reactivity of the triplet Rh–nitrene species (namely homolytic cleavage of the [M]–N bond) and α -intramolecular C–H amination, as those were found to have inaccessible activation energies at room temperature. For instance, the β -C–H amination ${}^1\text{TS}_D$ is 4.1 kcal•mol⁻¹ more favourable than the α -C–H amination ${}^1\text{TS}_D$, leading to the formation of the corresponding ketone. Conversely, we ascertained that a bimolecular α -hydride transfer from **Salt-K** to the electrophilic singlet Rh–nitrene species could compete with an intramolecular β -C–H insertion process. In addition to the ketone, a rhodium imido species is also formed that is either protonated to afford the corresponding primary carbamate or reacted with O=C=NOMs to regenerate **Salt-K_D**.⁹⁷ For substrate **D**, this pathway displays an overall free activation barrier (**Figure 57**). Steric hindrance plays a role in decelerating the intramolecular amination of substrate **D**. The transition state for the hydride bimolecular transfer has an intramolecular character with the potassium cation coordinating the two interacting molecules favouring the formation of the ketone by-product. The side-reaction is also enthalpy-driven, considering the high stability of the produced ketone.

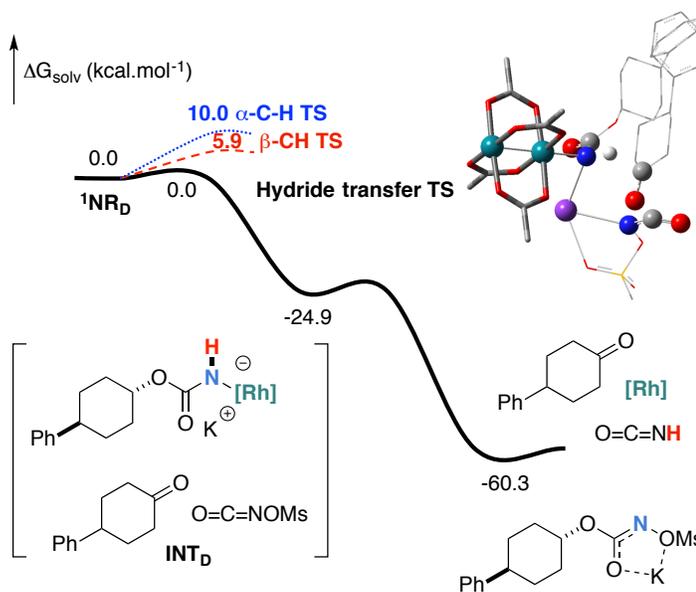


Figure 57. Calculated free energy profile of the formation of the ketone for **D** at the PBE/BS4³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹ in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity)

The hydride transfer hypothesis between **Salt-K** and ^1NR cannot account for the reactivity of substrate **E** which formed exclusively the corresponding primary carbamate with no ketone. When we computed the rhodium nitrene derived from substrate **E**, we found a cyclic species, in which the iodine is coordinated to the nitrogen of the rhodium nitrene, with the N–I bond (2.01 Å) shorter than the Rh–N bond (2.09 Å) (**Figure 58**). Donation from the p-halogen ($5p\text{-I}$) to the vacant $2p$ orbital of nitrogen is observed at the LUMO of the Rh–nitrene species **E**. This frontier orbital is thus mostly localized on the iodine resulting in a less electrophilic nitrogen. The charge analysis shows that the Rh_2NCO moiety has a total charge of +0.15, whereas the iodine atom is highly electrophilic with a partial charge of +0.77.

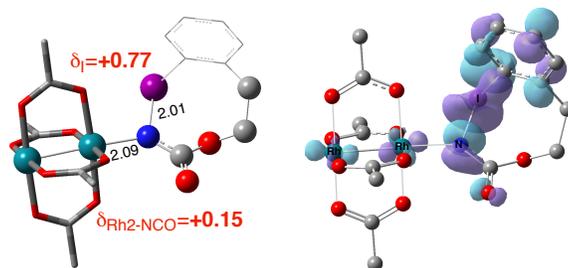


Figure 58. Structure of the singlet rhodium nitrene species derived from *N*-mesyloxycarbamate **E** showing the coordination between the iodine and the nitrogen, the distribution of partial charges by natural bond orbital analysis (in red) and the localized LUMO on the iodine. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; rhodium atom: aqua. Iodide atom: purple.). Key bond distances (Å) are indicated. (Different atom styles are used for clarity)

Because of a crowded iodine intra-coordinated $^1\text{NR}_E$ with a less electrophilic nitrogen, the calculated intramolecular $\beta\text{-C-H}$ amination energy barrier is significantly higher (8.9 kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$) than the one calculated for **A** (**Figure 59**). It was also discovered that hydride transfer processes proceed via the Rh–Rh–N–I π^* orbital of iodine instead of the nitrogen. A barrier of 6.0 kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$ (**TS'**_E) was calculated for a hydride transfer from **Salt-K**_E, forming **INT'**_E (**Scheme 38**). However, if such a process is operative, the aldehyde would have been isolated experimentally. Ethyl acetate (solvent) was then suspected as the hydride source. The transfer to the $^1\text{NR}_E$ potential energy surface revealed an energy barrier of only +4.9 kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$ leading to a less stable imido intermediate **INT''**_E with a new C–I (C...I = 2.22 Å) bond formed (**Scheme 39**). The proton transfer is performed *via* the oxygen of the carba-

mate moiety simultaneously with the C–I cleavage ($C\dots I = 2.67 \text{ \AA}$) and the C=C formation of the alkene.

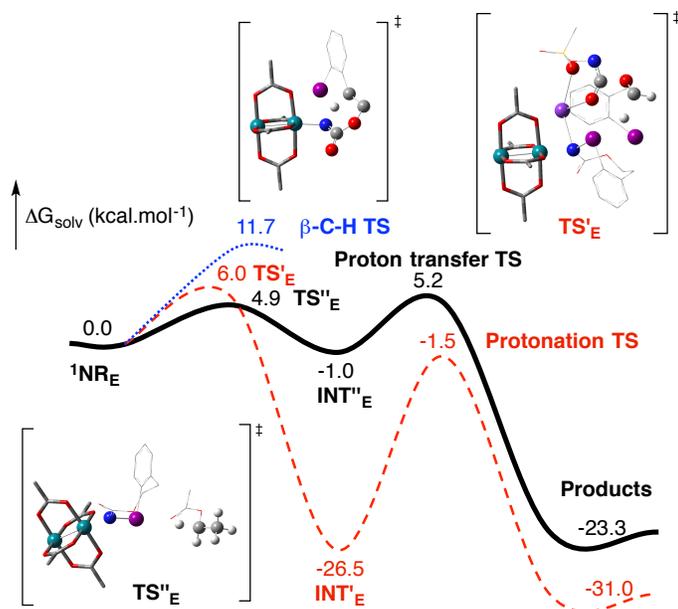
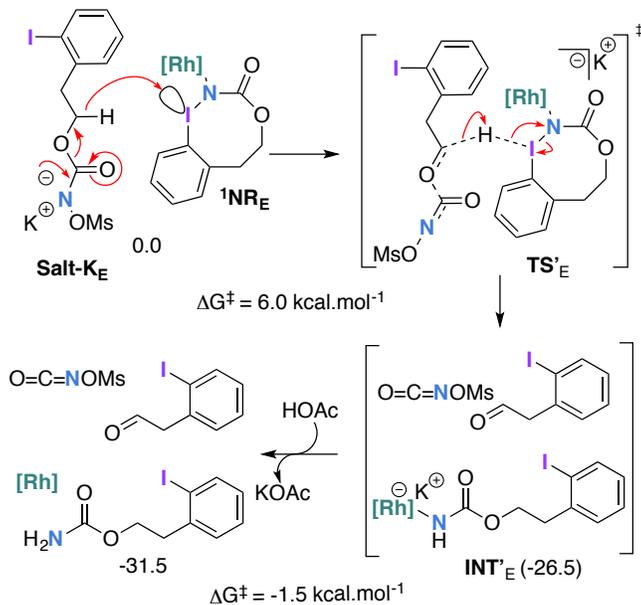


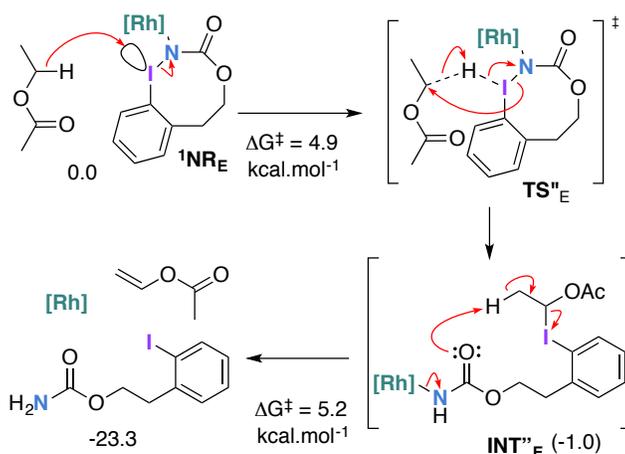
Figure 59. Calculated free energy profile of the reactivity of NR_E at the PBE/BS4³ level of theory (the relative free energies (ΔG_{sol} , kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$ in ethyl acetate are provided). (Different atom styles are used for clarity)

Schéma 38. Hydride transfer from Salt- K_E to $^1\text{NR}_E$



Proton tautomerization affords the primary carbamate. The overall ΔG_{solv} for the formation of the primary carbamate from $^1\text{NR}_E$ and EtOAc is $-23.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. When compared to the hydride transfer pathway with **Salt-K_E**, the kinetic process is 3.8 faster with EtOAc. Given that EtOAc is also the solvent of the reaction, the pathway shown in scheme 39 appears as the most plausible explanation to account for the exclusive isolation of primary carbamate (with no aldehyde) experimentally.

Schéma 39. Hydride transfer from ethylacetate to $^1\text{NR}_E$



5.4 Conclusions

A computational study of the rhodium-catalyzed C–H amination with *N*-mesyloxycarbamates was presented, where we consider the concerted C–H amination from a closed shell singlet Rh–nitrene species and a stepwise radical mechanism starting from an open-shell triplet Rh–nitrene species. The overall reaction is favoured by $-50.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. The coordination of the anion of the *N*-mesyloxycarbamate with the catalyst takes place in an associative way, chelating the carbonyl function of the substrate to the catalyst. Upon coordination, the O–Rh bond is substituted by the N–Rh bond through a low activation barrier. With the inner nitrenoid complex identified as the TOF-determining intermediate, potassium plays a relevant role as the coordinative cation holding together the leaving group and the nitrene moiety giving rise to a stable nitrenoid complex. The potassium mesylate leaves the imido-complex through a late transition state where the barrier is reachable at room temperature. After the loss of the salt, the two spin states of nitrene species (singlet and

triplet) are both capable of performing the C–H insertion through two competitive paths. A concerted insertion through a singlet rhodium–nitrene species is computed to have a smaller activation barrier, rather than a H-abstraction from the triplet nitrene species, affording the amine product and releasing the catalyst. Along with the kinetic isotopic effect, this computational study has clearly identified the C–H insertion transition state as the one involved in the rate-limiting step. The rhodium catalyst is qualified as a more efficient catalyst for the C–H intramolecular amination reaction under these conditions with a 10^2 higher calculated TOF value compared to the analogous intermolecular C–H amination based on the span model.

Furthermore, the DFT study has ruled out homolytic cleavage of the [M]–N bond and α -intramolecular C–H amination as pathways responsible for the formation of ketones and primary carbamates as by-products. There is instead a competitive intermolecular reaction of the singlet rhodium nitrene species with a hydride source (either the *N*-sulfonyloxycarbamate anion or ethyl acetate) affording the primary carbamate with or without the corresponding carbonyl by-product. Now that the pathway leading to their formation has been established, one can envision that the control of the reaction conditions (more diluted reaction conditions, solvent change) may in some cases minimize the formation of these undesired products. Given that ketones had also been identified as by-products in other rhodium-catalyzed nitrene C–H insertions,^{92,93,94,95} namely with iminoiodinanes, the identified pathway may also be operational in these systems (with the iminoiodinane as the hydride source). Finally, we also established that iodine, through intramolecular coordination of the rhodium nitrene, may in some substrates strongly impede the electrophilic nature of the nitrogen.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This research was supported by NSERC (Canada), the Canadian Foundation for Innovation, the Canada Research Chair Program, the Université de Montréal and the Ministry of Higher Education and Scientific Research of Tunisia. Computations were made on the supercomputers Briarée and Cottos from Université de Montréal, Guillimin from McGill

University, Cedar from Simon Fraser University, Graham from University of Waterloo and Mammouth-Série 2 from Université de Sherbrooke managed by Calcul Québec (www.calculquebec.ca) and Compute Canada (www.computeCanada.ca). The operation of these supercomputers is funded by the Canada Foundation for Innovation (CFI), le Ministère de l'Économie, des Sciences et de l'Innovation du Québec (MESI) and le Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQ-NT). We would like to thank Carl Trudel for the synthesis of *N*-tosyloxycarbamate **D**, Prof. Claude Legault and Dr. James J. Mousseau for fruitful discussions.

5.5 Bibliography

1. Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247-301.
2. Darses, B.; Rodrigues, R.; Neuville, L.; Mazurais, M.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 493-508.
3. Intriери, D.; Zardi, P.; Caselli, A.; Gallo, E. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11440-53.
4. Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092-106.
5. Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-29.
6. Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926-36.
7. Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600.
8. Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4210-2.
9. Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-41.
10. Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-9.
11. Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222-30.
12. Lebel, H.; Mamani Laparra, L.; Khalifa, M.; Trudel, C.; Audubert, C.; Szponarski, M.; Dicaire Leduc, C.; Azek, E.; Ernzerhof, M. *Org. Biomol. Chem* **2017**, *15*, 4144-58.
13. Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639-42.
14. Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-3.
15. Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799-801.
16. Lu, H.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 389-93.
17. Hong, S. Y.; Park, Y.; Hwang, Y.; Kim, Y. B.; Baik, M. H.; Chang, S. *Science* **2018**, *359*, 1016-21.
18. Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6.
19. Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378-9.
20. Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220-1.
21. Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465-8.
22. Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825-8.

23. Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207-16.
24. Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036-9.
25. Liu, Y.; Guan, X.; Wong, E. L.; Liu, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7194-204.
26. Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16720-3.
27. Paradine, S. M.; Griffin, J. R.; Zhao, J.; Petronico, A. L.; Miller, S. M.; Christina White, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987-94.
28. Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 10192-6.
29. Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158-61.
30. Lu, H.; Li, C.; Jiang, H.; Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7028-32.
31. Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 9884-7.
32. Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-72.
33. Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-8.
34. Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Muller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-50.
35. Roizen, J. L.; Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 11343-6.
36. Bess, E. N.; DeLuca, R. J.; Tindall, D. J.; Oderinde, M. S.; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5783-9.
37. Chiappini, N. D.; Mack, J. B. C.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 4956-9.
38. Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-9.
39. Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-91.
40. Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-81.
41. Ton, T. M.; Tejo, C.; Tiong, D. L.; Chan, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7344-50.
42. Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 1739-42.
43. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500-1.
44. Shen, M.; Leslie, B. E.; Driver, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 5056-9.
45. Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262-5.
46. Pumphrey, A. L.; Dong, H.; Driver, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 5920-3.
47. Nguyen, Q.; Nguyen, T.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 620-3.
48. Villanueva, O.; Weldy, N. M.; Blakey, S. B.; MacBeth, C. E. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6672-5.

49. Kuijpers, P. F.; Tiekink, M. J.; Breukelaar, W. B.; Broere, D. L. J.; van Leest, N. P.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7945-52.
50. Kuijpers, P. F.; van der Vlugt, J. I.; Schneider, S.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13819-29.
51. Goswami, M.; Geuijen, P.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 617-26.
52. Badiei, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961-4.
53. Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591-5.
54. Sharma, A.; Hartwig, J. F. *Nature* **2015**, *517*, 600-4.
55. Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-32.
56. Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Casati, N.; Macchi, P.; Cenini, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3952-4.
57. Wiese, S.; McAfee, J. L.; Pahls, D. R.; McMullin, C. L.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10114-21.
58. Perry, R. H.; Cahill, T. J., 3rd; Roizen, J. L.; Du Bois, J.; Zare, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 18295-9.
59. Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-8.
60. Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799-811.
61. Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042-51.
62. Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5827-32.
63. Varela-Alvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-41.
64. Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460-8.
65. Zhang, X.; Xu, H.; Liu, X.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7288-97.
66. Leung, S. K.; Tsui, W. M.; Huang, J. S.; Che, C. M.; Liang, J. L.; Zhu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16629-40.
67. Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529-37.
68. Guo, Z.; Guan, X.; Huang, J. S.; Tsui, W. M.; Lin, Z.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11320-31.
69. Manca, G.; Gallo, E.; Intriери, D.; Mealli, C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 823-32.
70. Musaev, D. G.; Blakey, S. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 4950-61.
71. Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Li Gotti, C.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 249-59.
72. Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-73.
73. Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468-79.
74. Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-12.

75. Aguila, M. J.; Badiei, Y. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9399-406.
76. Cowley, R. E.; DeYonker, N. J.; Eckert, N. A.; Cundari, T. R.; DeBeer, S.; Bill, E.; Ottenwaelder, X.; Flaschenriem, C.; Holland, P. L. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 6172-87.
77. Li, J.; Wu, C.; Zhang, Q.; Yan, B. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 14369-73.
78. Dolan, N. S.; Scamp, R. J.; Yang, T.; Berry, J. F.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14658-67.
79. F. A. Cotton; B. G. DeBoer, M. D.; LaPrade, J. R. P.; Ucko, D. A. *Acta Crystallogr.* **1971**, *B27*, 1664-71.
80. Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181-92.
81. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-8.
82. See also **Table S2-1** in the ESI.†.
83. The formation of the free nitrene from **Salt-K** required $>20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ and was thus ruled out as a possible pathway.
84. Cundari, T. R.; Morello, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5711-4.
85. Sinha, V.; Pribanic, B.; de Bruin, B.; Trincado, M.; Grutzmacher, H. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5513-21.
86. We have also calculated the singlet and triplet pathways for model **A**, using the hybrid functional B3LYP (that overestimates the triplet stability), and the singlet pathway was still the lowest in energy, see **Table S2-2** in the ESI.†.
87. See **Table S2-3** in the ESI.†.
88. Kozuch, S. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 795-815.
89. Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-10.
90. Uhe, A.; Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 978-85.
91. Saunders, M.; Laidig, K. E.; Wolfsberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8989-94.
92. C. G. Espino and J. Du Bois, in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, ed. P. A. Evans, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, p. 379.
93. Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284-6.
94. Uccello, D. P.; Miller, S. M.; Dieterich, N. A.; Stepan, A. F.; Chung, S.; Farley, K. A.; Samas, B.; Chen, J.; Montgomery, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4247-51.
95. Hurlocker, B.; Abascal, N. C.; Repka, L. M.; Santizo-Deleon, E.; Smenton, A. L.; Baranov, V.; Gupta, R.; Bernard, S. E.; Chowdhury, S.; Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2240-4.
96. See the ESI† for preliminary studies with **A**.
97. The regeneration of **Salt_D** is favoured over the protonation, see the ESI† for details.

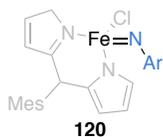
CHAPITRE 6

Études mécanistiques computationnelles de la réaction d'aziridination *via* le transfert des nitrènes métalliques

Dans ce chapitre, nous présenterons un bref aperçu littéraire des réactions d'aziridination catalysées par les métaux de transition. Une étude exhaustive de facteurs qui influencent les différentes voies réactionnelles d'aziridination sera également présentée.

6.1 L'aziridination catalytique *via* le transfert des nitrènes métalliques

Depuis sa mise au point par Mansuy et *al.*¹, l'aziridination catalytique des alcènes en présence d'une source d'azote est une des méthodes les plus efficaces pour préparer les aziridines (**Équation 1**). De même que l'amination de liens C-H, il a été suggéré que l'agent d'amination pour l'aziridination soit le nitrène métallique généré *in-situ*. Ces espèces nitrènes ont été isolées ou détectées par spectroscopie dans certaines réactions d'aziridination. Mentionnons notamment le complexe diimido de ruthénium **86**, développé et caractérisé par Che et ses collaborateurs,² actif lors de l'amination de liens C-H. Ce complexe s'avère également efficace pour l'aziridination de liens doubles C-C (**Figure 39**).³ Dans le cas du cuivre, le groupe de Ray a récemment piégé un intermédiaire nitrène de cuivre avec du triflate de scandium(III) (**84**) actif lors de l'amination de liens C-H et des réactions aziridination.⁴ Zhang et De Bruin⁵ ont récemment rapporté la détection, par résonance paramagnétique électronique EPR, d'espèces paramagnétiques de nitrènes de cobalt **100** (**Figure 41**) responsables de l'aziridination d'oléfines.⁶ De plus, un complexe imido de fer **120**, actif pour des réactions catalytiques d'aziridination par transfert de nitrène, a été isolé par Betley et ses collaborateurs (**Figure 60**).⁷



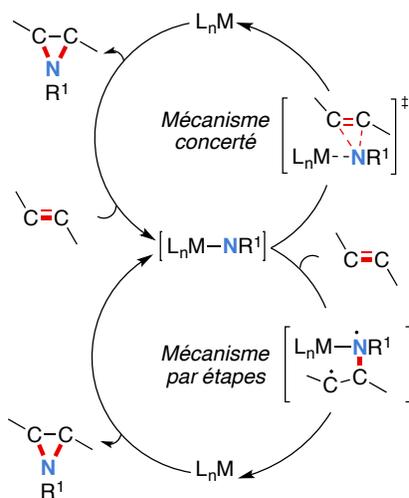
Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 4917

Figure 60. Nitrènes métalliques de fer actifs en aziridination

6.2 Aspects Mécanistiques

De même que pour l'amination catalytique de liens C-H, deux hypothèses mécanistiques ont été proposées pour l'aziridination dépendant de l'état de spin singulet ou triplet des espèces nitrènes métalliques (**Schéma 40**). Les espèces nitrènes triplet sont habituellement associées à un mécanisme radicalaire par étapes, alors qu'une voie d'aziridination concertée est fréquemment attribuée aux nitrènes à l'état singulet.

Schéma 40. Mécanismes possibles pour l'aziridination catalytiques *via* les espèces nitrènes métalliques

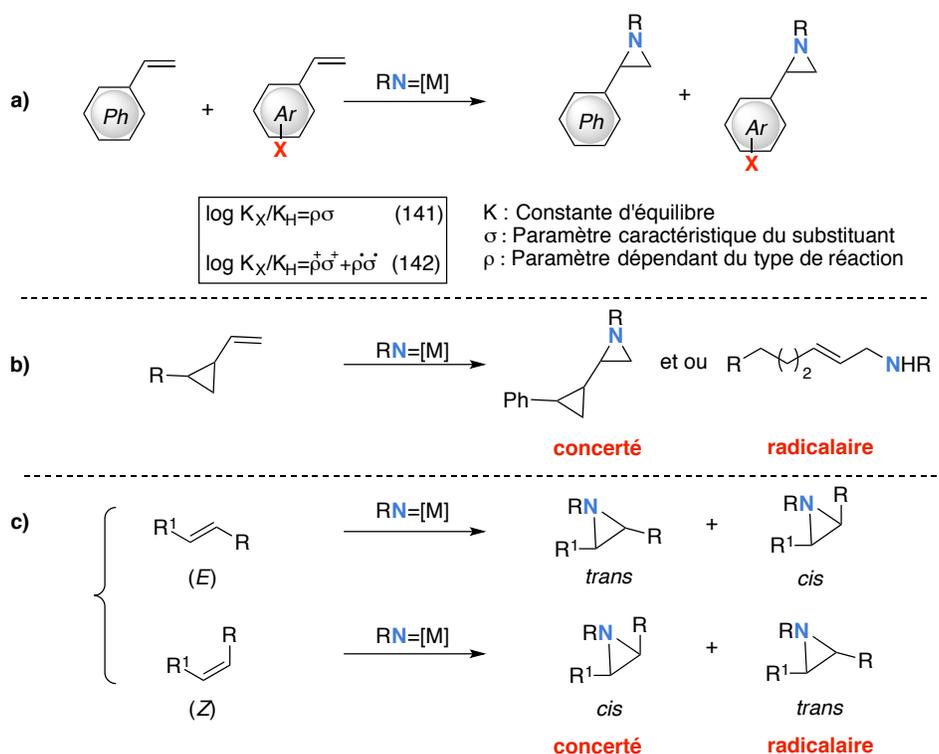


6.2.1 Étude mécanistique expérimentale

Afin de déterminer la voie mécanistique pour la réaction d'aziridination (**Schéma 40**), différentes expériences peuvent être réalisées. Comme pour l'amination de liens C-H, un comportement typique est attendu en fonction de la nature de l'intermédiaire nitrène actif. Des expériences de compétition entre l'aziridination du styrène et les dérivés du styrène *p*-substitué (**Schéma 41.a**) peuvent fournir soit, une dépendance linéaire avec l'équation de Hammett (**Équation 141**) indiquant une aziridination concertée, soit une dépendance binaire

(Équation 142) impliquant une aziridination radicalaire multi-étapes. L'utilisation d'horloges radicalaires comme substrats (Schéma 41.b) ou l'addition d'inhibiteurs de radicaux ont également été utilisées pour examiner les deux chemins mécanistiques. Cependant, l'expérience la plus fréquemment effectuée est l'étude de la stéréosélectivité de la réaction. Cette dernière consiste à réaliser l'aziridination sur des oléfines avec une stéréochimie donnée (*Z* ou *E*) (Schéma 41.c). La rétention de la géométrie initiale de l'oléfine supporte un mécanisme concerté, tandis que la perte de la stéréosélectivité indique un mécanisme radicalaire.

Schéma 41. Investigation mécanistique expérimentale des réactions d'aziridination catalytiques



6.2.1.1. En présence de catalyseurs à base de cuivre

Comme pour la réaction d'amination de liens C-H, les données expérimentales obtenues de ces expériences peuvent présenter des inconsistances et ne permettent pas toujours d'établir le mécanisme avec exactitude. Par exemple, il est fréquent d'observer que la stéréosélectivité de la réaction dépend de la nature de l'oléfine. Plusieurs systèmes ont été décrits dans lesquels la perte de la stéréochimie est observée avec les dérivés substitués en β

du styrène.^{8,9,10} Par contre, avec certains de ces catalyseurs (notamment ceux dérivés du cuivre), les oléfines aliphatiques donnent une aziridination stéréospécifique. Ainsi, Evans et *al.* avaient noté que le (*Z*)- et le (*E*)-oct-4-ène donnent les aziridines correspondantes avec une rétention des stéréochimies relatives, alors que le (*Z*)-2,3-diphénylalcène s'isomérise partiellement lors de l'aziridination (**Schéma 42**).⁸ À l'opposé, le groupe d'Appella¹⁰ ont rapporté une perte de stéréosélectivité pour l'aziridination des alcènes aliphatiques catalysée par un autre complexe de cuivre (**Schéma 43**).

Schéma 42. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d'aziridination catalysées par un complexe de cuivre tel que rapporté par Evans⁸

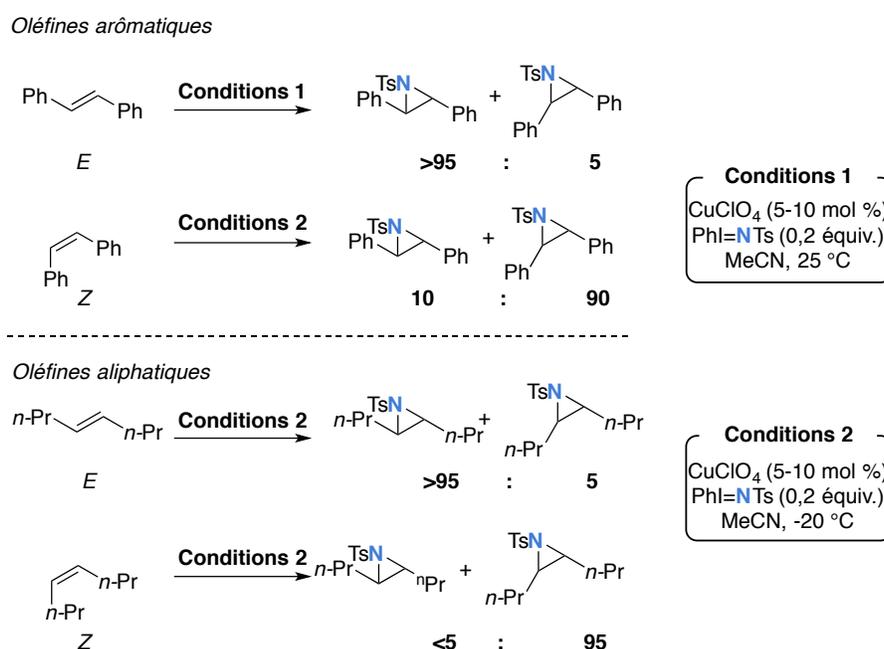
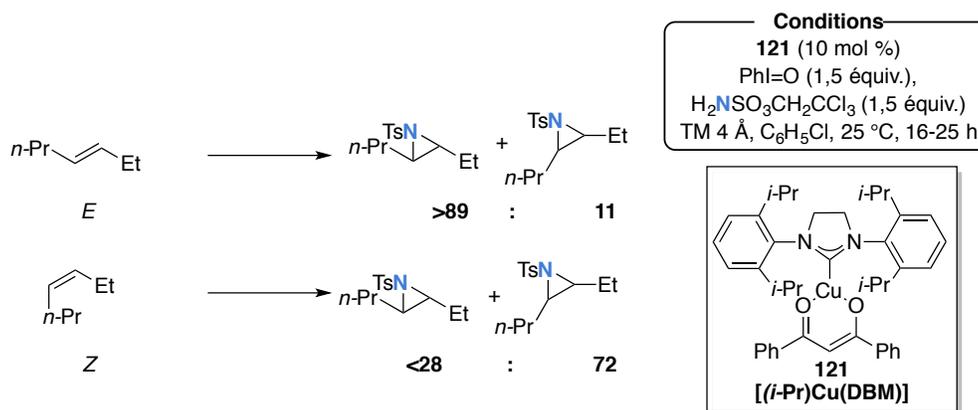
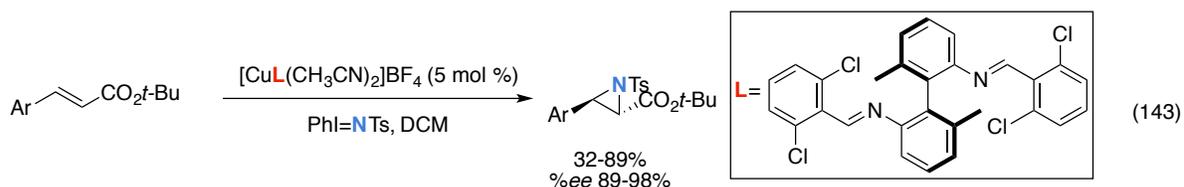


Schéma 43. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d'aziridination catalysées par un complexe de cuivre tel que rapporté par Appella¹⁰



Quant aux expériences d'Hammett, Scott et *al.*¹¹ ont observé une dépendance linéaire de l'équation de Hammett (**Équation 141**) avec une pente de $\rho=-0,65$ pour l'aziridination des dérivés cinnamates en présence de catalyseurs à base de cuivre (**Équation 143**) suggérant ainsi un mécanisme concerté. Toutefois, les auteurs n'ont pas réalisée cette même étude avec les dérivés cinnamates (*Z*), et on ne peut exclure un mécanisme d'addition/élimination avec ces substrats, d'autant que l'aziridination du styrène β -substitué de configuration (*E*) donne un ratio 97:3 des aziridines *trans*:*cis* respectivement.¹¹



La proposition mécanistique présumée par Scott et *al.* ne semble pas concorder avec les expériences de stéréospécificité (**Schémas 42 et 43**)!^{8,10,12}

6.2.1.2. En présence de catalyseurs à base de rhodium

Les catalyseurs à base de rhodium induisent une rétention complète de la géométrie initiale des oléfines aliphatiques et aromatiques (**Schémas 44**).¹³ Müller et *al.* ont effectué des expériences de compétition cinétiques entre le styrène et les styrènes *para* et *mé*ta-substitués pour l'aziridination catalysée par le dimère de rhodium acétate (**1**).^{14,15} Les auteurs ont obtenu une bonne corrélation avec l'équation de Hammett (**141**) avec une pente identique à celle mesurée pour le cuivre ($\rho=-0,62$).^{14,15} De plus, l'aziridination du vinylocyclopropane donne lieu à l'aziridine correspondante, et aucune trace de produits issus d'une ouverture éventuelle du cycle n'a été obtenue (**Schéma 45**). Par conséquent, tous ces résultats suggèrent un mécanisme concerté pour de l'aziridination catalysée par les dimères de rhodium.

Schéma 44. Réactions de contrôle de la stéréospécificité d'aziridination catalysées par le dimère de rhodium acétate (**1**)¹³

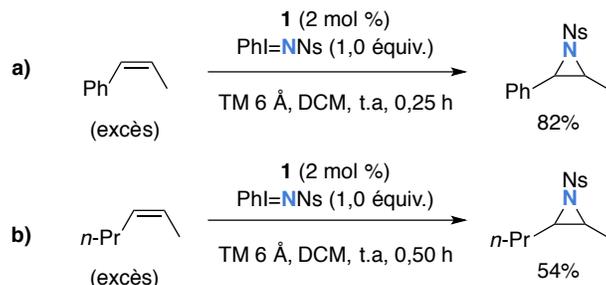
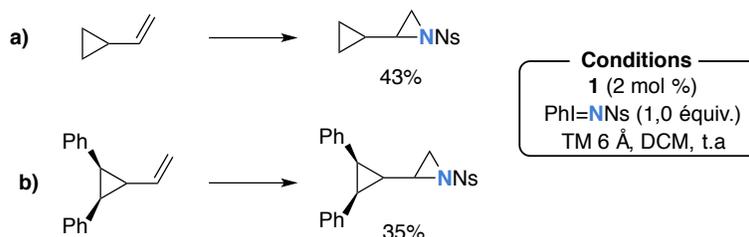
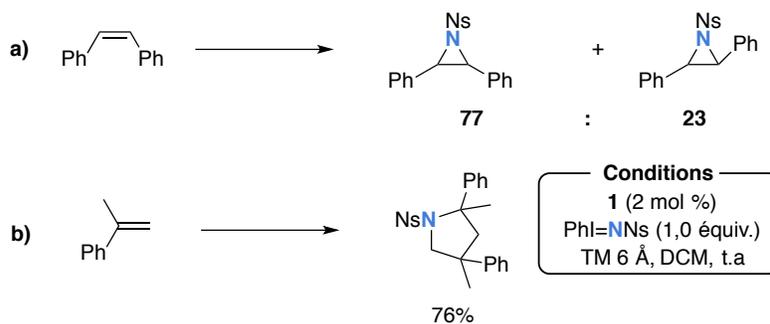


Schéma 45. Expérience de l'horloge radicalaire lors de l'aziridination catalysée aux dimères de rhodium



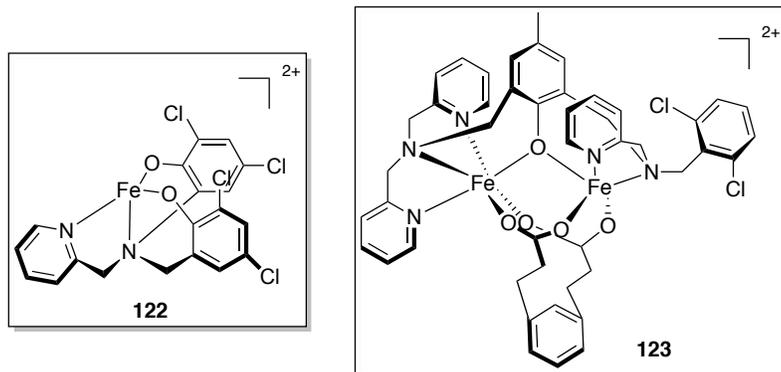
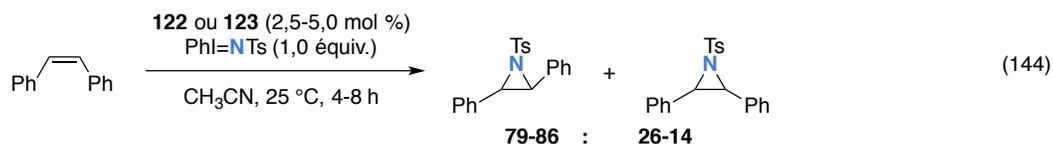
Toutefois, une perte de la stéréosélectivité a été observée pour l'aziridination du (*Z*)-stilbène avec le même catalyseur de rhodium **1** (**Schéma 46.a**) suggérant dans ce cas, un mécanisme multi-étapes dans lequel la recombinaison est précédée par une rotation du lien C-C. De plus, l'aziridination d'une oléfine α -substituée catalysée par le dimère de rhodium **1** donne la pyrrolidine correspondante sans aucune trace de l'aziridine (**Schéma 46.b**). Ces réactions de réarrangement contredisent, à leur tour, le mécanisme concerté initialement proposée pour l'aziridination en présence de dimères de rhodium.^{13,14,15}

Schéma 46. Expériences suggérant un mécanisme multi-étapes lors de l'aziridination catalysées par le dimère de rhodium **1**



6.2.1.3. En présence de catalyseurs à base de fer

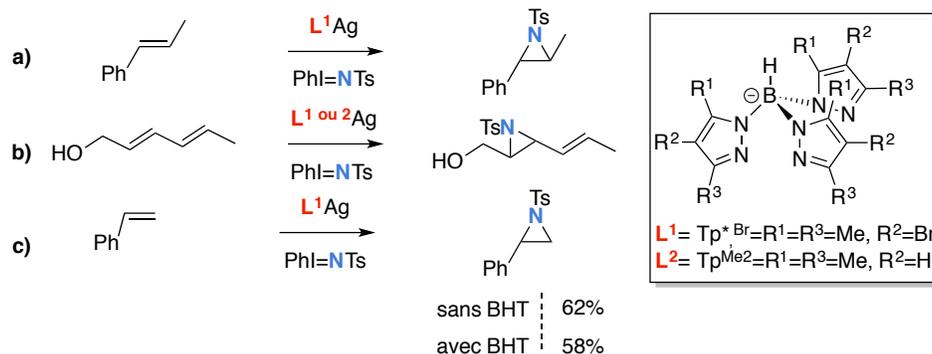
L'aziridination du (*Z*)-stilbène est également non stéréospécifique avec des catalyseurs de fer mono- et di-nucléaires **122** et **123** respectivement. De même que les dimères de rhodium, les pentes polaires de Hammett sont de l'ordre de -0.72 proposant, soit un état de transition précoce avec un développement d'une charge positive ou dans ce cas-ci un E.T plutôt radicalaire (Équation 144).¹⁶



6.2.1.4. En présence de catalyseurs à base d'argent

L'aziridination catalysée par des complexes d'argent est stéréospécifique avec à la fois les oléfines aromatiques et aliphatiques (Schéma 47.a et b). Aucun effet de l'addition des inhibiteurs de radicaux n'a été noté, ce qui suggère un mécanisme concerté dans ces conditions (Schéma 47.c). Toutefois, les expériences de Hammett montrent une dépendance binaire (Équation 143) avec une contribution radicalaire de même ordre que la contribution polaire ($\rho^+ = -0,47$ et $\rho^- = 0,41$).¹⁷ Encore une fois, la discrimination simple entre les deux voies mécanistiques discutées auparavant (Schéma 40), qui soit cohérente avec les données expérimentales, n'est pas possible.

Schéma 47. Étude mécanistique expérimentale de la réaction d'aziridination catalysée par des complexes d'argent



6.2.2 Étude mécanistique computationnelle

Des études mécanistiques computationnelles pour les réactions d'aziridination catalytiques d'oléfines ont été reportées,^{18,19,20,21,22} mais la déduction d'un mécanisme complet compatible avec toutes les observations expérimentales reste un sujet de débat.

5.2.2.1. En présence de catalyseurs à base de cuivre

Andersson et Norrby²¹ ont démontré l'implication à la fois des espèces nitrènes **124** singulet et triplet, dans l'aziridination des alcènes catalysée par un complexe de cuivre qui se fait *via* un mécanisme multi-étapes (**Figure 61**). En effet, les E.T de la formation du premier lien C-N sur les profils triplet et singulet à couche ouverte ont la même barrière énergétique de 12,7 kcal•mol⁻¹. Les intermédiaires biradicalaires singulet ou triplet ont la même énergie et l'étape de la recombinaison est juste de 1,1 kcal•mol⁻¹ à partir de l'intermédiaire singulet à couche ouverte. Aucun état de transition singulet à couche fermée n'a pu être localisé ce qui, selon les auteurs, pourrait être dû à la grande force motrice de la formation de l'aziridine singulet; aucune conclusion mécanistique ne peut être tirée de ce chemin réactionnel.²¹

Comba et *al.*¹⁹ ont effectué des études expérimentales et théoriques sur l'aziridination catalysée par des complexes bispiridinium de cuivre **125** dans laquelle la formation des nitrènes de cuivre est la clé d'une aziridination catalytique efficace (**Schéma 48**). Le mécanisme de l'aziridination s'est révélé multi-étapes impliquant un intermédiaire nitrène de cuivre radicalaire. Cependant l'étape de la recombinaison de l'aziridine a lieu *via* un E.T singulet (**Schéma 48**).¹⁹

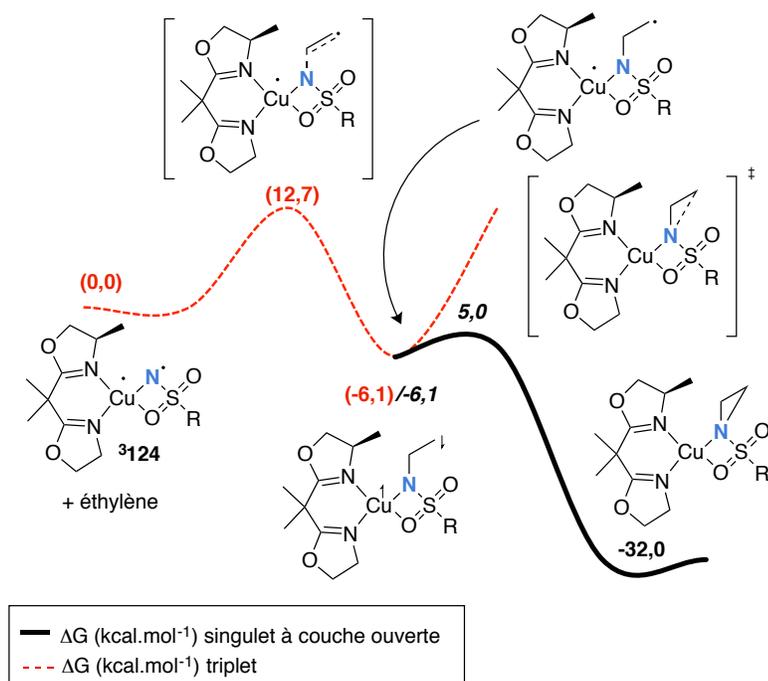
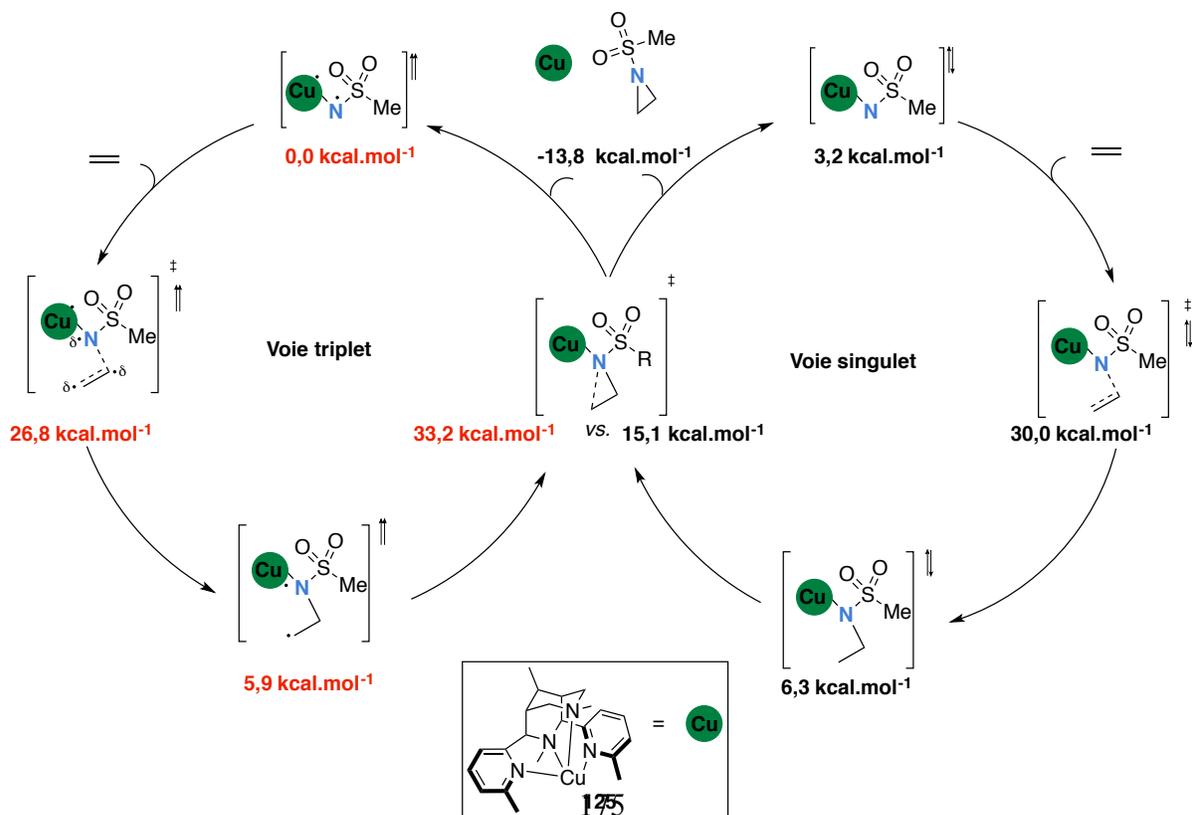


Figure 61. Profils d'énergie calculé de l'aziridation en présence de Cu(BOX) selon la voie singlet à couche ouverte (profil noir) et la voie triplet (profil rouge)²¹

Schéma 48. Les deux voies mécanistiques compétitives de l'aziridation de l'éthylène catalysée par le complexe de cuivre **125**¹⁹



Vu la faible différence entre les deux états de transition singulet et triplet (dans le cas d'éthylène la différence est de 3,2 kcal•mol⁻¹) Comba et ses collaborateurs¹⁹ proposent que les deux chemins sont, en fait, impliqués dans la réaction. En effet, dans le cas de substrats capables de stabiliser les radicaux, le chemin triplet et singulet seront équi-dominants. Alors qu'en absence de ce type de substrats un mécanisme concerté prendrait la relève pour donner lieu à un processus énantiosélectif (**Schéma 48**). Aucun MECP n'a été calculé pour ce système.

L'irréversibilité de l'oxydation du cuivre (II)/(I) a été prouvée expérimentalement et semble être à l'origine de la meilleure réactivité observée avec ce catalyseur (comparé aux autres dérivées de bispiridines de cuivre). L'aziridination passe par un mécanisme purement radicalaire avec un complexe de cuivre dérivé du ligand bispidine tétradendate électrodonneur **126** (**Schéma 49**). Les espèces nitrènes actives sous ces conditions sont soit doublet ou quartet. Elles sont décrites en tant qu'un radical cationique Cu(II)NR dans les deux cas.²⁰ Ces espèces nitrènes adoptent une géométrie trigonale bipyramidale à l'état doublet qui est par ailleurs l'état fondamental dictant tout le mécanisme d'aziridination (**Schéma 49**).

6.2.2.2. En présence de catalyseurs à base de cobalt

Zhang et De Bruin²² ont rapporté également une aziridination radicalaire multi-étapes du styrène *via* la voie doublet en présence d'une porphyrine de cobalt. Ils décrivent également les espèces nitrènes de cobalt comme un ligand nitrène radicalaire anionique RN⁻ coordonné au Co(III) plutôt que comme un nitrène métallique. Cette structure provient d'un transfert d'un électron du cobalt au motif nitrène ce qui affaiblit le lien Co-N et confère une réactivité radicalaire (**Figure 62**).

6.2.2.3. En présence de catalyseurs à base de cuivre et d'argent

Perez et *al.*¹⁷ ont fourni des calculs théoriques des profils de réaction d'aziridination catalysées par des complexes d'argent et de cuivre en satisfaisant toutes les données expérimentales (voir section précédente). Ils ont montré que dans les deux cas, la réaction

commence par la formation des espèces nitrènes métalliques qui garde un certain caractère radical, et par conséquent la formation du premier lien C-N se déroule à travers le mécanisme radicalaire.

Schéma 49. Mécanisme de l'aziridination du butène catalysée par un complexe de cuivre(II) (les valeurs en noir sont pour l'état de spin doublet et les valeurs entre parenthèses en rouge sont pour l'état quartet)²⁰

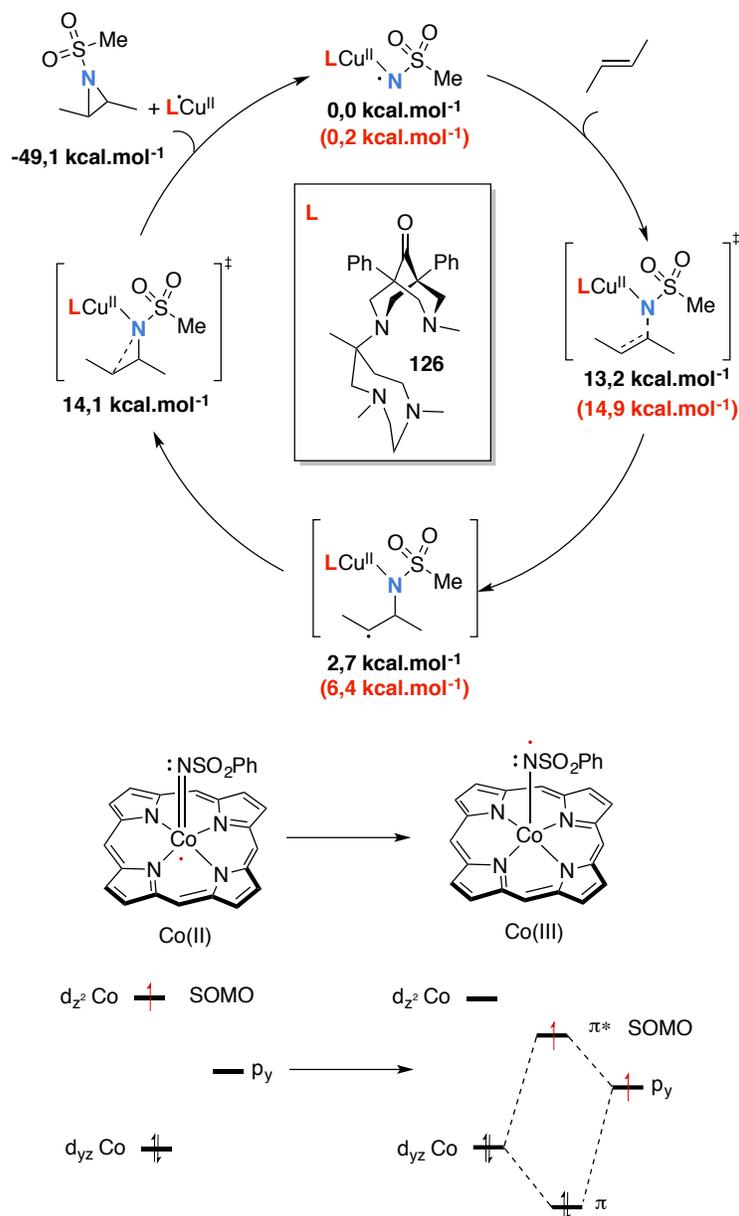


Figure 62. Explication schématique de l'oxydation-réduction des nitrènes de cobalt responsables de la réactivité radicalaire lors de l'aziridination

Les catalyseurs à base d'argent montrent cependant un point de croisement d'énergie minimum (MECP) entre le profil triplet et singulet, avant la formation de l'intermédiaire biradicalaire ce qui induit la formation stéréospécifique d'aziridines (**Figure 63**). Dans le cas de catalyseurs à base de cuivre, un intermédiaire radicalaire est formé et ce dernier constitue le point de départ pour les deux voies compétitives impliquant la fermeture du cycle (par l'intermédiaire d'un MECP entre les surfaces singulet et triplet) ou la rotation de liaisons carbone-carbone. Ainsi, une perte de la stéréochimie avec certains substrats est attendue (**Figure 63**).

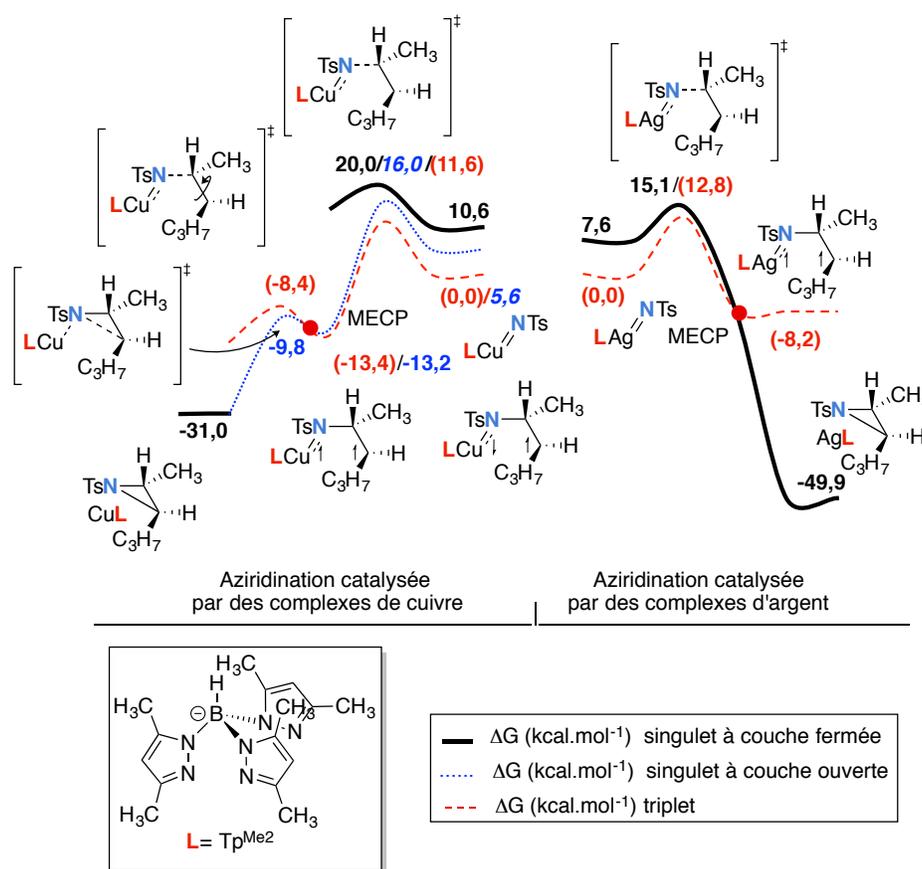


Figure 63. Profils d'énergie calculé d'aziridation catalysées par des complexes de cuivre ou d'argent selon la voie singulet à couche fermée (profil noir), voie singulet à couche ouverte (profil bleu, valeur en italique) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)¹⁷

6.2.2.4. En présence de catalyseurs à base de rhodium

Dans le contexte de l'amination allylique intramoléculaire des esters sulfamates, Musaev et *al.*²³ ont déduit que l'amination allylique a lieu selon un mécanisme concerté en présence de différents dimères de rhodium (**1**, **43** et **44**). Cependant, la barrière énergétique pour l'aziridination est, dans tous les cas, plus élevée que celle pour l'amination. Le mécanisme de l'aziridination implique une première étape radicalaire pour la formation du lien C-N donnant lieu à un intermédiaire diradical. Ce dernier se recombine par la suite pour donner l'aziridine correspondante à l'état singulet (**Figure 64**).

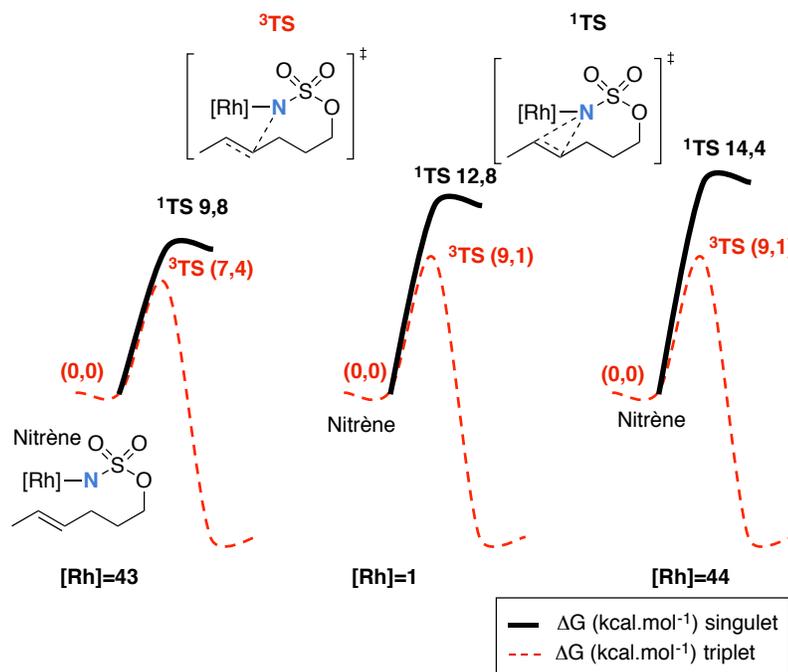
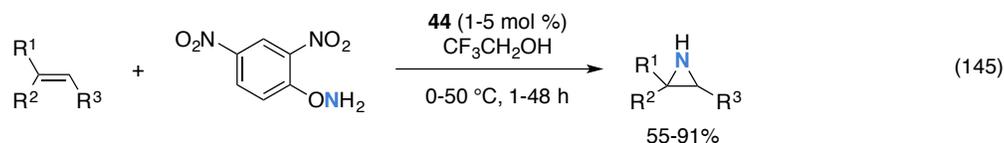


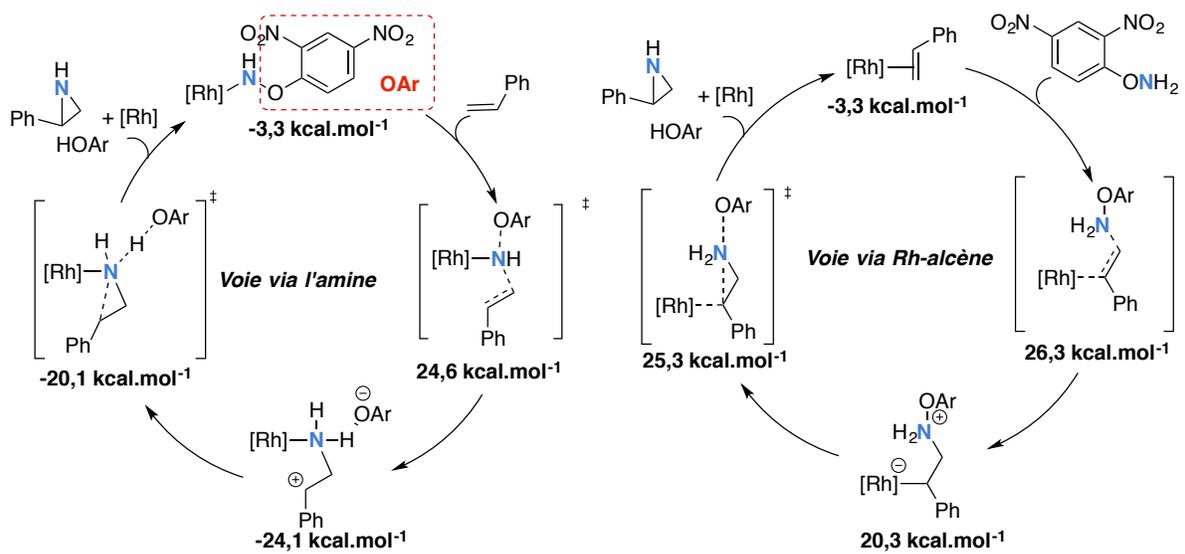
Figure 64. Profils d'énergie calculés de l'aziridination catalysée par des dimères de rhodium selon la voie singulet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)²³

Falck et Ess,²⁴ ont rapporté une synthèse directe et stéréospécifique d'aziridines non protégées en présence du dimère de rhodium **44** (Équation 145). Ils proposent trois chemins mécanistiques possibles pour la formation des aziridines dans ces conditions, soit un transfert d'un nitrene de rhodium à l'oléfine, soit deux autres voies polaires, une impliquant la formation de l'amine coordonnée au catalyseur et l'autre partant d'un complexe de rhodium-alcène (**Schéma 50**).



Les calculs DFT suggèrent un mécanisme par transfert d'un nitrène triplet qui donnerait lieu à un diradical singulet *via* une interconversion de spin. La recombinaison de cet intermédiaire est sans barrière énergétique (**Schéma 51**). Le chemin d'insertion concertée des nitrènes singulet comme les deux autres chemins mécanistiques purement polaires sont $>3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ plus élevée en énergie que le chemin radicalaire.

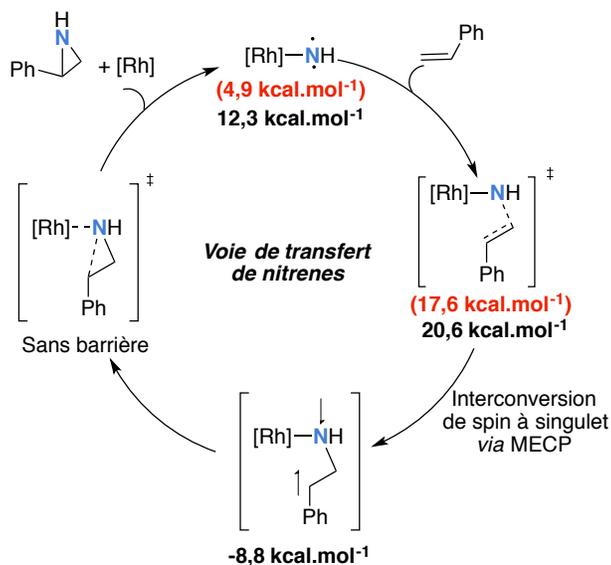
Schéma 50. Hypothèses mécanistiques polaires par étapes de l'aziridation du styrène catalysée par $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (**44**)²⁴



6.2.2.5. En présence de catalyseurs à base de fer

Les complexes nitrènes de fer(IV) **51-53** étudiés par Latour et Maldivi¹⁶ permettent également d'obtenir les aziridines à partir d'alcènes. Étant donné leurs structures électroniques décrites comme Fe(III)-NTs, ces intermédiaires initient des réactions radicalaires. Cependant deux états de spin sont possibles dans ce cas, soit l'état quintet qui est l'état fondamental de ces complexes ou l'état triplet. Les deux voies mécanistiques pour l'aziridation radicalaires du styrène ont été explorées par DFT, ce qui a permis d'établir que celle avec le spin le plus élevé est la plus probable (**Figure 65**).

Schéma 51. Cycle catalytique calculé de l'aziridination du styrène catalysée par $Rh_2(esp)_2$ (**44**) (valeurs en noir pour les espèces singulet et en rouge entre parenthèses pour les espèces triplet)²⁴



Même si *à priori* le mécanisme radicalaire semble être en désaccord avec les réactions stéréospécifiques et stéréosélectives observées, différentes études expérimentales et/ou computationnelles indiquent qu'il s'agit du chemin mécanistique le plus probable dans bien des cas. De plus, compte tenu du faible écart énergétique entre les états singulet et triplet (de même pour doublet et quartet pour les complexes cationiques), il est fort possible que les réactions d'aziridination passent par les deux voies mécanistiques. Ce scénario est commun pour les espèces à réactivité binaire (les deux états électroniques sont réactifs).^{25,26} Le croisement entre les deux surfaces devient alors possible grâce au couplage spin-orbital au niveau du métal.²⁷

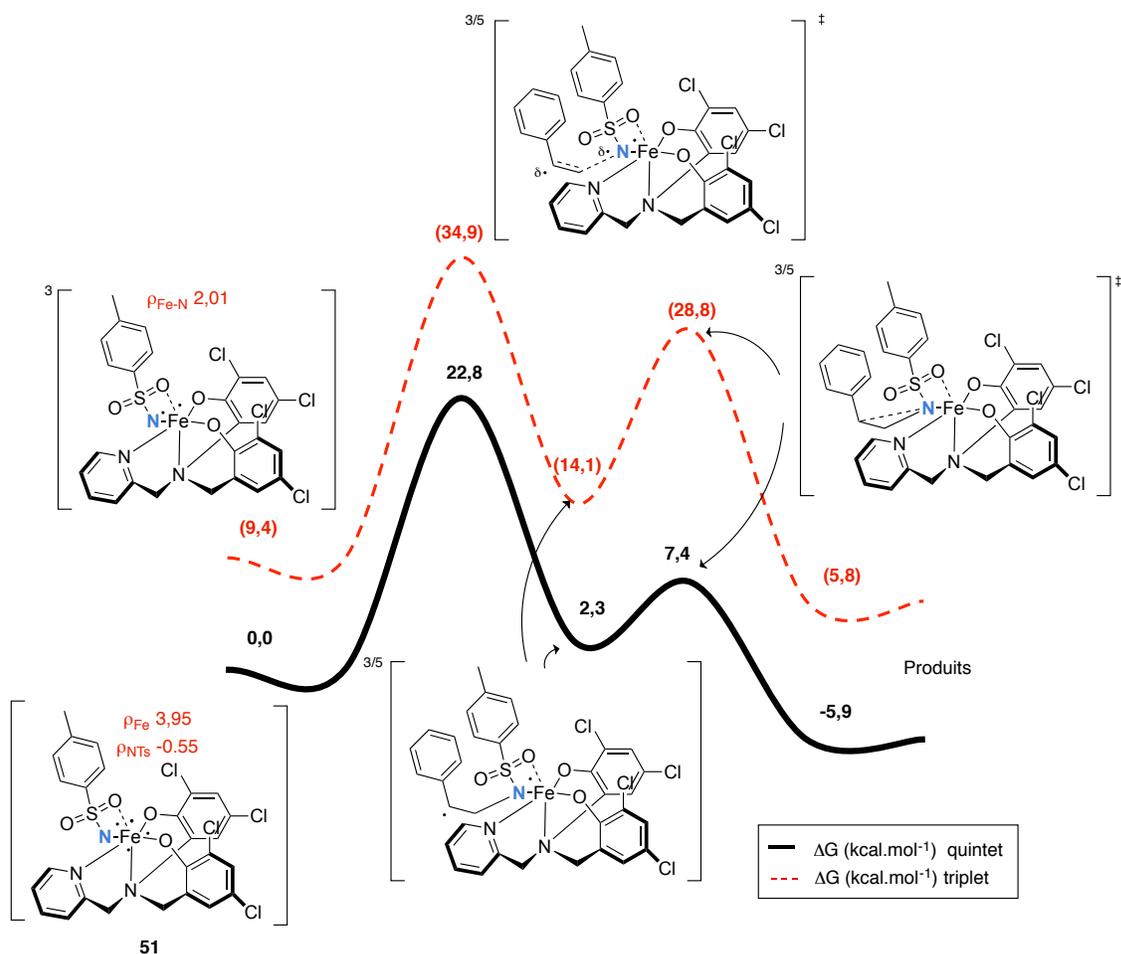


Figure 65. Profils d'énergie calculés d'aziridination catalysées aux complexes de fer selon la voie quintet (profil noir) et la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses)

6.3 Bibliographie

1. Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 705, 1161-3.
2. Au, S.-M.; Fung, W.-H.; Cheng, M.-C.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 1655-6.
3. Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9120-32.
4. Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14710-3.
5. Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12264-73.
6. Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett* **2005**, 7, 3191-3.
7. King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4917-23.
8. Evans, D. A.; Fad, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742-53.

9. Li, Y.; He, J.; Khankhoje, V.; Herdtweck, E.; Kohler, K.; Storcheva, O.; Cokoja, M.; Kuhn, F. E. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5746-54.
10. Xu, Q.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497-500.
11. Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 785-6.
12. Han, H.; Park, S. B.; Kim, S. K.; Chang, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2862-70.
13. Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-8.
14. Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-50.
15. Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Nägeli, J. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341-7.
16. Patra, R.; Coin, G.; Castro, L.; Dubourdeaux, P.; Clémancey, M.; Pécaut, J.; Lebrun, C.; Maldivi, P.; Latour, J.-M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4388-400.
17. Maestre, L.; Sameera, W. M.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-48.
18. Lin, X.; Che, C. M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529-37.
19. Comba, P.; Lang, C.; Lopez de Laorden, C.; Muruganatham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-28.
20. Comba, P.; Haaf, C.; Lienke, A.; Muruganatham, A.; Wadepohl, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10880-7.
21. Brandt, P.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8013-20.
22. Suarez, A. I.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697-705.
23. Varela-Álvarez, A.; Haines, B. E.; Musaev, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 183-92.
24. Jat, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q. L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. *Science* **2014**, *343*, 61-5.
25. Meunier, B.; De Visser, S. P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947-80.
26. Shaik, S.; Kumar, D.; De Visser, S. P.; Altun, A.; Thiel, W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2279-328.
27. Harvey, J. N.; Aschi, M.; Schwarz, H.; Koch, W. *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 95-9.

CHAPITRE 7

A Mechanistic Study of the Stereochemical Outcomes of Rhodium-Catalysed Styrene Aziridinations

Emna Azek,^a Cédric Spitz,^a Matthias Ernzerhof^a and Hélène Lebel^{a,*}

^aDépartement de Chimie and Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC), Université de Montréal, C.P. 6128, Succur-sale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

Adv. Synth. Catal **2019**, *362*, 384-97.

Reproduced with the permission from John Wiley and Sons

Permenant link to the article (DOI) : [10.1002/adsc.201901184](https://doi.org/10.1002/adsc.201901184)

Contributions:

Emna Azek participated in the design of the hypotheses studied in this work, did all the calculations reported herein and contributed to the writing of the manuscript.

Cédric Spitz performed the experiments to establish the diastereoselectivity ratios of *meta*-substituted styrenes.

Matthias Ernzerhof participated in the design of the hypotheses studied in this work and contributed to the proofreading of the manuscript.

Hélène Lebel participated in the design of the hypotheses studied in this work and in the writing of the manuscript.

7.1 Abstract¹

The stereoselective, rhodium-catalysed aziridination of styrene derivatives with a chiral *N*-mesyloxycarbamate was found to be highly substrate dependent. A density functional theory (DFT) study is herein reported to elucidate the stereochemical outcome of the

aziridination process. Rhodium acetate was initially used as a model catalyst, followed by computational studies conducted with $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$. Both singlet and triplet rhodium nitrene species were identified as intermediates affording concomitant concerted and radical pathways. In the latter case, the radical intermediate appears to undergo a direct ring closure *via* a minimum energy crossing point (MECP) between the triplet and closed-shell singlet surfaces. Exceptionally for the *m*-Br-styrene aziridination, an alternative radical pathway with a carbon-carbon bond rotation was observed, accounting for the observed 74:26 mixture of diastereomers. The computational analysis also suggests little control of the metal nitrene conformation with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ with the chiral *N*-mesyloxycarbamate : two conformers were located affording two diastereomers of the aziridine and correlating our experimental results. On the other hand, only one conformer was found for the nitrene generated from the chiral *N*-mesyloxycarbamate and $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$. The so called “*all-up*” conformer of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ was not only the most stable metal nitrene species, but also afforded the lowest energy transition state. The calculated *dr* for *p*-Br-styrene aziridination agrees with the observed experimental result. The combination of experimental and computational results offers a detailed mechanistic picture, providing insights for further catalyst development to enhance reactivity and selectivity.

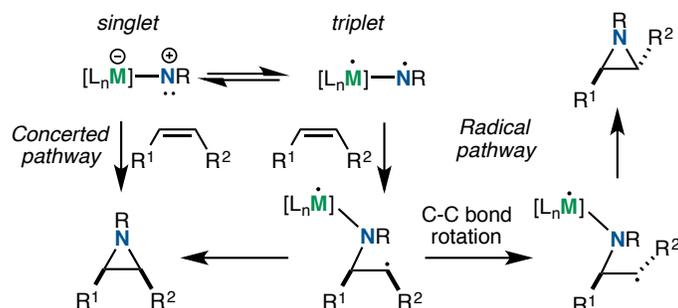
Keywords: Nitrogen; Heterocycle; Asymmetric; Catalyst; Two-state process.

7.2 Introduction

Aziridines are important building blocks, providing access to nitrogen-containing molecules, namely *via* ring opening reactions.¹ Among the synthetic approaches to chiral aziridines,² the addition of a metal nitrene species to an alkene moiety is a versatile approach from readily available starting materials.³ A number of metal complexes derived from Ag,⁴ Co,⁵ Cu,⁶ Fe,⁷ Mn,⁸ Ru,⁹ Rh¹⁰ have been described to catalyze the aziridination of alkenes.¹¹ Azides,^{3b,5} haloamines,^{6g,6i,7} iminoiodinanes,^{3c} and hydroxylamine derivatives^{6b,6d,6e,10a-d,10f} are commonly used nitrene precursors. In 1995, Jacobsen has disclosed a mechanistic study establishing copper nitrene species as the reactive intermediate in asymmetric copper-catalyzed aziridination processes.¹² This seminal publication was followed by other mechanistic investigations with different transition metal complexes.¹³ The generally accepted mechanism involves singlet and/or triplet metal nitrene that undergo aziridination

via concerted and/or radical pathways. Initially it was anticipated that only the concerted singlet pathway could lead to a stereo-specific or -selective process, as the rotational energy barrier of a diradical intermediate would be low, leading to an erosion of selectivity (**Scheme 52**).

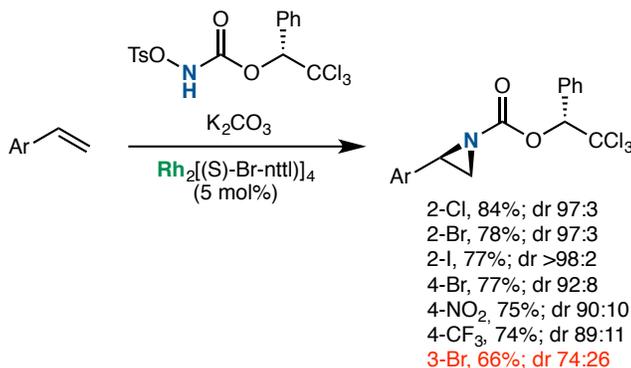
Schéma 52. Concerted and radical pathways for aziridination with singlet and triplet metal nitrenes



More recent mechanistic studies by Peter X. Zhang and Bas De Bruin have revealed cobalt nitrene radical intermediates as key species in stereoselective aziridination reactions.¹⁴ In addition, Perez and coworkers have identified a radical mechanism concomitant with a singlet pathway using hydrotris(pyrazolyl)-borate silver complexes, which undergo an intersystem crossing between the triplet and closed-shell singlet surfaces, accounting for the observed stereospecific aziridination of *Z*-alkenes.¹⁵ Such pathway appears favoured with rhodium(II) catalysts as reported in the scarce DFT studies on aziridination reactions using sulfamate esters as amination reagents.¹⁶ In 2011, we delineated a stereoselective rhodium catalysed aziridination of styrene derivatives using a chiral *N*-tosyloxycarbamate.^{10d} Readily removable chiral carbamate-protected aziridines were produced in good yields and diastereoselectivities using 1 equivalent of the alkene substrate. The stereoselectivity of the reaction was found to be substrate dependent: high and good diastereoselectivities were observed for respectively *ortho*- and *para*-substituted styrene derivatives, whereas *meta*-substituted styrene substrates afforded low diastereoselectivities (**Scheme 53**). Modest selectivities were observed with all *meta*-substituted styrene substrates, regardless of the electronic properties of the substituent : 3-OMe-styrene, *dr* 73:27; 3-Me-styrene, *dr* 74:26; 3-F-styrene, *dr* 79:21; 3-NO₂-styrene, *dr* 82:19. These results indicate that there may be a mechanistic difference between various substrates, as it is difficult to rationalize such a

variation of stereoselectivity based on the steric property of the substrate (*para*- vs. *meta*-substituted styrenes).

Schéma 53. Diastereoselective Rh-catalysed aziridination of styrene derivatives



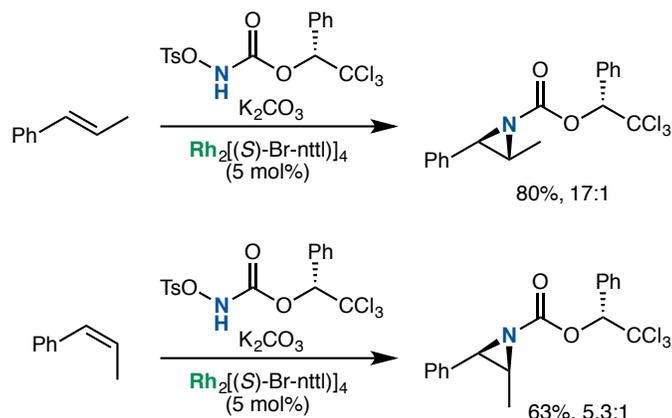
At the outset, we hypothesized a concerted pathway *via* singlet metal nitrene species, as stereospecific reactions were observed with *E*- and *Z*-alkenes affording respectively the corresponding *trans*- and *cis*-aziridine (**Scheme 54**).^{10d} Recently, we have disclosed a DFT study on the mechanism of the rhodium-catalysed C–H amination with *N*-mesyloxycarbamates, which showed that the reaction proceeds *via* a concerted singlet pathway.¹⁷ Herein, we report a detailed computational study of the mechanism of the aziridination with *N*-mesyloxycarbamates catalysed by rhodium carboxylate dimers.¹⁸ This study highlights the importance of minimum energy crossing point (MECP) between the triplet and closed-shell singlet surfaces in aziridination reactions and provides highly valuable information to explain the stereoselectivity of the reaction. The computational study was performed with Rh₂(OAc)₄ and the bulkier chiral Rh₂[(*S*)-nttl]₄.

7.3 Results and Discussion

7.3.1 Computational Methods

The reaction and activation energies were calculated using Kohn–Sham density functional theory (DFT) with the Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) approximation for the exchange–correlation energy. The PBE pure functional has been previously identified as a suitable method to afford reliable results with rhodium carboxylate dimers derived nitrene species.¹⁷

Schéma 54. Diastereoselective Rh-catalysed aziridination of *E*- and *Z*- β -methyl styrenes



Dispersion effects were treated with the D3 correction.¹⁹ Single-point energy calculations were performed with the polarizable continuum model (PCM)²⁰ and the Solvation Model based on Density (SMD)²¹ in CH_2Cl_2 ($\epsilon = 8.93$) on the gas-phase optimized geometries. (*R*)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenes **127** and **128** derived from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, and the bulkier chiral $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (derived from *tert*-leucine) were studied for the aziridination of various styrene derivatives (**Figure 66**).

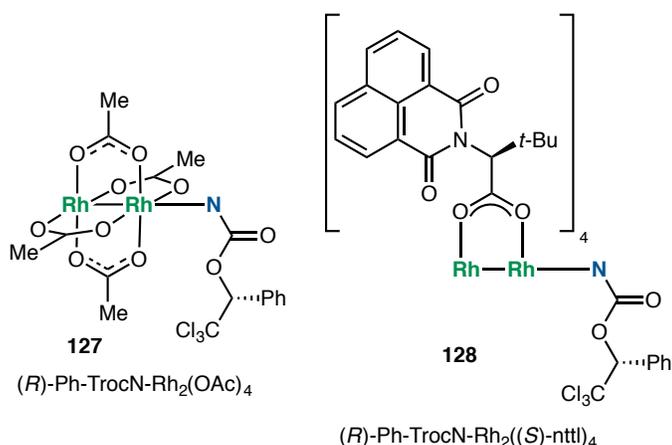


Figure 66. (*R*)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenes derived from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**127**) and chiral $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**128**)

7.3.2 Rhodium nitrene species from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

The formation of the metal nitrene from the Ph-TrocNHOMs, KOAc and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in CH_2Cl_2 was first calculated. As observed before,¹⁷ the metal nitrenoid species (NRO_1 , with the OMs still bound to the nitrogen) is the resting state of the catalytic cycle, being more stable than the corresponding metal nitrene **127** (**Figure 67**). However, in contrast to

the C–H amination reaction, the formation of the rhodium nitrene species is the rate-determining step in the aziridination reaction. All calculated aziridination transition states are less than 4.8 kcal•mol⁻¹ higher than the rhodium nitrene species (at least for the radical pathway, *vide infra*). The calculations also revealed that with CH₂Cl₂ as the solvent, with the dispersion correction, the energy difference in between the singlet (¹**127**) and the triplet (³**127**) state (ΔG_{st}) of the rhodium nitrene is negligible. The electrons of the Rh-nitrene are shared over three atoms (Rh-Rh-N), as shown previously by Berry for the simplified Rh₂(formate)₄NH system.²² The 2*p* nitrogen orbital containing an electron pair interacts with the *z*² set of orbitals (σ and σ^*) of the Rh-Rh moiety, to form a new σ -bond together with a σ^* and a nonbonding σ orbital, (**Figure 68**, in dark blue).

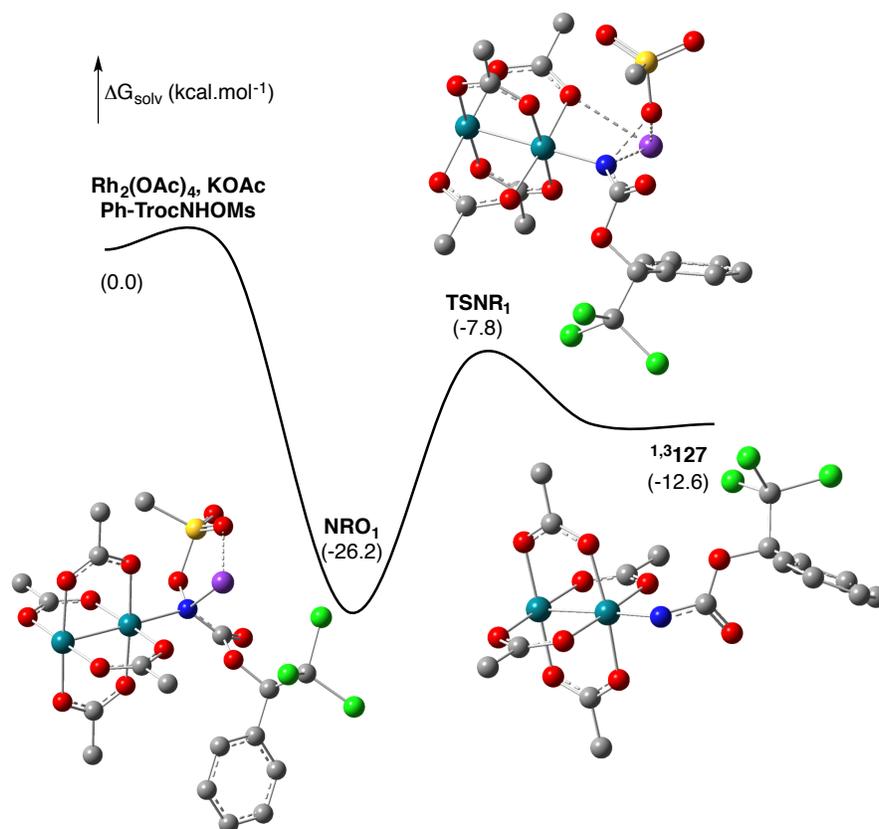


Figure 67. Calculated free energy profile for the formation of singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/B7⁵ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).

⁵ BS7 in this thesis corresponds to BS2 in the article.

The empty $2p$ nitrogen orbital experiences π interactions with the xz set of orbitals (π and π^*) of the Rh-Rh generating three new orbitals; one bonding π orbital, one non-bonding π orbital and the LUMO π^* (**Figure 68**, in red). There are two sets of orbitals of the Rh-Rh that do not interact with nitrogen (π and π^* from yz and δ and δ^* from xy) (**Figure 68**, in black). In the singlet Rh nitrene $^1\mathbf{127}$, the two HOMO electrons are paired in the π^* Rh-Rh orbital, whereas, in triplet Rh-nitrene $^3\mathbf{127}$, one electron migrates to the π^* Rh-Rh-N orbital, creating two SOMO interactions. The optimized $^3\mathbf{127}$ displays a spin density of 1.16 on the nitrogen atom, and 0.84 shared between both rhodiums: The two unpaired electrons are thus delocalized on the Rh-Rh-N moiety.

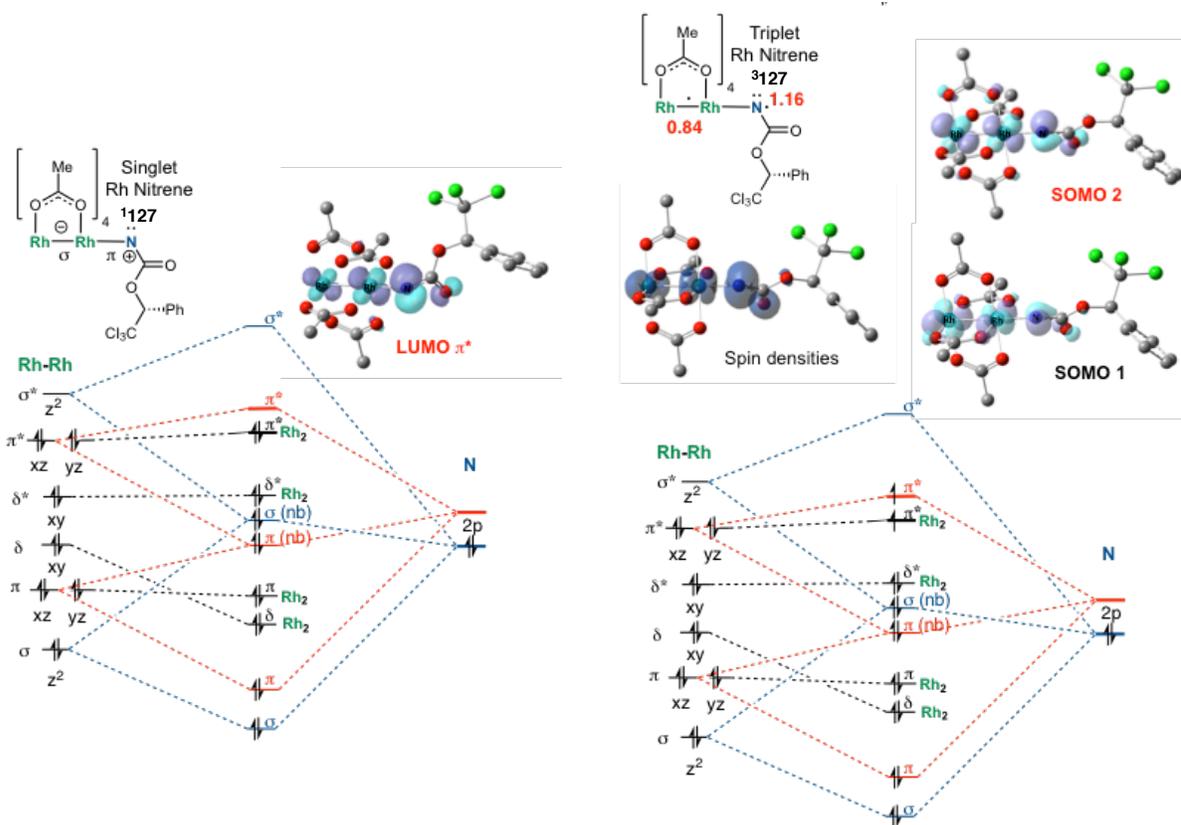


Figure 68. Orbital representations for singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ($^1,^3\mathbf{127}$). The LUMO of $^1\mathbf{127}$ and the SOMO of $^3\mathbf{127}$ (with the spin density in red) were calculated at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory. For clarity purpose, additional orbital interactions with the PhTroc moiety are not shown.

7.3.3 Aziridination of styrene with (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh₂(OAc)₄ (**127**)

The energy profile for the aziridination of styrene was calculated starting from both singlet and triplet rhodium nitrene **127**, derived from Rh₂(OAc)₄ (**Figure 69**).

The closed-shell singlet transition state, ¹TS₁₂₇, has a relative energy of 7.1 kcal•mol⁻¹, and therefore is a minor contributor for the overall reaction. Conversely, the first nitrogen–carbon bond formation for the radical pathway displays a ³TS₁₂₇ of 1.4 kcal•mol⁻¹, affording radical intermediate ³INT₁₂₇, which is 22.1 kcal•mol⁻¹ below the reactants. The spin density analysis of radical intermediate ³INT₁₂₇ revealed one electron shared by the two rhodium and one on the carbon atom. A minimum energy crossing point (MECP) between the triplet and closed-shell singlet profiles was then identified at -22.1 kcal•mol⁻¹, significantly lower than the next transition state of the radical pathway (either the rotation, ³TS₁₂₇^{rot} or the radical recombination ³TS₁₂₇^{rec}).²³

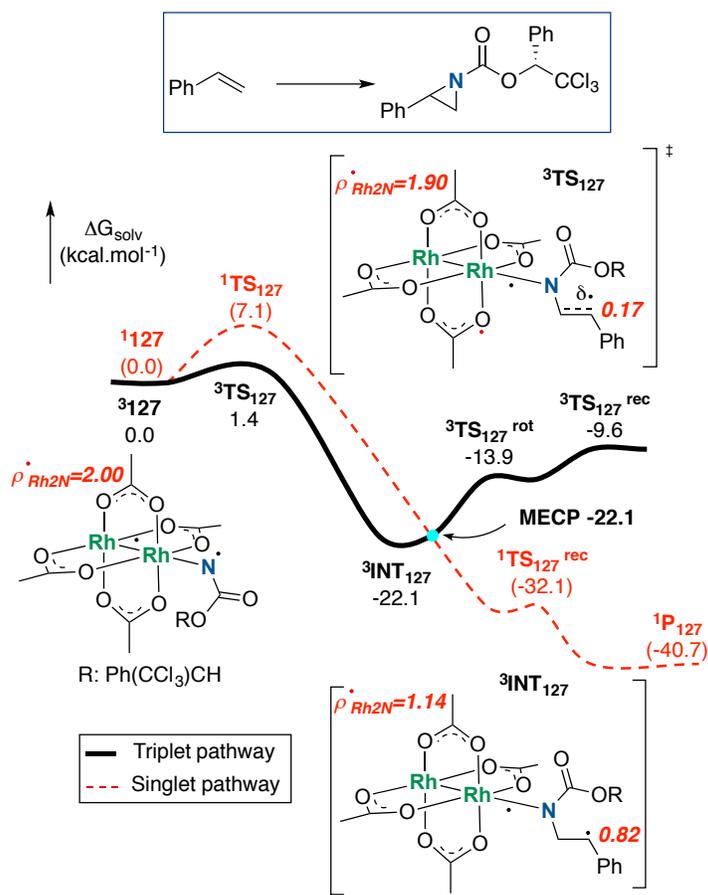
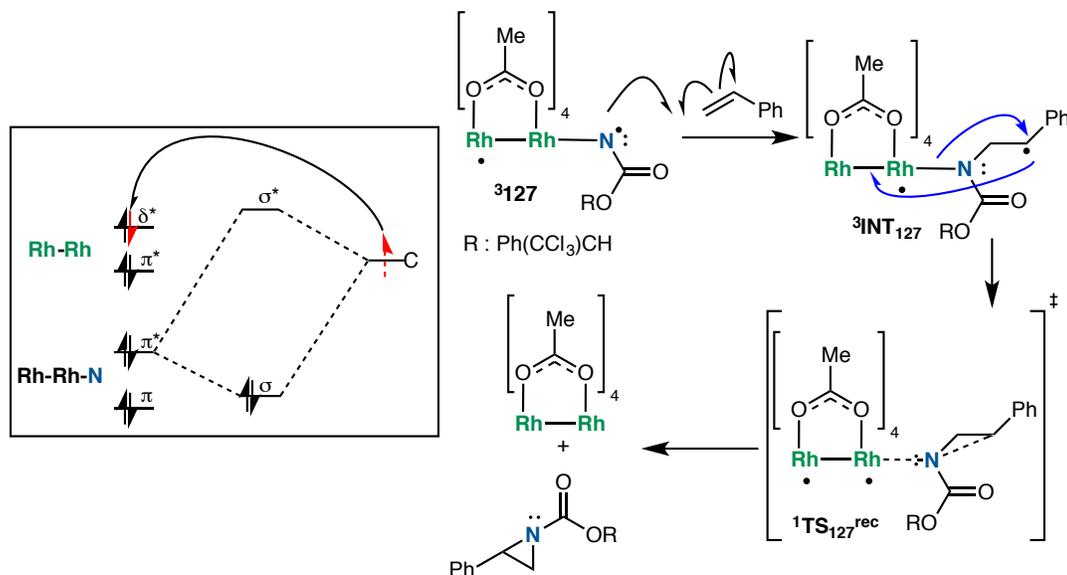


Figure 69. Calculated free energy profile for the aziridination of styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}**127**) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic red.

Spin crossover is typically forbidden in small organic molecules. However, in heavier atoms (such as transition metals), there is an interaction between orbital- and spin-angular momentum, called spin-orbital coupling, which favors intersystem crossing phenomena.²⁴ As a result, two-state reactivity (describing a thermal reaction with a spin crossover along the reaction coordinate) has been previously observed in organometallic chemistry.²⁵ The radical intermediate ³INT₁₂₇ thus evolve to form the aziridines product *via* a singlet recombination TS (¹TS_{127^{rec}). The mechanism involves the formation of a new C-N σ -bond, concomitant with the transfer of one electron from the carbon to the Rh-Rh system, forming an electron pair shared between the two Rh atoms (**Scheme 55**).²⁶ This electron pair is then transferred to the nitrogen atom to produce Rh₂(OAc)₄ and the corresponding aziridine. Despite several attempts, a MECP between the triplet and closed-shell singlet energy profiles before the formation of the intermediate ³INT₁₂₀ could not be located. In addition, neither the closed-shell singlet form of ³INT₁₂₇, nor an open-shell singlet pathway were observed.}

Schéma 55. Intersystem crossing to the singlet recombination TS (TS_{127^{rec}}) from radical intermediate ³INT₁₂₇ in the aziridination of styrene with rhodium nitrene **127**²⁶



7.3.4 Aziridination of β -methylstyrenes with (*R*)-PhTroc Rh-nitrene from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**127**)

A similar energy profile was established for the aziridination of the *E*- β -methylstyrene with rhodium nitrene **127** (Figure 70). Although the triplet transition state is still favoured, the energy difference with the closed-shell singlet transition state is not as important as for the styrene ($^1\text{TS}_{127,\beta E}$ at $2.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vs. $^3\text{TS}_{127,\beta E}$ at $0.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

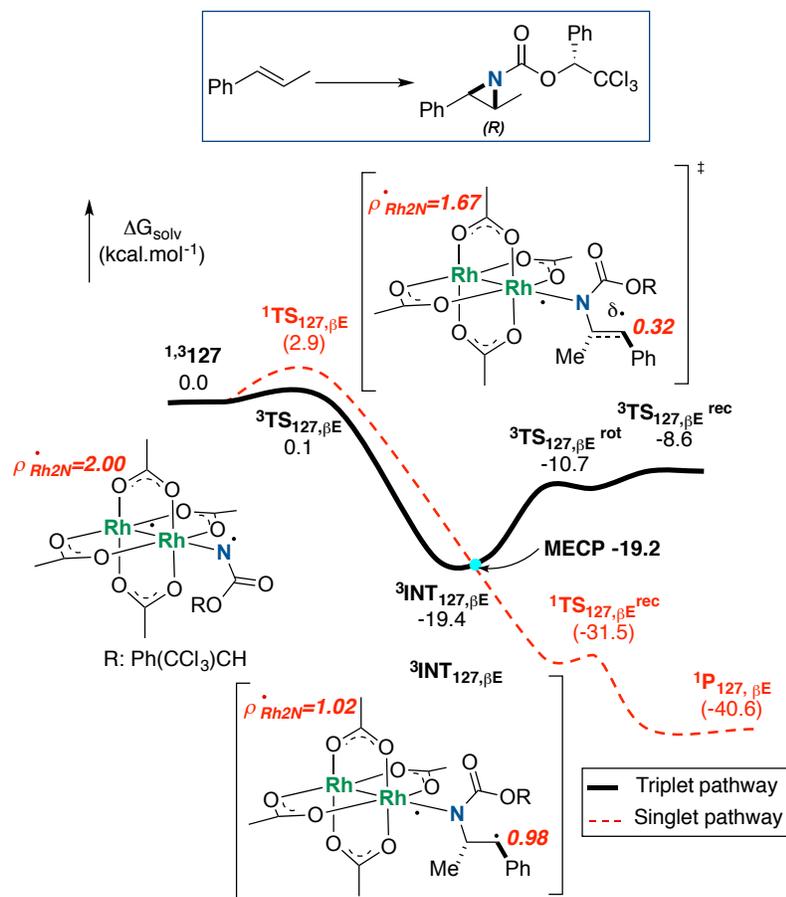


Figure 70. Calculated free energy profile for the aziridination of *E*- β -methylstyrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ($^{1,3}\mathbf{127}$) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic in red.

Consequently, the concerted singlet may have a higher contribution to the overall reaction. A MECP was also identified, thus intermediate $^3\text{INT}_{127,\beta E}^{\text{rec}}$ underwent a spin crossover to form singlet recombination transition state $^1\text{TS}_{127,\beta E}$ furnishing the product. The situation is different for the aziridination of the *Z*- β -methylstyrene (experimentally stereospecific, cf.

Scheme 54) with rhodium nitrene **127**. The singlet transition state was favoured over the triplet transition state (${}^1\text{TS}_{127,\beta Z}$ at $0.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vs. ${}^3\text{TS}_{127,\beta Z}$ at $2.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) (**Figure 71**). However, there is a MECP in between the singlet and triplet pathways and both transition states converge to intermediate ${}^3\text{INT}_{127,\beta Z}$. A second spin crossover is possible, favoured by $0.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ over the rotation (${}^3\text{TS}_{127}^{\text{rot}}_{\beta Z}$) progressing towards the singlet recombination (${}^1\text{TS}_{127}^{\text{rec}}_{\beta Z}$), and accounting for the observed stereospecificity.

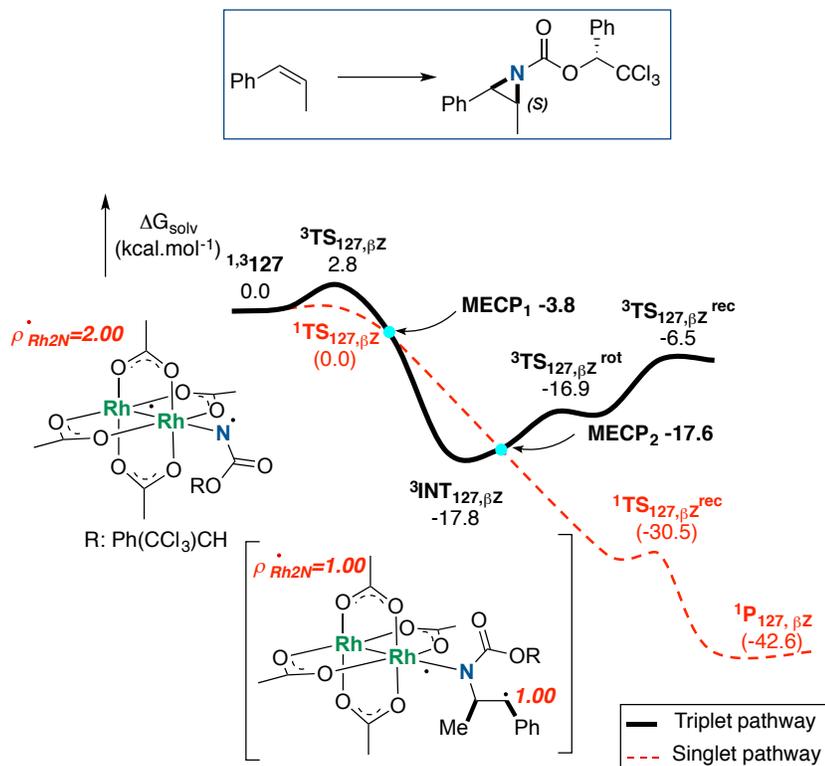


Figure 71. Calculated free energy profile for the aziridination of *Z*- β -methylstyrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (${}^{1,3}\mathbf{127}$) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided). Spin densities of radical intermediates or TS are provided in italic in red.

The lower energy for the rotation is expected with the *Z* isomer, compared to the *E* isomer, given the steric hindrance developed in ${}^3\text{INT}_{127,\beta Z}$ between the methyl and the phenyl groups. However, the energy difference between the two singlet transition states (${}^1\text{TS}_{127,\beta E}$ vs. ${}^1\text{TS}_{127,\beta Z}$) was intriguing. In the case of the *E*-isomer, there is a significant contribution of the asynchrone transition state in which the partial positive charge is developed on the methylsubstituted carbon, rather than the phenylsubstituted carbon. Conversely, the singlet transition state is significantly favoured for the *Z*- β -methylstyrene (**Figure 72**).

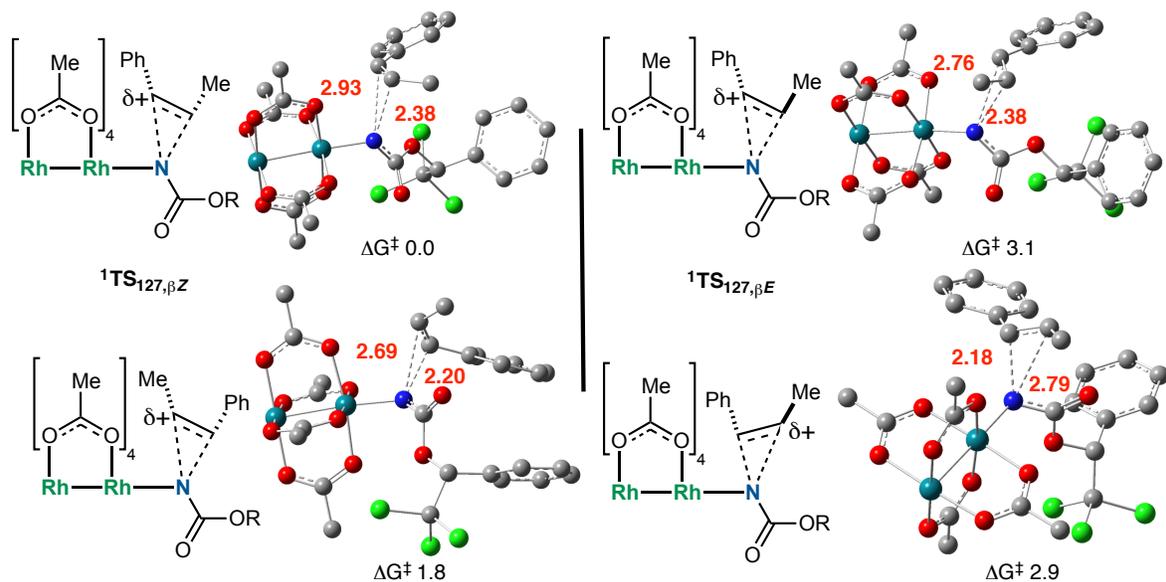


Figure 72. Calculated singlet transition states for the aziridination of *Z*- and *E*- β -methylstyrene with singlet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**127**) at the PBE-D3/BS7³ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies ($\Delta G_{\text{solv}}^\ddagger$, $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided). Bond lengths (\AA) are provided in red.

7.3.5 Aziridination of *o*, *m*- and *p*-Br-styrenes with (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**127**)

Having established the pathway by which the rhodium catalyzed aziridination of β -methylstyrenes is stereospecific, the aziridination of *o*, *m*- and *p*-Br-styrenes was investigated to study the variation of *dr* with these substrates (cf. **Scheme 53**). Although, the experimental results were obtained with a chiral catalyst, the role of the latter was essentially to control the nitrene conformation *via* steric interactions (*vide infra*). In addition, it was believed that a change in mechanism might dictate the diastereoselectivity outcome of the aziridination reaction. Such a mechanistic change would be a consequence of orbital interactions as well as stereoelectronic arguments, and not steric interactions. As a result, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ was selected as a model for dirhodiumtetracarboxylate complexes that would provide similar orbital organizations, while being suitable for a detailed computational study. The aziridination of *p*-Br-styrene with singlet and triplet rhodium nitrene **127** was first studied (**Figure 73**).

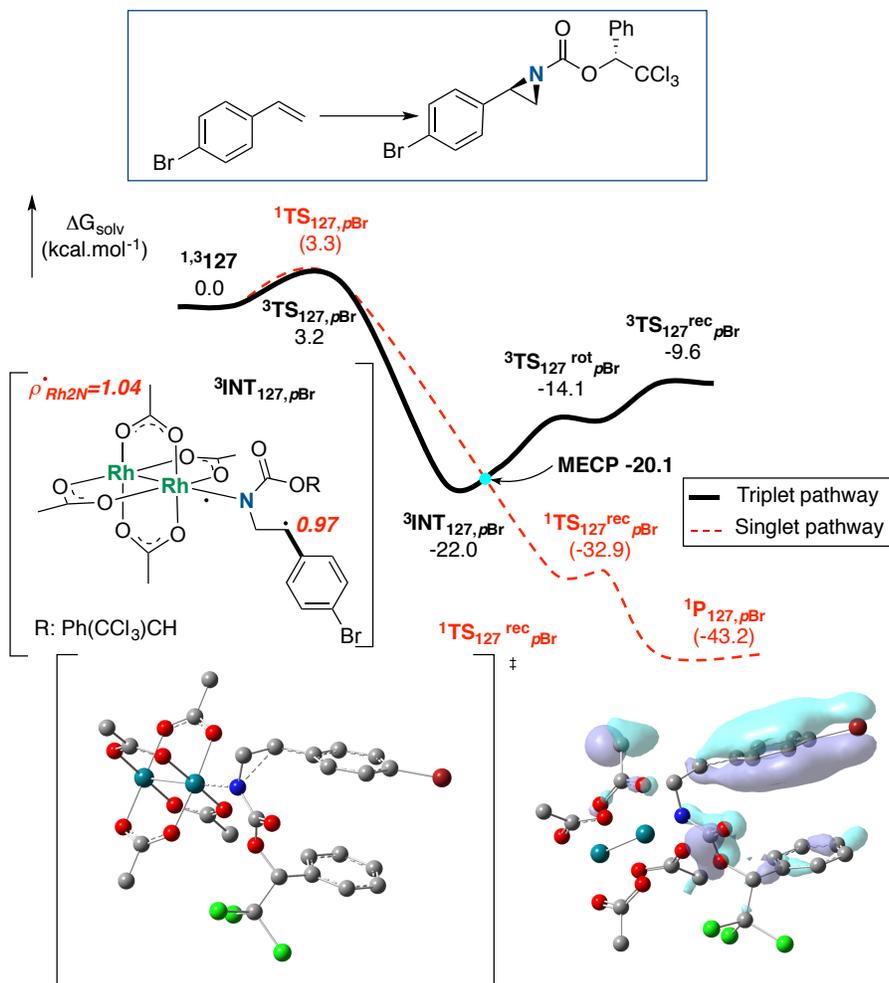


Figure 73. Calculated free energy profile for the aziridination of *p*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}127) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv}, kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red.

Both transition states, for the concerted aziridination from the singlet Rh-nitrene (¹TS_{127,pBr}) and for the radical aziridination from the triplet Rh-nitrene (³TS_{127,pBr}) were essentially equal in energy (3.3 vs. 3.2 kcal•mol⁻¹, respectively). The concerted pathway produced the desired aziridine directly. The radical aziridination from the triplet Rh-nitrene (³TS_{127,pBr}) afforded the radical intermediate (³INT_{127,pBr}). The analysis of the spin density of this species revealed that the two electrons are shared between the Rh-Rh unit and the carbon atoms, similarly to what was observed with the previous substrates. As for the styrene, the radical intermediate (³INT_{127,pBr}) progresses towards the singlet recombination transition state (¹TS_{127^{rec},pBr}) via a MECP located at an energy lower than the next TS along the radical pathway. The singlet

recombination transition state (${}^1\text{TS}_{127}^{\text{rec}}{}_{p\text{Br}}$) displays a clear π -stack interaction in between the *p*-Br-phenyl and the phenyl group of the Ph-Troc. In addition, there is a favourable orbital overlap in between the π orbital of the *p*-Br-phenyl moiety and the $2p$ orbital of the adjacent C-N bond forming carbon. As a result of these interactions, the initial conformation, resulting from the formation of the first C-N bond, must be retained throughout the process. Consequently, if the first attack is stereoselective, the overall reaction would be stereoselective, even if the pathway involves the formation of a radical intermediate. The computational analysis of the aziridination of *o*-Br-styrene is somewhat more complex, as this alkene exists as two conformers **A** and **B** (Figure 74).

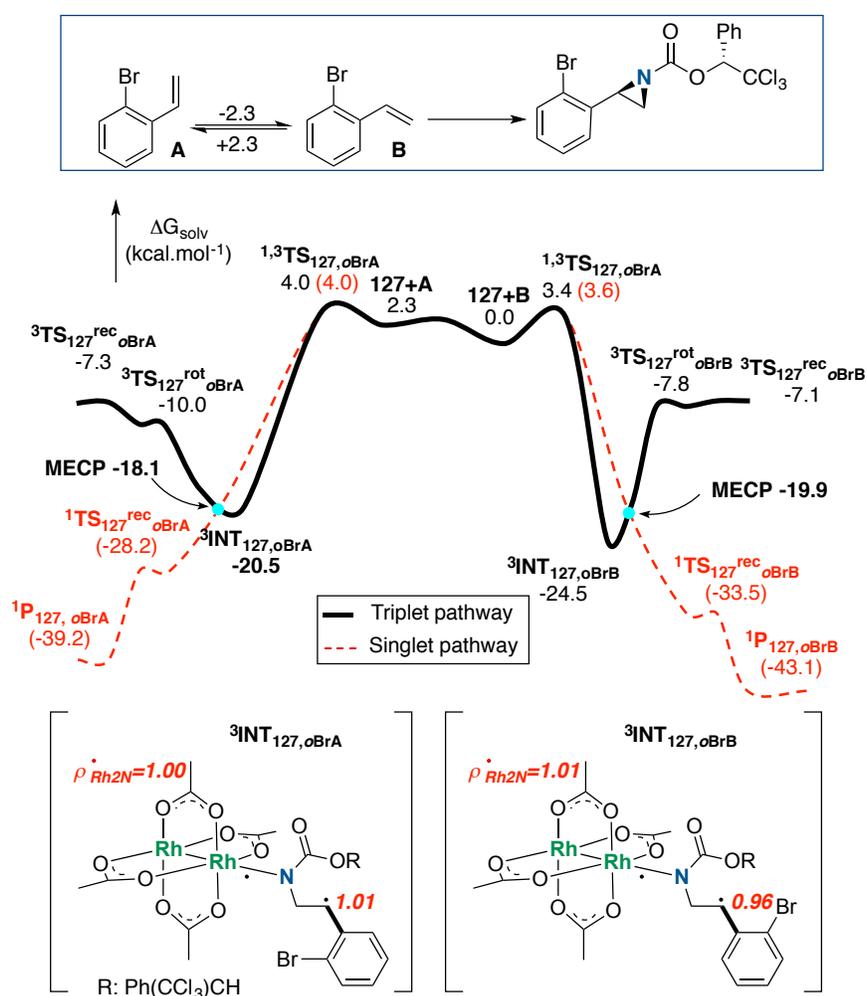


Figure 74. Calculated free energy profile for the aziridination of *o*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (${}^1,{}^3\mathbf{127}$) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red.

According to the calculations, both contributed to the overall reaction, as the first aziridination transition state is almost equal for both processes (3.6 vs. 4.0 kcal•mol⁻¹). There is also only a small difference in between the concerted ¹TS_{127,oBr} and the radical ³TS_{127,oBr}. Both radical intermediates (from conformers A and B) ³INT_{127,oBr} did not continue towards the radical pathway, but underwent an intersystem crossing toward a singlet recombination transition state (¹TS_{127^{rec}oBr}). Experimentally, improved selectivity was observed for *o*-Br-styrene compared to *p*-Br-styrene. Such a variation can be rationalized because of additional steric interactions for the former (*vide infra* for calculations with Rh₂[(*S*)-nttl]₄). The same analysis was performed with *m*-Br-styrene, for which there is also two conformers (**Figure 75**).

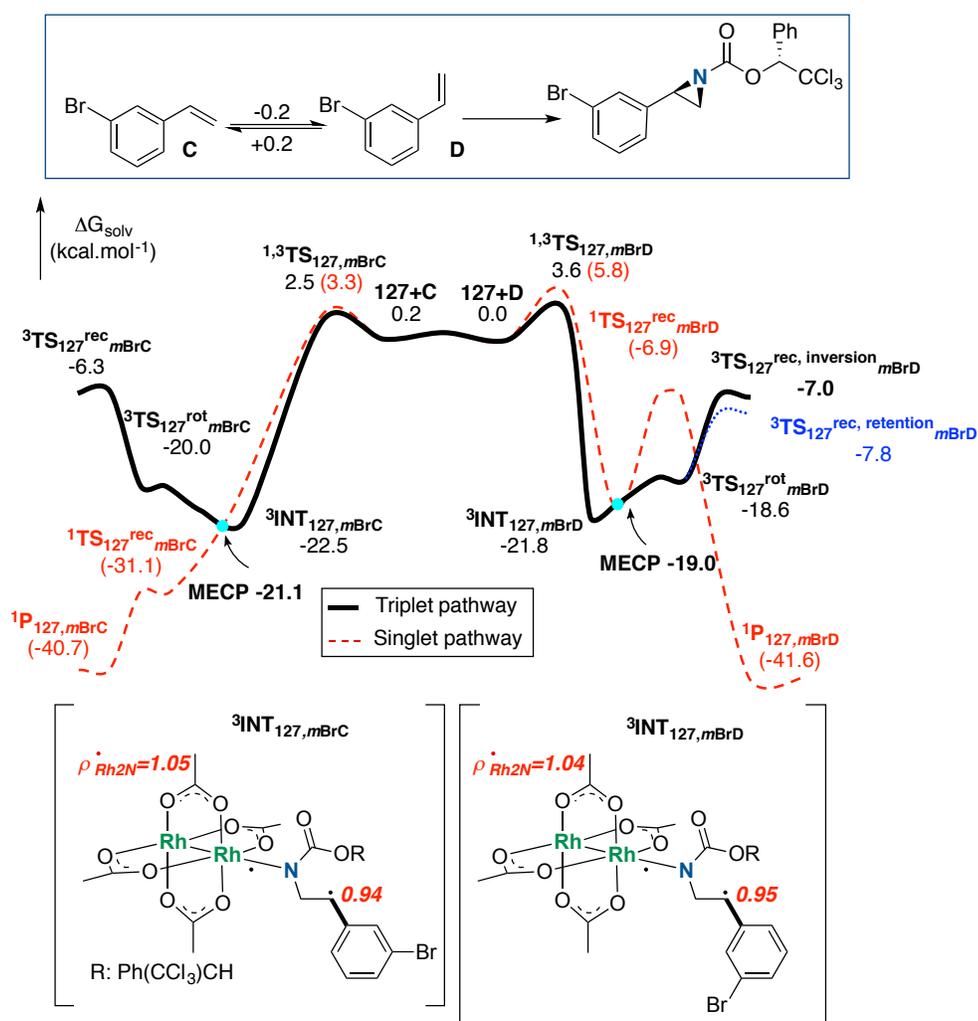


Figure 75. Calculated free energy profile for the aziridination of *m*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes Rh₂(OAc)₄ (^{1,3}127) at the PBE-D3/BS7⁵ in

CH₂Cl₂ level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Spin densities of the radical intermediates are provided in red.

For conformer **C**, the same pathways as those previously observed were identified with a MECP accessible for the radical intermediate (³INT_{127,mBrC}) to evolve to the singlet recombination transition state (¹TS_{127^{rec}mBrC}). For conformer **D**, the situation is quite different. The first radical transition state (³TS_{127,mBrD}) is slightly favored over the concerted aziridination from the singlet Rh-nitrene (¹TS_{127,mBrD}), as it was observed in the aziridination of styrene and *E*-β-methylstyrene. However, the most striking difference is a significantly higher transition state for the singlet recombination (¹TS_{127^{rec}mBrD} at 6.9 kcal•mol⁻¹), combined with a lower transition state for the rotation around the C–C bond (³TS_{127^{rot}mBrD}). Such a rotation would necessarily lead to racemization in the case the first attack is stereoselective. We also searched for a radical recombination transition state that proceeds with retention of configuration (³TS_{127^{rec,retention}mBrD}), however this TS is significantly higher than the rotation transition state (³TS_{127^{rot}mBrD}). An explanation to the pathway discrepancy between the two conformers can be drawn while comparing both singlet recombination transition states (¹TS_{127^{rec}}). With conformer **C**, favorable π interactions and orbital overlaps were observed, similarly to previous substrates (cf. **Figure 73** and **Figure S2** in supporting information). However, for conformer **D**, there is a twist to mitigate unfavorable interactions between the bromine atom and the carbamate moiety. Consequently, an antibonding interaction was observed in between the π orbital of the *m*-Br-phenyl and the 2*p* orbital of the adjacent C–N bond forming carbon, destabilizing the formation of the new σ_{C–N} bond (**Figure 76**). The computational study has thus provided a possible explanation for the lower *dr* observed with *m*-Br-styrene, as one of the conformers follows a radical pathway, due to unfavorable orbital interactions in the singlet pathway (*via* MECP).

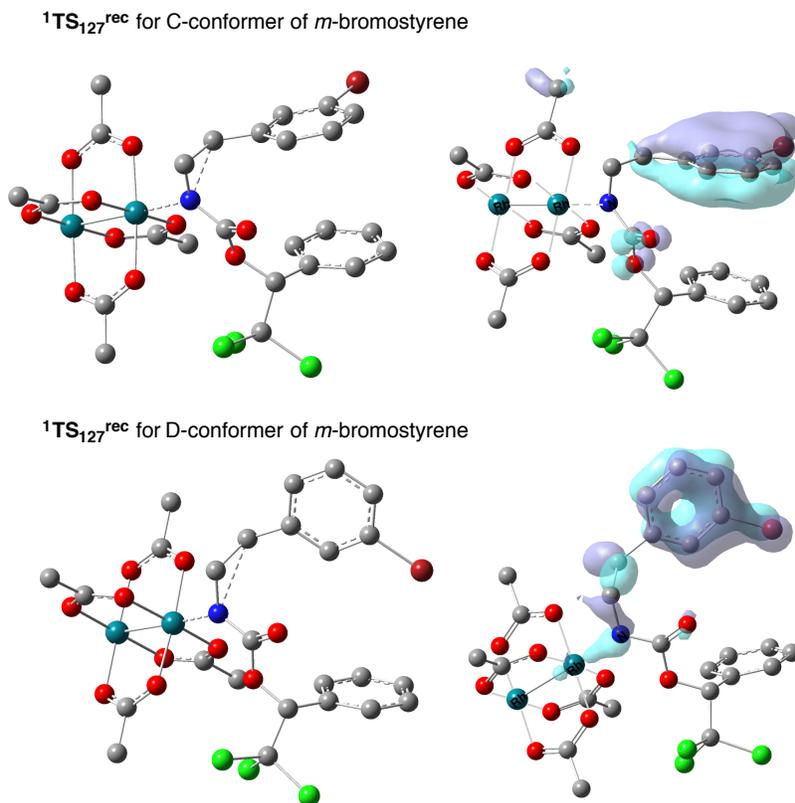
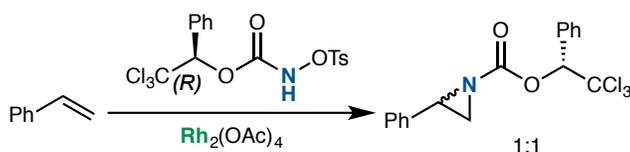


Figure 76. Calculated singlet recombination transition states (${}^1\text{TS}_{127}^{\text{rec}}$) for conformers C and D of *m*-Br-styrene at the PBED3/BS7⁵ in CH₂Cl₂ level of theory

7.3.6 Stereoselectivity of the aziridination of styrene with (R)-Ph-Troc Rh-nitrene from Rh₂(OAc)₄ (127)

Despite the use of the chiral *N*-sulfonyloxycarbamate, the aziridination of styrene with Rh₂(OAc)₄ afforded experimentally a 1:1 mixture of diastereomers (**Scheme 56**).

Schéma 56. Aziridination of styrene using Rh₂(OAc)₄



The computational analysis of both triplet transition states affording the two diastereomers revealed that the conformation for the nitrene was not locked by the rhodium carboxylate dimer (**Figure 77**). In the ${}^3\text{TS}_{127}(R,R)$ the rhodium nitrene adopted a *s-trans* (Rh vs. C=O) conformation, resulting in an attack of the *Si* face of styrene. A favorable π -stacking

interaction in between the Ph of styrene and the Ph of the (*R*)-Ph-Troc group was observed to produce the *R,R*-diastereomer of the aziridine. Conversely, the $^3\text{TS}_{127}$ (*R,S*) favored the attack of the *Re* face of styrene from a *s-cis* (Rh vs. C=O) conformation of the rhodium nitrene. The formation of the *R,S*-diastereomer of the aziridine was favored because of an orthogonal π -stacking interaction in between the Ph of styrene and the Ph of the (*R*)-Ph-Troc group. The singlet transition states ($^1\text{TS}_{120}$) gave similar results with regards to conformation of the Rh-nitrene and final configuration of the aziridine. Using the Maxwell-Boltzmann distribution with both the singlet and triplet TS, the calculated *dr* is 1.1:1, matching the experimental results.

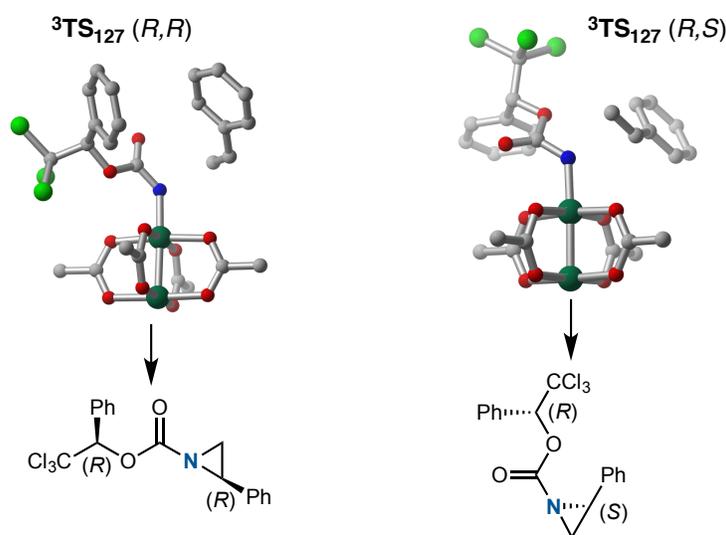


Figure 77. Calculated triplet transition states for the aziridination of styrene with triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ($^3\mathbf{127}$) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory

7.3.7 Stereoselective aziridination with (*R*)-Ph-TrocRh-nitrene from chiral $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ ($\mathbf{128}$)

The computational analysis of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ $\mathbf{59}$ was quite a challenge, given the 158 atoms comprised in the structure (as a comparison $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ contains 30 atoms) affording nearly 1000 electrons to analyze computationally. These chiral bulky rhodium dimers are also known to adopt various conformers depending of the substituents : C_4 (*all-up*), C_1 , D_2 and C_2 .²⁷ In stereoselective carbene processes high levels of stereoinduction was observed with various rhodium dimer displaying distinct conformations.²⁸ X-ray crystal structure

analysis of *N*-naphthaloyl chiral dirhodium complexes **59** demonstrated that these catalysts, in the solid state, adopted preferentially the C_4 conformation.²⁹ The four possible conformations were calculated for $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**Figure 78**).

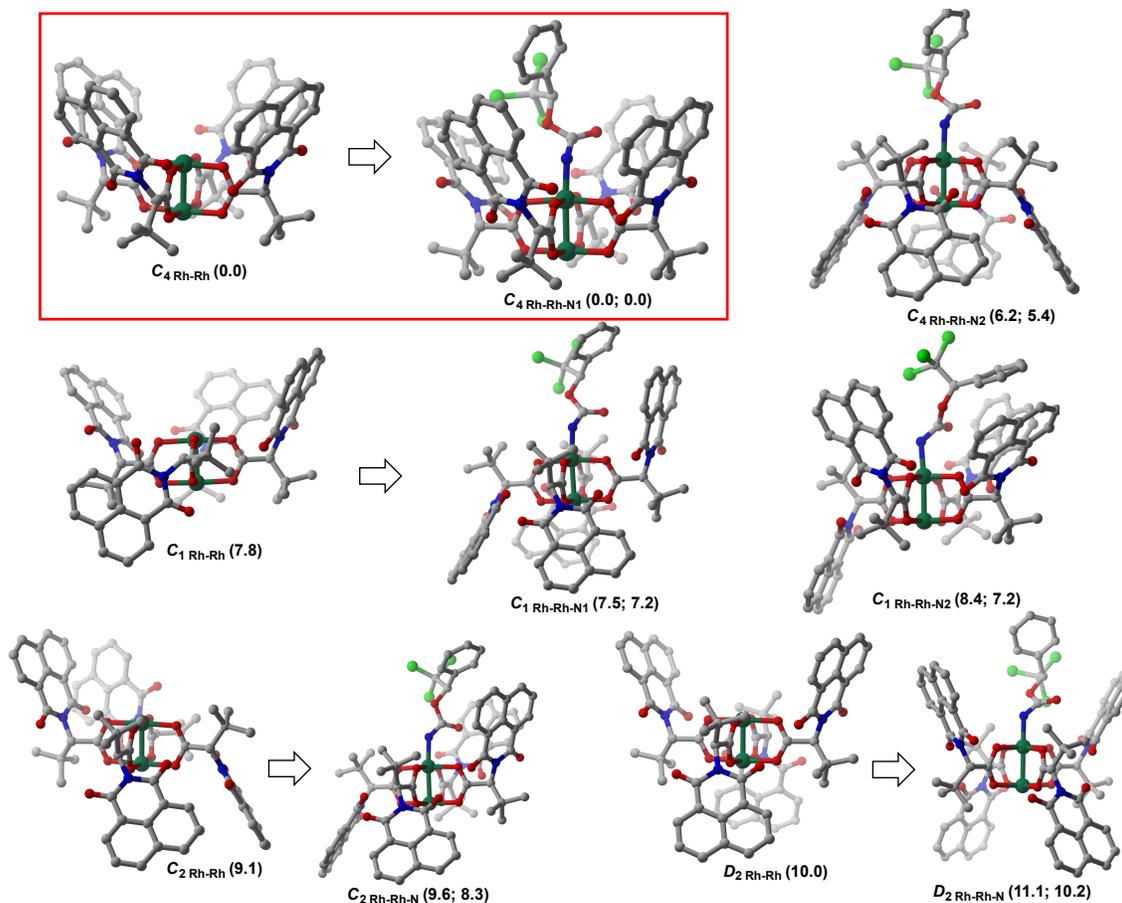


Figure 78. Calculated conformations of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ and (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes (singlet; triplet) from $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**128**) at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided)

The C_4 Rh-Rh conformation was identified as the lowest in energy with the other conformations higher by 7.8 (C_1 Rh-Rh), 9.1 (C_2 Rh-Rh) and 10.0 (D_2 Rh-Rh) $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. The C_4 Rh-Rh conformation appears favored because of H-bonding interactions in between the aromatic C-H bonds of the naphthaloyl moiety and the carbonyl group. We also searched for the formation of the rhodium nitrene from Ph-TrocNHOMs and KOAc with the six possible conformations of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$. The rhodium nitrene derived from the C_4 conformation where by the nitrene is located on the side of the naphthaloyl group was identified as the most stable (C_4 Rh-Rh-N1). The Rh-nitrene adopted a *s-cis* (Rh vs. C=O) conformation,

consequently a π -stacking interaction in between the phenyl group of the carbamate and the naphthaloyl of the rhodium portion was observed.

The *s-trans* (Rh vs. C=O) conformation was also located for the $C_{4\text{Rh-Rh-N1}}$ conformation of $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$, but was more than $\sim 8.5\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ higher (see **Figure S3** in *sup. info.*). The next most stable rhodium nitrene species ($C_{4\text{Rh-Rh-N2}}$, $6.2\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ higher compared to $C_{4\text{Rh-Rh-N1}}$) also involved the C_4 conformation of the rhodium dimer, but with the nitrene portion located on the side of the *t*-butyl group. It was also possible to locate rhodium nitrenes from the C_1 , C_2 and D_2 conformations ($C_{1\text{Rh-Rh-N1}}$, $C_{1\text{Rh-Rh-N2}}$, $C_{2\text{Rh-Rh-N}}$ and $D_{2\text{Rh-Rh-N}}$) but they were all significantly higher (from 7.5 to $11.1\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) relative to the most stable $C_{4\text{Rh-Rh-N1}}$. In CH_2Cl_2 , the triplet state of $C_{4\text{Rh-Rh-N1}}$ was favored over the singlet by $1.9\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ΔG) and both species may contribute to the aziridination process (see **Table S2** in *sup. info.*). The aziridination of *p*-Br-styrene was then studied with all identified rhodium nitrenes from $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$. The aziridination transition states were also significantly higher ($>9\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) using less stable Rh-nitrene conformations ($C_{4\text{Rh-Rh-N2}}$, $C_{1\text{Rh-Rh-N1}}$, $C_{1\text{Rh-Rh-N2}}$, $C_{2\text{Rh-Rh-N}}$ and $D_{2\text{Rh-Rh-N1}}$) thus these do not contribute to the overall process (see **Figure S4** in *sup. info.*). The energy profile for the aziridination of *p*-Br-styrene with singlet and triplet $C_{4\text{Rh-Rh-N1}}$ species to produce the major *R,R*-diastereomer is shown in **figure 79**.

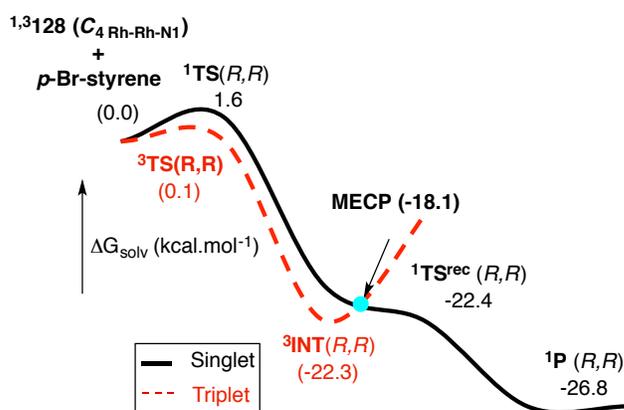


Figure 79. Calculated free energy profile for the aziridination of *p*-Br-styrene from singlet and triplet (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrenes from $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ ($1,^3\text{128}$) in $C_{4\text{RhRhN1}}$ conformation at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided)

As previously observed, the first addition of the alkene to the rhodium nitrene is the highest in energy to afford the aziridine product *via* either the singlet pathway or the triplet intermediate, which undergoes an intersystem crossing to connect on the singlet surface. We calculated the energy of all transition states responsible for the addition of the styrene to the rhodium nitrene (**Figure 80**).

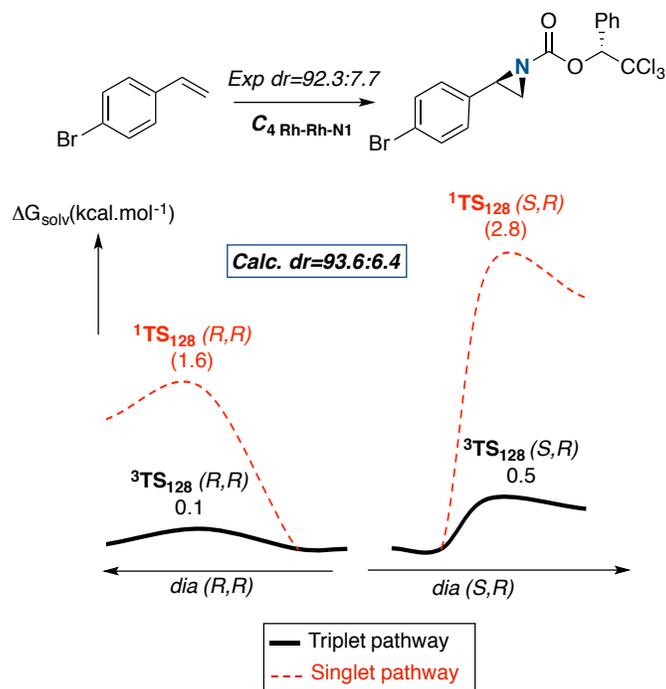


Figure 80. Calculated singlet and triplet transition states for the addition of *p*-Br-styrene to singlet and triplet $C_{4RhRhN1}$ at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory

For the $C_{4RhRhN1}$ the triplet transition states were favored over the singlet transition states for the formation of both diastereomers. For the formation of the major *R,R*-diastereomer the aziridination triplet transition state is almost barrier free (0.1 kcal•mol⁻¹, **Figure 81**). The calculated *dr* 93.6:6.4 (obtained using the Maxwell-Boltzmann distribution with all possible TS) matches the experimental result (*dr* 92.3:7.7). The highly favored C_4 conformation is key for obtaining high diastereoselectivities in aziridination reactions. This was confirmed by analyzing another less performant chiral rhodium catalyst. Experimentally, the aziridination of *p*-Br-styrene with $Rh_2[(S)\text{-nta}]_4$ (derived from alanine) afforded 73:27 mixture of diastereomers. By calculation, the C_4 Rh-nitrene was identified, but the most stable Rh-nitrene adopted a C_2 conformation (2.6 kcal•mol⁻¹ lower than C_4 , see *sup.info.*). Such conformation is more flexible, enabling attack from both faces of the styrene. Conversely,

the C_4 conformation of the (*R*)-Ph-Troc Rh-nitrene from $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ produces a chiral pocket that highly favored the styrene *Re*-face approach. In the transition state producing the major *R,R*-diastereomer, the aryl moiety of the styrene substrate does an orthogonal π -interaction with the phenyl of the carbamate moiety (**Figure 81**).

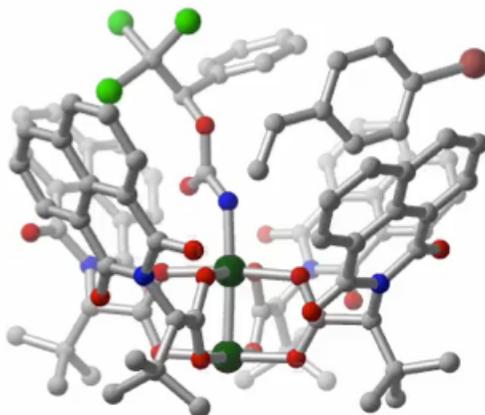


Figure 81. Transition state for the aziridination of *p*-Br-styrene with $C_{4\text{RhRhN1}}$ to produce the major *R,R*-diastereomer at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory

Conversely, in the transition state affording the minor *R,S*-diastereomer, the *p*-bromophenyl group is pointing towards the CCl_3 group (**Figure 82**). Not only is the π -interaction is lost, but the *p*-bromophenyl is in a more sterically hindered position. In both transition states (**Figures 81 and 82**), the styrene substrates displayed a π -interaction with the naphthaloyl group of the catalyst.

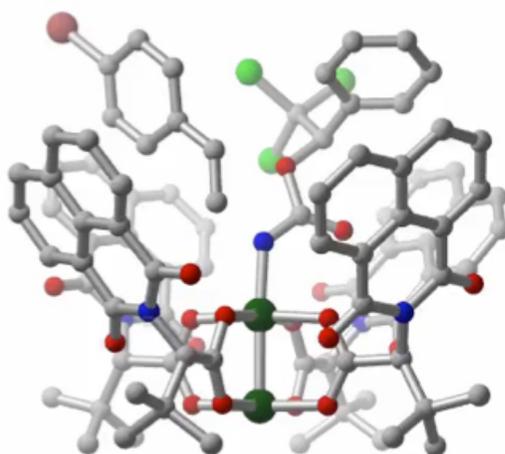


Figure 82. Transition state for the aziridination of *p*-Br-styrene with $C_{4\text{RhRhN1}}$ to produce the minor *R,S*-diastereomer at the PBE-D3/BS7⁵ in CH_2Cl_2 level of theory

It is now possible to understand why the *o*-Br-styrene provides higher *dr*, as there would be more steric interactions with such a substitution in the transition state producing the minor *R,S*-diastereomer. Furthermore, one cannot explain based on these transition states (**Figures 81 and 82**) why with a *meta* substituent, much lower diastereoselectivities were observed. This reinforces the hypothesis that with *m*-Brstyrene a different radical mechanism is operational producing a mixture of diastereomers.

7.4 Conclusion

In conclusion a thorough, computational study of the mechanism of the rhodium-catalysed aziridination of styrenes with chiral Ph-TrocNHOMs was reported. This study highlighted the importance of two-state reactivity processes in rhodium nitrene chemistry. Various experimental results can now be explained with the pathways elucidated *via* a DFT study. For instance, the new paradigm is relevant to account for results obtained by Müller and co-workers.³⁰ Stereospecific rhodium-catalysed aziridination was observed with alkyl- and alkyl-aryl-substituted alkenes, but not with stilbene. One can hypothesizes a radical pathway with the later, where as a spin intersystem- crossing process might be operational for the other substrates. Our calculations were not only performed with Rh₂(OAc)₄, but also with bulkier chiral Rh₂[(*S*)-nttl]₄. Transition state models were provided to account for the observed diastereoselectivities. A radical pathway was postulated to account for the lower *dr*'s observed with *meta*-substituted substrates. The presented study provides insight for further catalyst development to enhance reactivity and selectivity.

7.5 Experimental Section

7.5.1 Computational Methods

The Gaussian³¹ software package was used for all calculations reported in this paper. Reaction and activation energies were calculated using Kohn-Sham density functional theory (DFT) with the PBE approximation³² for the exchange-correlation energy. Dispersion effects were treated with the D3 correction.¹⁹ Geometry optimization, harmonic vibrational

frequency calculations, intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations, were carried out in the gas phase with the 6-31G(d) basis set for H, C, N, O, S, Cl and K atoms, LANL2DZ augmented with p and d functions for Br and the 1997 Stuttgart relativistic small-core potential (Stuttgart RSC 1997 ECP)³³ for Rh, augmented with a 4f function ($\zeta f(\text{Rh})=1.350$).³⁴ This composite basis set (denoted as BS1) was found to be effective for the assessment of activation free energies of Rh-centered complexes. Heavy-atom basis set definitions and corresponding pseudopotential parameters were obtained from the EMSL basis set exchange library.³⁵ Energetics of the reported structures (PBE/BS1 optimized geometries) were improved by performing single-point energy calculations at the PBE level of theory in conjunction with the 6-311++G(d,p) set for C, H, N, O, Cl, K, and S and the same basis set as in BS1 for the Br and Rh atoms (denoted as BS2). Kohn-Sham orbital analysis, and Mulliken spin-density analysis are carried out in the PBE-D3/BS2//PBE/BS1 level of theory. Free energies are reported in kcal.mol⁻¹ and were calculated at 1 atm and 298.15 K. Solvent effects in dichloromethane were included by means of the PCM method for the achiral reactions and SMD in the case of stereoselective version.^{20,21} Minimum energy crossing points (MECP) were calculated with the MECP program of J. H. Harvey and co-workers.³⁶ In these calculations, the free energy of solvation was computed as $G_{\text{solv}} = E_{\text{solv}} + \Delta G_{\text{corr_gas}}$. E_{solv} refers to the solvation single point energy and $\Delta G_{\text{corr_gas}}$ refers to the thermal correction to the free energy of the solute in the gas phase. The charge analysis has been performed by the natural bond orbital method³⁷ at PBE-D3/BS2//PBE/BS1 level of theory using natural bond orbital (NBO) program under Gaussian program package.

7.5.2 Acknowledgements

This research was supported by NSERC (Canada), the Canadian Foundation for Innovation, the Canada Research Chair Program, the Université de Montréal and the Ministry of Higher Education and Scientific Research of Tunisia. Computations were made on the supercomputers Briarée from Université de Montréal, Guillimin from McGill University, Beluga from École de Technologie Supérieure, Cedar from Simon Fraser University, Graham from University of Waterloo, Niagara, owned by University of Toronto and

operated by SciNet, and Mammouth-Série 2 from Université de Sherbrooke, managed by Calcul Québec (www.calculquebec.ca) and Compute Canada (www.computeCanada.ca). The operation of these supercomputers are funded by the Canada Foundation for Innovation (CFI), le Ministère de l'Économie, des Sciences et de l'Innovation du Québec (MESI) and le Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQ-NT). We would like to thank Dr. James J. Mousseau for fruitful discussions. Figures 12–16 were prepared using CYLview, 1.0b.³⁸

7.6 Bibliography

- (a) Ha, H.-J.; D'hooghe, M.; Macha, L. *Synthesis* **2019**, *51*, 1491-515; (b) da Silva, A. R.; Dos Santos, D. A.; Paixao, M. W.; Correa, A. G. *Molecules* **2019**, *24*, 630; (c) Sabir, S.; Kumar, G.; Verma, V. P.; Jat, J. L. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3702-11; (d) Akhtar, R.; Naqvi, S. A. R.; Zahoor, A. F.; Saleem, S. *Mol. Diversity* **2018**, *22*, 447-501; (e) Taylor, A. M.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3230-3.
- (a) Roma, E.; Tosi, E.; Miceli, M.; Gasperi, T. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2357-67; (b) de los Santos, J. M.; Ochoa de Retana, A. M.; Martínez de Marigorta, E.; Vicario, J.; Palacios, F. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5092-114; (c) Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881-929; (d) Kim, S. K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3952-4.
- (a) Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-29; (b) H. Muchalski, J. N. Johnston, in *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis, Vol. 1, 2011, pp. 155–184*; (c) Karila, D.; H. Dodd, R. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1507-38; (d) Watson, I. D.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206.
- (a) Weatherly, C.; Alderson, J. M.; Berry, J. F.; Hein, J. E.; Schomaker, J. M. *Organometallics* **2017**, *36*, 1649-61; (b) Alderson, J. M.; Corbin, J. R.; Schomaker, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2147-58; (c) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238-41.
- (a) Hu, Y.; Lang, K.; Tao, J.; Marshall, M. K.; Cheng, Q.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 2670-4; (b) Jiang, H.; Lang, K.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9164-7; (c) Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995-8; (d) Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G. Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-5; (e) Gao, G. Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-8; (f) Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3; (g) Jiang, H.; Lang, K.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 11604-8.
- (a) Lam, T. L.; Tso, K. C.; Cao, B.; Yang, C.; Chen, D.; Chang, X. Y.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 4253-7; (b) Lebel, H.; Parmentier, M.; Leogane, O.; Ross, K.; Spitz, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3396-409; (c) Robert-Peillard, F.; Di Chenna, P. H.; Liang, C.; Lescot, C.; Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1447-57; (d) Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier,

- M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-800; (e) Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-75; (f) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30-4; (g) Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-8; (h) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Challenger, S.; Derrick, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-71; (i) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-7; (j) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-9.
7. (a) Shehata, M. F.; Ayer, S. K.; Roizen, J. L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5072-81; (b) Chandrachud, P. P.; Bass, H. M.; Jenkins, D. M. *Organometallics* **2016**, *35*, 1652-7; (c) Mayer, A. C.; Salit, A. F.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5975-7; (d) Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-10; (e) Nakanishi, M.; Salit, A.-F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1835-40.
8. (a) Bagchi, V.; Kalra, A.; Das, P.; Paraskevopoulou, P.; Gorla, S.; Ai, L.; Wang, Q.; Mohapatra, S.; Choudhury, A.; Sun, Z.; Cundari, T. R.; Stavropoulos, P. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9183-206; (b) Nishimura, M.; Minakata, S.; Takahashi, T.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2101-10; (c) Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-72; (d) J.-P. Simonato, J. P., J.-C. Marchon, W. Robert Scheidt, . *Chem. Commun.* **1999**, 989-90; (e) Minakata, S.; Ando, T.; Nishimura, M.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3392-4; (f) Lai, T.-S.; Che, C.-M.; Kwong, H.-L.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 2373-4; (g) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, *1993*, 469-71.
9. (a) D. Intriери, S. R., A. Puglisi, E. Gallo, . *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 381-90; (b) Rossi, S.; Puglisi, A.; Benaglia, M.; Carminati, D. M.; Intriери, D.; Gallo, E. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4700-4; (c) Kim, C.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7188-90; (d) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 248-56; (e) Leung, S. K.; Tsui, W. M.; Huang, J. S.; Che, C. M.; Liang, J. L.; Zhu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16629-40; (f) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Huang, J. S.; Che, C. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-9.
10. (a) Sabir, S.; Pandey, C. B.; Yadav, A. K.; Tiwari, B.; Jat, J. L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12255-60; (b) Ma, Z.; Zhou, Z.; Kurti, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 9886-90; (c) Jat, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q. L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. *Science* **2014**, *343*, 61-5; (d) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460-3; (e) Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-42; (f) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-9; (g) Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-7; (h) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-20; (i) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507-10; (j) Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-3; (k) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-8.
11. (a) Zhang, Y.; Dong, X.; Wu, Y.; Li, G.; Lu, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4838-42; (b) Li, J.; Huang, W.; Chen, J.; He, L.; Cheng, X.; Li, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 5695-8; (c) Farndon, J. J.; Young, T. A.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17846-50; (d) Farwell, C. C.; Zhang, R. K.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.;

- Arnold, F. H. *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 89-93; (e) Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744-7; (f) Deiana, L.; Dziedzic, P.; Zhao, G. L.; Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Sun, J.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7904-17; (g) Pesciaoli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Bartoli, G.; Mazzanti, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 8703-6.
12. Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-90.
13. (a) Patra, R.; Coin, G.; Castro, L.; Dubourdeaux, P.; Clémancey, M.; Pécaut, J.; Lebrun, C.; Maldivi, P.; Latour, J.-M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4388-400; (b) Zardi, P.; Pozzoli, A.; Ferretti, F.; Manca, G.; Mealli, C.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 10479-89; (c) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-81; (d) Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710-3; (e) King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917-23; (f) Badieli, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961-4; (g) Cundari, T. R.; Dinescu, A.; Kazi, A. B. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10067-72; (h) Comba, P.; Lang, C.; Lopez de Laorden, C.; Muruganatham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-28; (i) Gillespie, K. M.; Crust, E. J.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 785-6; (j) Brandt, P.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8013-20; (k) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-32.
14. (a) Kuijpers, P. F.; van der Vlugt, J. I.; Schneider, S.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13819-29; (b) Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468-79; (c) Olivos Suarez, A. I.; Lyaskovskyy, V.; Reek, J. N.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 12510-29; (d) Suarez, A. I.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697-705.
15. Maestre, L.; Sameera, W. M.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-48.
16. (a) Varela-Álvarez, A.; Haines, B. E.; Musaev, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 183-92; (b) Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799-811; (c) Lorpitthaya, R.; Xie, Z. Z.; Sophy, K. B.; Kuo, J. L.; Liu, X. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 588-94.
17. Azek, E.; Khalifa, M.; Bartholomeus, J.; Ernzerhof, M.; Lebel, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 718-29.
18. Lebel, H. *Org. Synth.* **2019**, *96*, 351-60.
19. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-19.
20. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
21. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-96.
22. Berry, J. F. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 700-13. See also Figure S1 in sup. info.

23. The MECP is directly connected to ${}^3\text{INT}_1$, ${}^3\text{TS}_1^{\text{rot}}$ and TS_1^{rec} , the later affording ${}^1\text{P}_1$ on the singlet surface.
24. (a) Poli, R.; Harvey, J. N. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 1-8; (b) Harvey, J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 347-361.
25. Schroder, D.; Shaik, S.; Schwarz, H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 139-45.
26. Only a simplified diagram of the reacting orbitals of ${}^3\text{INT}_1$ is shown for clarity purpose.
27. (a) Adly, F. *Catalysts* **2017**, *7*, 347/341-347/ 319; (b) Davies, H. M. L.; Liao, K. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 347-60.
28. (a) Liao, K.; Liu, W.; Niemeyer, Z. L.; Ren, Z.; Bacsa, J.; Musaev, D. G.; Sigman, M. S.; Davies, H. M. L. *ACS Catal.* **2017**, *8*, 678-82; (b) Adly, F. G.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Chem. Eur. J* **2016**, *22*, 3447-61; (c) Xue, Y.-S.; Cai, Y.-P.; Chen, Z.-X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 57781-91; (d) Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221-5; (e) Boruta, D. T.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P.; Fox, J. M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1589-93; (f) Lindsay, V. N.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383-5.
29. (a) Lebel, H.; Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-4; (b) Ghanem, A.; Gardiner, M. G.; Williamson, R. M.; Muller, P. *Chem. Eur. J* **2010**, *16*, 3291-5.
30. Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-50.
31. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, revision A.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**. Gaussian 16, Revision B.01.

32. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-8.
33. (a) Steinbrenner, U.; Bergner, A.; Dolg, M.; Stoll, H. *Mol. Phys.* **1994**, *82*, 3-11; (b) Henglein, A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5457-71; (c) Kaupp, M.; Schleyer, P. v. R.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 1360-6.
34. Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111-4.
35. (a) Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1045-52; (b) Feller, D. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 1571-86.
36. Harvey, J. N.; Aschi, M.; Schwarz, H.; Koch, W. *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 95-9.
37. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
38. Legault, C. Y., *Université de Sherbrooke*, **2009** ([http:// www.cylview.org](http://www.cylview.org)).

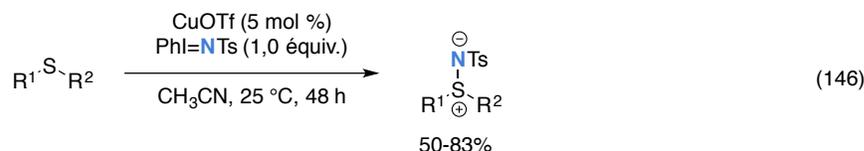
CHAPITRE 8

Études mécanistiques computationnelles de la sulfimidation *via* le transfert des nitrènes métalliques

Dans ce chapitre, nous allons survoler la littérature décrivant les réactions catalytiques d'imidation de thioéthers, un bon prélude pour l'étude computationnelle réalisée au chapitre suivant.

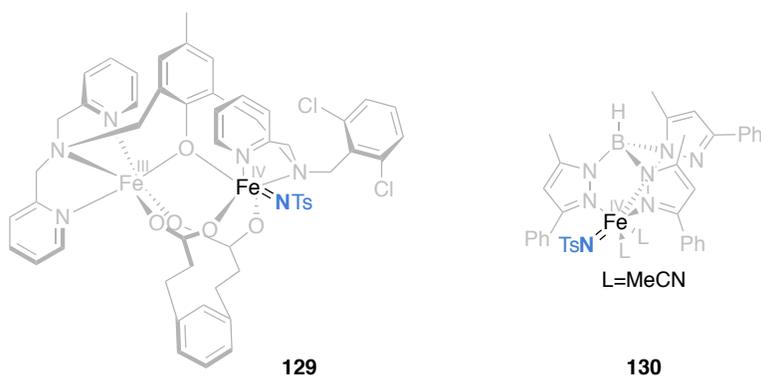
8.1 La sulfimidation catalytique *via* le transfert des nitrènes métalliques

L'amination de thioéthers et des sulfoxydes est une réaction particulièrement intéressante puisqu'elle permet de synthétiser des composés de soufre trivalents et pentavalents chiraux, auxquels sont associés de nombreuses propriétés biologiques, soient les sulfilimines et les sulfoximines.^{1,2,3} Tout comme l'aziridination et l'amination de la liaison C-H, les réactions de transfert de nitrènes sur les thioéthers (sulfimidation) sont des procédés efficaces et sélectifs. Le transfert thermique ou photochimique du nitrène d'un azoture à l'atome de soufre est possible, mais peu efficace. C'est pourquoi plusieurs groupes de recherche se sont tournés vers l'utilisation de complexes organométalliques comme catalyseurs. Ainsi Uemura et *al.* ont été les premiers à décrire l'imidation catalytique de sulfides en présence de sel de cuivre (Équation 146).⁴



Contrairement à la l'amination de liens C–H ou encore l'aziridination, il y a moins de systèmes catalytiques qui ont été décrits dans la littérature. Toutefois, par analogie aux réactions d'amination précédentes (chapitres 4 à 7), un mécanisme impliquant un agent d'amination du type nitrène métallique a souvent été proposé pour la sulfimidation. Latour et Maldivi⁵ ont détecté le nitrène de fer dinucléaire **129** impliqué dans la sulfimidation du

thioanisole en utilisant la spectrométrie de masse par désorption-ionisation par électronébulisation (DESI-MS). Jensen et ses collaborateurs ont de leur côté confirmé par des calculs TD-DFT le spectre UV-visible du nitrene de fer **130** qui est un bon catalyseur pour la sulfimination.⁶



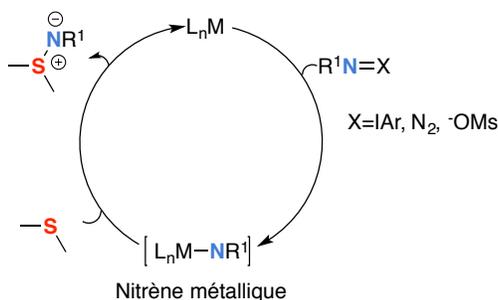
Maldivi, P.; Latour, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 4305
 Jensen, M. P. *Inorg. Chem* **2019**, *58*, 1107

Figure 83. Nitrenes métalliques de fer actives en sulfimination

8.2 Aspects mécanistiques

Contrairement à l'amination de liens C–H ou encore l'aziridination, il y a peu d'études mécanistiques qui portent sur la réaction de sulfimination. Ces études discutent essentiellement de l'implication des nitrenes métalliques dans le transfert de l'azote sur le soufre (**Schéma 57**). Peu d'entre elles s'intéressent aux différentes voies mécanistiques, selon la multiplicité de l'espèce nitrene.

Schéma 57. Mécanisme possible de la sulfimination catalytique *via* un nitrene métallique

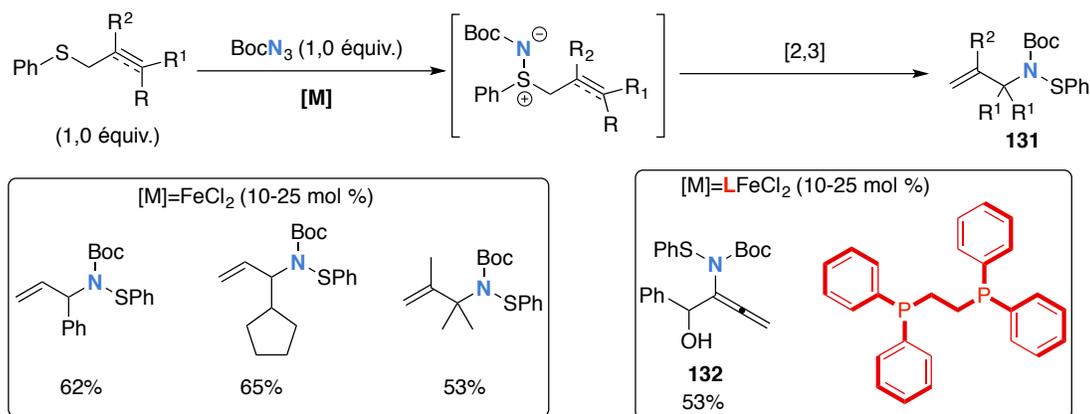


8.2.1 Étude mécanistique expérimentale

8.2.1.1 Mécanisme de la sulfimidation en présence de catalyseurs de fer

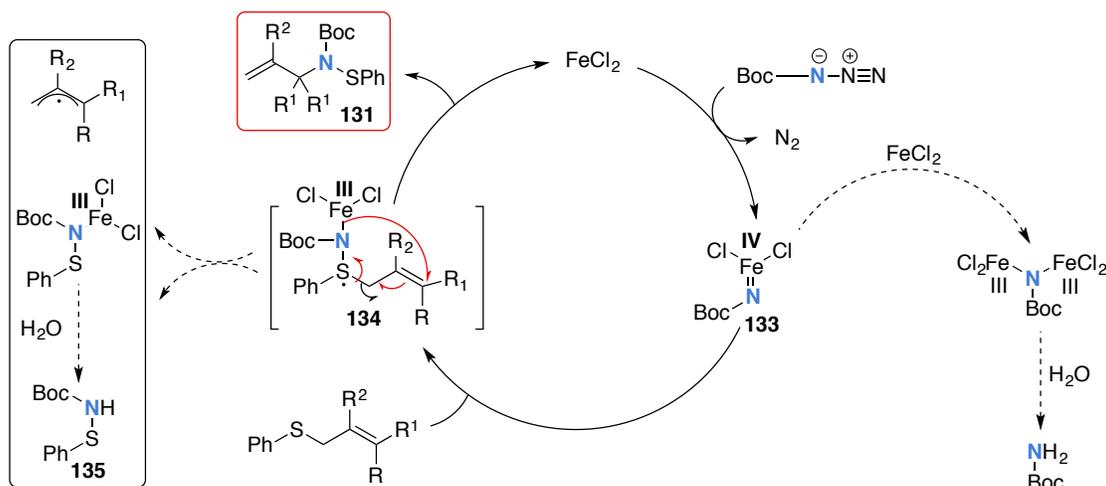
Le groupe de Bach⁷ a utilisé le chlorure de fer(II) comme catalyseur dans les réactions de sulfimidation de thioéthers. Les thioéthers allyliques ont notamment été utilisés comme substrats, pour lesquels l'étape de sulfimidation est suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3] ce qui donne les amines allyliques α -substituées **131** (Schéma 58).⁸ De même, Van Vranken et ses collègues ont réalisé l'imidation de thioéthers propargyliques, en présence de chlorure de fer(II), pour préparer les *N*-allénylsulfénamides **132**.⁹

Schéma 58. Imidation de thioéthers allyliques et propargyliques : Réaction tandem sulfimidation-réarrangement sigmatropique [2,3]

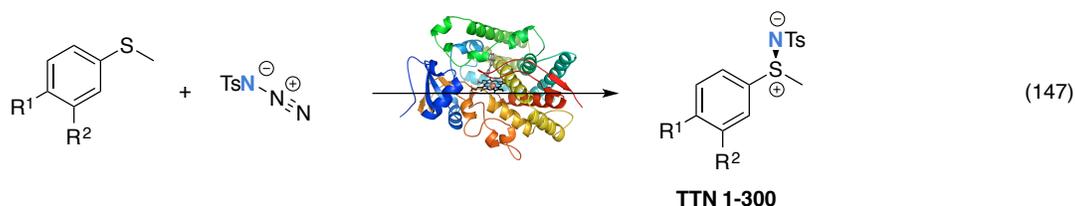


Les produits secondaires observés les ont amené à proposer un mécanisme impliquant un processus redox (Schéma 59).⁹ La décomposition de l'azoture par le fer produirait l'espèce nitrène métallique **133**, laquelle réagirait avec le soufre du thioéther pour former **135** via l'intermédiaire de fer(III) **134**; par la suite, un réarrangement [2,3] donne l'amine allylique. Ce mécanisme par étapes expliquerait la formation des différents sous-produits, notamment le sulfonamide et le sulfénamide qui sont couramment observés. Toutefois, ce mécanisme demeure hypothétique et aucun intermédiaire réactionnel n'a été isolé.⁹

Schéma 59. Imidation catalysée par le Fe(II) des thioéthers allyliques



Les enzymes de la famille de cytochromes P450^{10,11,12,13} contenant une porphyrine de fer peuvent également catalyser les réactions de transfert de nitrènes sur les thioéther. Ces réactions donnent les sulfilimines correspondants avec de bons rendements et sélectivités (**Équation 147**).¹⁴



Une étude de Hammett réalisée par Farwell et *al.* avec des thioéthers *para*- et *mé*ta-substitués avec des groupements électrodonneurs donne une courbe linéaire décroissante (la pente $\rho = -4,0$).¹⁴ Ceci suggère qu'à l'étape cinétiquement déterminante, il y a une accumulation de charge positive sur le soufre (stabilisée par des substituants donneurs d'électrons). Il s'agit de la première étude qui indique que la sulfimidation enzymatique se produit *via* une attaque nucléophile directe du thioéther sur l'intermédiaire nitrène de fer enzymatique (**Schéma 60**). Latour et Maldivi¹⁵ ont suivi par DESI-MS la réaction de sulfimidation du thioanisole en présence du catalyseur à base de fer dinucléaire à valence mixte **123**. La réaction débute par la formation du complexe nitrénoïde **136** qui se décompose en espèce nitrène de fer **129** très réactives ce qui ralentit leur accumulation et par ailleurs, limite leur détection. Ce nitrène peut transférer le motif « NTs » au thioanisole pour donner la sulfilimine correspondante ou abstraire un hydrogène radicalaire.

Schéma 60. Mécanisme proposé pour la sulfimidation catalysée par le cytochrome P450

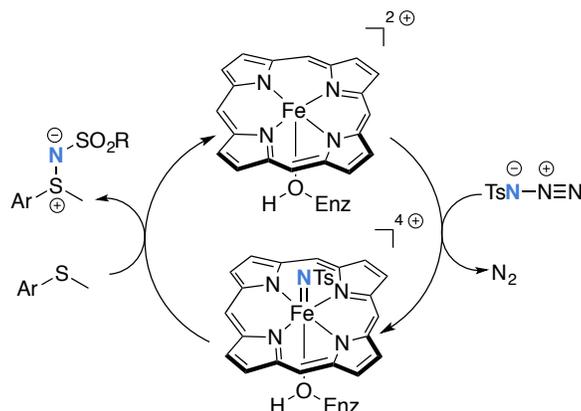
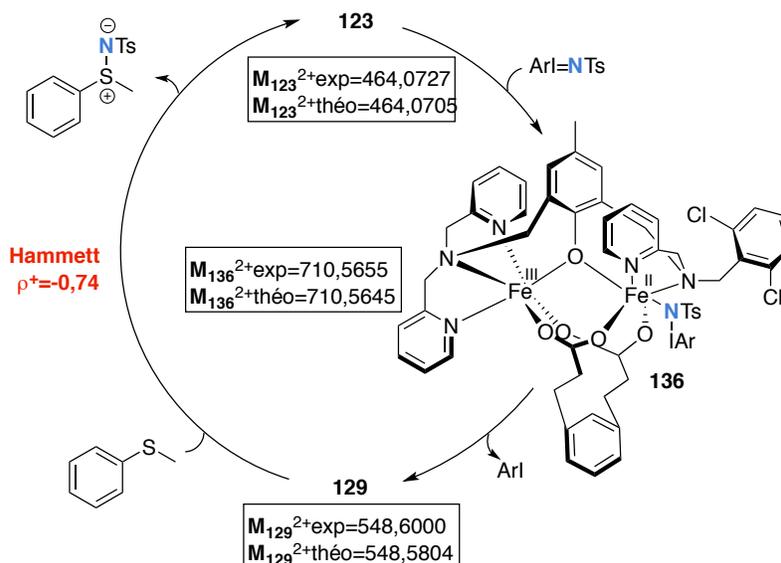


Schéma 61. Cycle catalytique de la sulfimidation du thioanisole en présence du catalyseur de fer **123** déterminé par DESI-MS

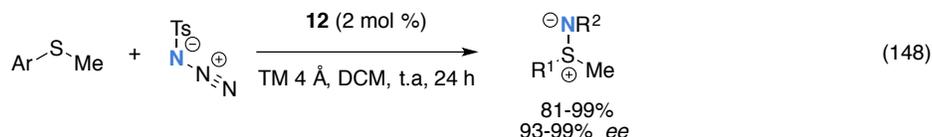


Cette espèce nitrène de fer dinucléaire est décrite comme $Fe^{III}Fe^{IV}=NTs$. Les expériences Hammett menées sur la réaction de la sulfimidation du thioanisole vs. les dérivés *p*-substitués montrent une corrélation linéaire avec une pente décroissante de -0,74. Ainsi, le mécanisme de la sulfimidation a probablement lieu *via* un transfert direct du nitrène **129** sur le thioéther plutôt qu'une d'oxydation suivie d'une recombinaison (**Schéma 61**).

8.2.1.2 Mécanisme de la sulfimidation en présence de ruthénium

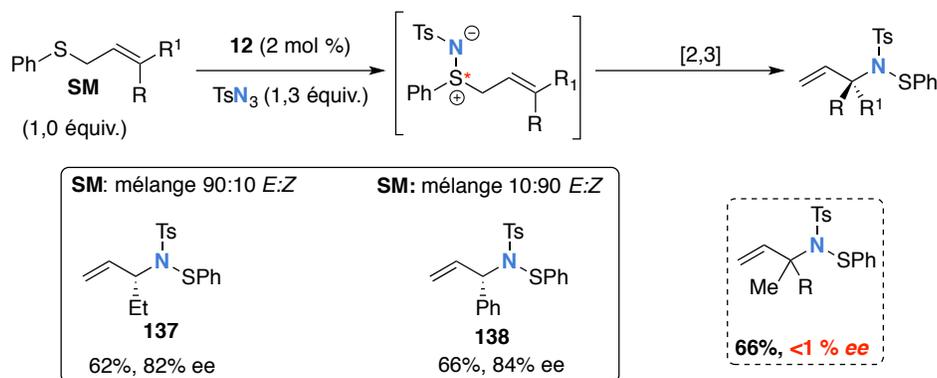
Depuis le premier rapport de Bach⁷ en 1998 sur le transfert de nitrènes métalliques aux thioéthers, certains groupes de recherches ont voulu développer une version asymétrique de

cette transformation. Katsuki et *al.*¹⁶ ont rapporté la sulfimidation énantiosélective des thioéthers d'alkyle et d'aryle catalysée par des complexes de salen de ruthénium (**Équation 148**).¹⁷



L'imidation énantiosélective des thioéthers allyliques avec des complexes de salen de ruthénium est suivie, tel que vu précédemment d'un réarrangement sigmatropique [2,3] pour donner les amines allyliques correspondantes avec des énantiosélectivités supérieures à 80% (**Schéma 62**).¹⁸ Il est important à noter que la chiralité de **137** et **138** ne dépend pas de l'identité de l'isomère de l'alcène. Puisque le transfert du nitrene sur le thioéther allylique de départ est identique pour l'isomère *E* ou *Z*, les auteurs ont conclu que l'état de transition du réarrangement [2,3] subséquent adopte des conformations différentes pour les deux isomères d'oléfines. Des oléfines tri-substituées ont également été testées, mais bien que de bons rendements soient obtenus, aucune induction chirale n'a été observée. Les auteurs suggèrent que des mécanismes multiples sont possibles pour ce réarrangement, ce qui expliquerait les résultats. Aucune étude mécanistique supplémentaire n'a été faite sur ce système.

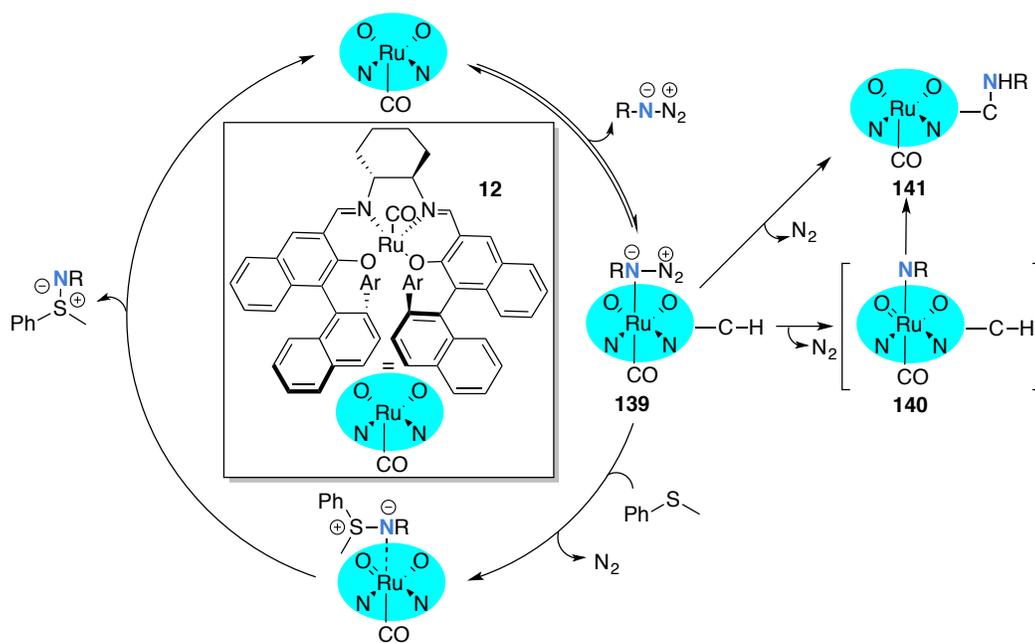
Schéma 62. Réactions tandem sulfimidation-réarrangement sigmatropique [2,3] asymétriques catalysées par le salen de ruthénium **12**



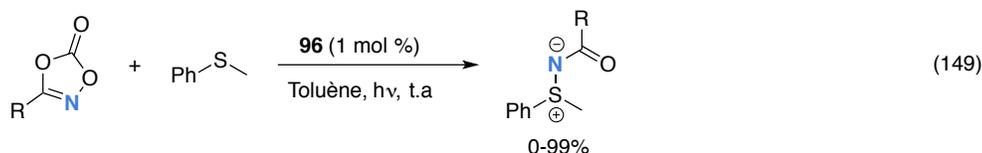
Katsuki et *al.*¹⁹ ont proposé que la sulfimidation des thioéthers avec le complexe **12**, passe par un mécanisme impliquant le complexe nitrénoïde **139** de ruthénium, plutôt que l'espèce nitrene **140** correspondante. En effet en mélangeant le catalyseur **12** avec l'azote, au bout de 24 h un nouveau complexe **141** s'est formé montrant des points isobestiques sur le spectre

UV-vis. Ces points isobestiques indiquent la formation de l'intermédiaire nitrène **140** qui joue le rôle d'agent d'amination dans ce cas-ci. En effet, les analyses RMN ^{13}C et ^1H ont permis de proposer que le complexe **141** serait le produit de l'insertion intramoléculaire du nitrène du ruthénium **140** dans un des liens C-H aromatiques du ligand. Par ailleurs, en mélangeant le catalyseur **12**, l'azoture et le sulfide, la sulfilimine a été exclusivement isolée au bout de 24 h. Le spectre UV-vis ne montre aucune transformation isobestique lors de la sulfimidation. L'absence des points isobestiques suggère que le nitrène du ruthénium **140** n'est pas formé et que c'est le complexe nitrénoïde **139** qui est responsable de la sulfimidation.

Schéma 63. Cycle catalytique de la sulfimidation en présence de salen Ru(CO) **12** proposé par Katsuki¹⁹



Bolm et *al.* ont synthétisé les *N*-acysulfilimines par la décomposition photochimique des hétérocycles azotés en présence du Ru(tpp)CO (**96**) (Équation 149).²⁰



Les auteurs proposent qu'un nitrène de ruthénium soit l'agent d'imidation, étant donné que la substitution du catalyseur de ruthénium par les photosensibilisateurs non métalliques tels que le Rose Bengale (**142**) et la lactone du Rose Bengale (**143**), inhibe la réaction (**Figure 84**).

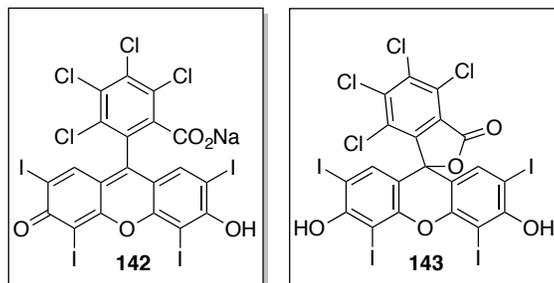


Figure 84. Structures des photocatalyseurs du Rose de Bengale et de la lactone du Rose de Bengale

De même que le groupe de Maldivi,¹⁵ le groupe de Bolm²⁰ a suivi l'avancement de la réaction (**Équation 149**) par DESI-MS dans le but de détecter le nitrène de ruthénium. Malgré que ces dernières ne fussent pas détectées directement, les auteurs ont pu identifier l'intermédiaire issu de l'abstraction d'un hydrogène. En se basant sur ces données, Bolm²⁰ propose un cycle catalytique d'imidation du thioanisole faisant intervenir la décarboxylation photochimique des hétérocycles azotés en présence du complexe de ruthénium (**Schéma 64**).

8.2.1.3 Mécanisme de la sulfimidation en présence de complexes de rhodium et d'argent

L'imidation de sulfides et de sulfoxides catalysée par des complexes de cuivre²¹ (**Équation 146**) permet de synthétiser plusieurs produits, mais sa portée est limitée par rapport au substituant azoté. Le plus commun est le groupement *N*-tosyle. Toutefois, ce dernier s'avère difficile à éliminer lors de la préparation des NH-sulfoximines synthétiquement attrayantes. Bolm²² a pu remédier à ce problème en utilisant l'acétate de rhodium (**1**) comme catalyseur. La réaction se déroule dans des conditions réactionnelles douces à température ambiante, en utilisant soit le phényliminoiodinane préformé, soit le réactif correspondant généré *in-situ* (**Schéma 65**).²² Une version diastéréosélective de cette réaction a été également développée en utilisant le Rh₂((*S*)-nta)₄ (**146**).²³

Schéma 64. Cycle catalytique de la sulfimidation en présence du Ru(tpb)CO (**96**) proposé par Bolm²⁰

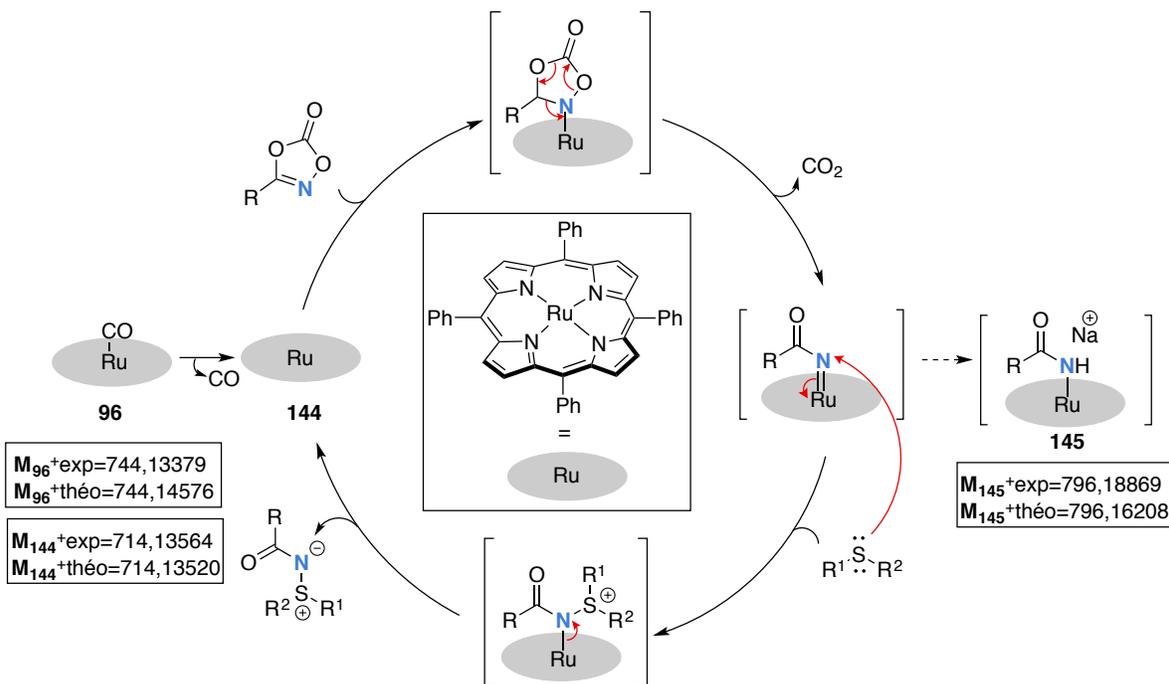
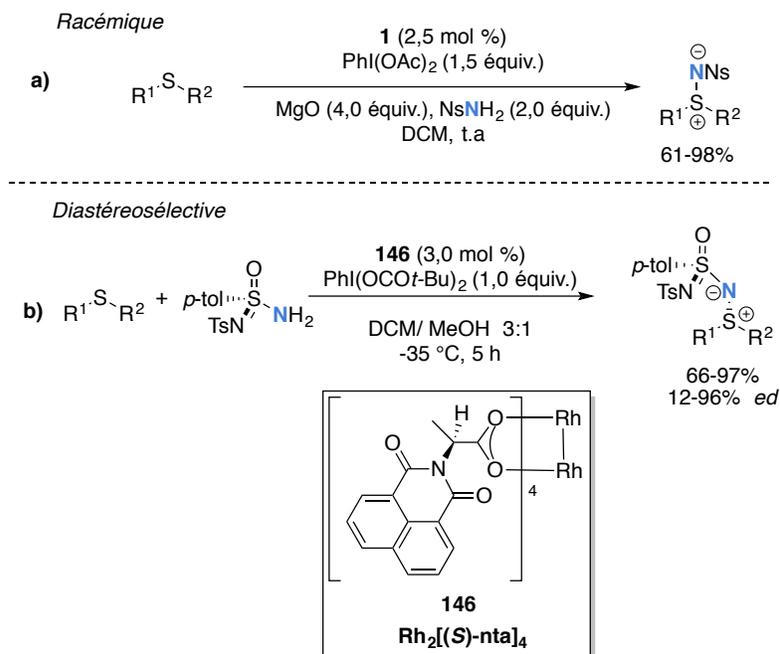
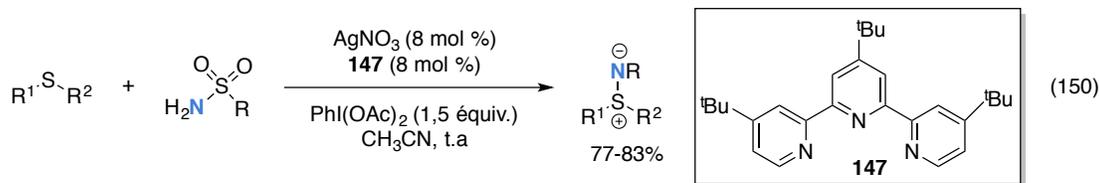


Schéma 65. Imidation de thioéthers catalysée au rhodium



Des efforts pour remplacer les catalyseurs au rhodium très coûteux ont été réalisés avec succès en utilisant un catalyseur d'argent(I) (Équation 150).²⁴ Des versions racémiques et

asymétriques de ces réactions ont également été développées avec les sels de fer dont les rendements sont assez bons.^{25,26} Toutefois, aucune étude mécanistique (expérimentale ou théorique) détaillée n'a été réalisée sur ces transformations.



8.2.2 Étude mécanistique computationnelle

Latour et Maldivi¹⁵ ont proposé un mécanisme d'imidation de thioéthers *via* une insertion directe du nitrène de fer dinucléaire **123** dans le soufre (**Schéma 61**). Leurs calculs DFT montrent que ces espèces nitrènes adoptent deux états de spin synergiques : soient les états triplet et quintet avec une différence énergétique de l'ordre de 4,0 kcal•mol⁻¹. Une orbitale vacante très proche de la SOMO et principalement localisée au niveau de l'azote compte pour la grande électrophilie des espèces nitrènes et par conséquent leur aptitude à s'insérer directement dans les doublets libres de l'hétéroatome.

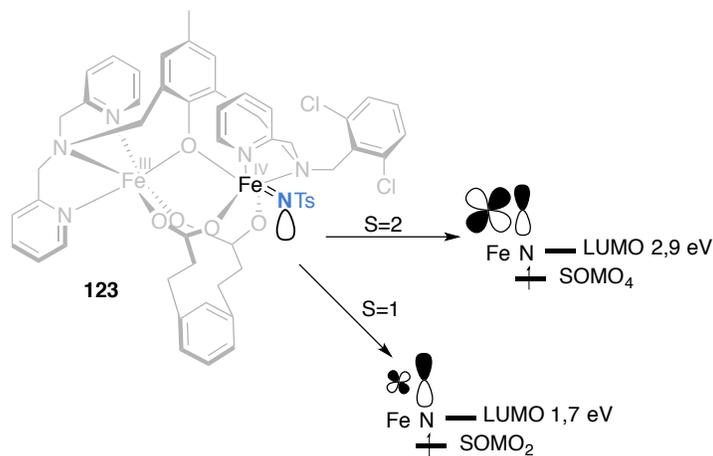
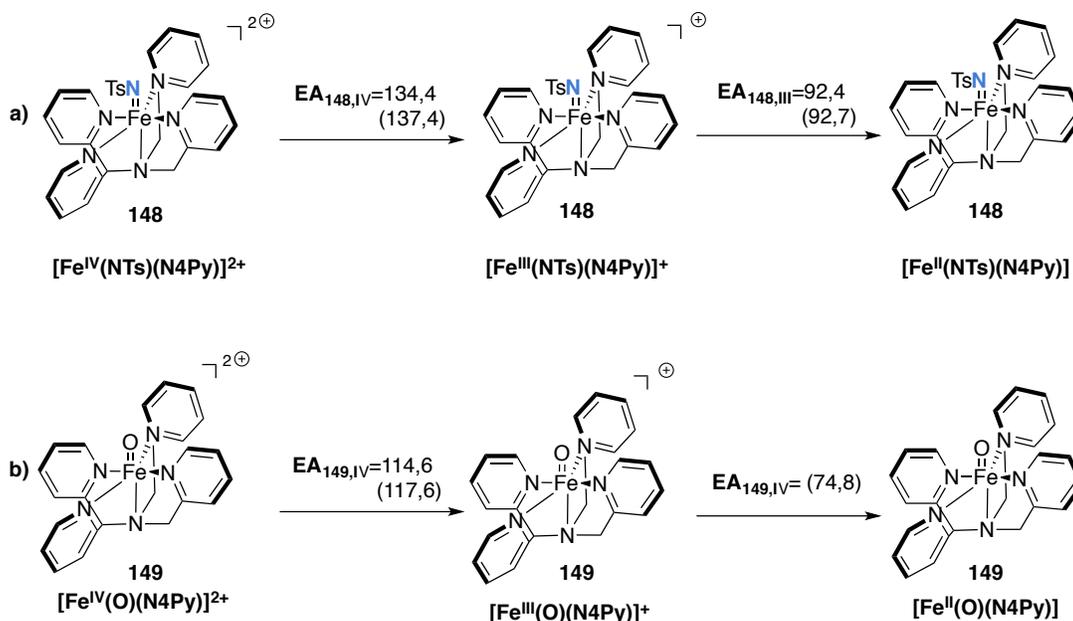


Figure 85. Les orbitales Kohn-Sham vacantes des espèces nitrènes de fer à l'état triplet et quintet et leurs énergies respectives par rapport à leurs SOMO correspondantes

Vissier, Kumar et Sastri²⁷ ont proposé le même mécanisme après avoir réalisé une étude exhaustive sur l'imido de fer **148**. Les nitrènes de fer effectuent un double transfert d'électron sur le diméthylsulfide (DMS). Cette réactivité diffère de celle observée pour l'oxyde de fer **149**,²⁸ lequel réagit *via* un transfert d'un seul électron suivi d'une

recombinaison lors de l'oxydation de thioéthers. La différence énergétique entre le transfert de deux électrons du nitrène de fer **148** vs. l'oxo de fer **149** est de $37,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Schéma 66**). Ainsi, la sulfimidation par transfert direct du nitrène sur le DMS est thermodynamiquement favorisée par rapport à la sulfoxydation. Cette différence énergétique s'est révélée être sensiblement égale à l'écart énergétique entre les deux états de transition quintet de la sulfimidation et de la sulfoxydation (où $\Delta\Delta G^\ddagger=37,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, **Figure 86**).

Schéma 66. Cycle thermochimique calculé du transfert d'électrons **(a)** des complexes imido non-hémique **148** et **(b)** oxo-Fe **149** avec les valeurs correspondant aux énergies électroniques, et enthalpies libres (entre parenthèses)



L'exploration de la PES de la sulfimidation du DMS a été calculée avec les trois états de spin possible de l'imido de fer **148** soient les états singulet, triplet et quintet. Malgré que les réactifs soient à l'état triplet, un intercroisement de spin de l'état triplet à l'état quintet a lieu avant l'étape de l'insertion dans le DMS. Ainsi, la sulfilimine est générée à l'état quintet (**Figure 86**).

Une insertion des espèces nitrènes dans les dérivés sulfides demeure le chemin mécanistique présumé lors des réactions des sulfimidation en présence de précurseurs de nitrènes. Les complexes nitrénoïdes pourraient, néanmoins, agir en tant qu'agents

d'imidation lors de ces réactions. L'absence, à ce jour, d'une étude mécanistique détaillée sur la préparation des sulfilimines *via* l'insertion catalytique des espèces nitrènes métalliques, nous incite à explorer les différentes hypothèses mécanistiques possibles, afin de mettre au point un mécanisme général viable.

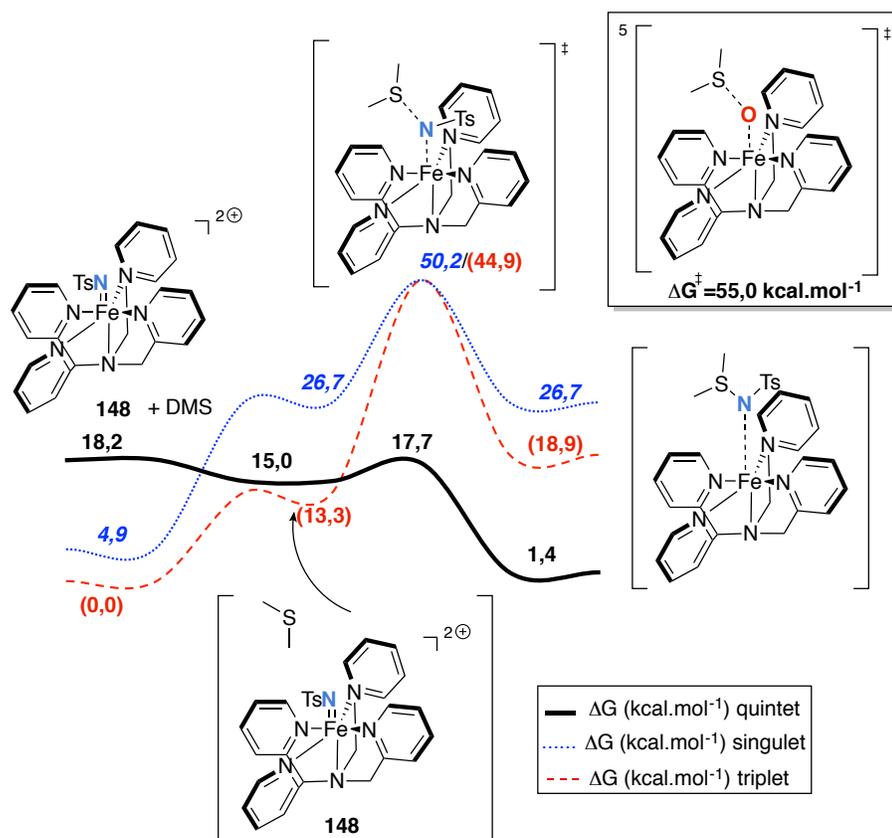


Figure 86. Profil d'énergie libre calculé pour la sulfimidation du DMS par le nitrène de fer non-hémique **148** selon la voie singulet (profil en bleu, valeurs en bleu et en italique), la voie triplet (profil rouge, valeurs entre parenthèses) et la voie quintet (profil noir), avec la structure de l'état de transition de sulfoxydation de DMS à l'état quintet

8.3 Bibliographie

1. Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95* 1717–60.
2. Fernandez, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-705.
3. Ando, W.; Ogino, N.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 2278.
4. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 931-2.
5. Goure, E.; Senthilnathan, D.; Coin, G.; Albrieux, F.; Avenier, F.; Dubourdeaux, P.; Lebrun, C.; Maldivi, P.; Latour, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 4305-9.
6. Anderson, C. M.; Aboelenen, A. M.; Jensen, M. P. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 1107-19.
7. Bach, T.; Korber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015-6.
8. Thorsten, B.; Christina, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* 2358–67.

9. Bacci, J. P.; Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4955–8.
10. Wang, Z. J.; Peck, N. E.; Renata, H.; Arnold, F. H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 598-601.
11. Coelho, P. S.; Brustad, E. M.; Kannan, A.; Arnold, F. H. *Science* **2013**, *339*, 307-10.
12. Coelho, P. S.; Wang, Z. J.; Ener, M. E.; Baril, S. A.; Kannan, A.; Arnold, F. H.; Brustad, E. M. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 485-7.
13. McIntosh, J. A.; Coelho, P. S.; Farwell, C. C.; Wang, Z. J.; Lewis, J. C.; Brown, T. R.; Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9309-12.
14. Farwell, C. C.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766-71.
15. Goure, E.; Avenier, F.; Dubourdeaux, P.; Seneque, O.; Albrieux, F.; Lebrun, C.; Clemancey, M.; Maldivi, P.; Latour, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1580-4.
16. Murakami, M.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071-4.
17. Fujita, H.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1092-3.
18. Murakami, M.; Uchida, T.; Saito, B.; Katsuki, T. *Chirality* **2003**, *15*, 116-23.
19. Uchida, T.; Tamura, Y.; Ohba, M.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7965-8.
20. Bizet, V.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2854-60.
21. Leca, D.; Toussaint, A.; Mareau, C.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3573-5.
22. Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, 1305-7.
23. Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-6.
24. Cho, G. Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983-5.
25. Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2349-52.
26. Lei, A.; Liu, W.; Liu, C.; Chen, M. *Dalton Trans* **2010**, *39*, 10352-61.
27. Kumar, S.; Faponle, A. S.; Barman, P.; Vardhaman, A. K.; Sastri, C. V.; Kumar, D.; de Visser, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17102-15.
28. Klinker, E. J.; Jackson, T. A.; Jensen, M. P.; Stubna, A.; Juhasz, G.; Bominaar, E. L.; Munck, E.; Que, L., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7394-7.

CHAPITRE 9

Rhodium Catalyzed Sulfimination Reactions : Nitrene or Nitrenoid Chemistry?

Emna Azek,^a Calvin Lai,^a Matthias Ernzerhof,^a and Hélène Lebel*

Département de Chimie and Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC), Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

Article to be submitted

Contributions:

Emna Azek participated in the design of the hypotheses studied in this work, did all the calculations reported herein and contributed to the writing of the manuscript.

Calvin Lai performed the experiments for thioanisole sulfimination in presence of Rh₂(OAc)₄ (**1**).

Matthias Ernzerhof participated in the design of the hypotheses studied in this work and contributed to the proofreading of the manuscript.

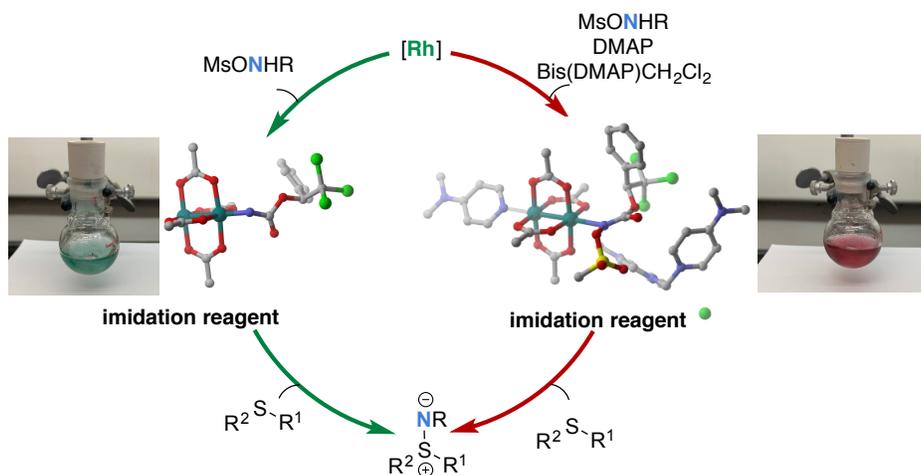
Hélène Lebel participated in the design of the hypotheses studied in this work and in the writing of the manuscript.

9.1 Abstract¹

The rhodium-catalyzed sulfimination of thioethers using *N*-mesyoxycarbamate is a powerful tool to access chiral sulfilimines. Additives, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and bis-(DMAP)CH₂Cl₂ were found crucial to achieve high yields and selectivities. Experimental studies have suggested that the reaction mechanism would involve a rhodium nitrenoid complex, rather than the rhodium nitrene species. The first Density Functional Theory (DFT) study to investigate rhodium-catalyzed sulfimination reactions is reported herein. Both rhodium nitrene species and rhodium nitrenoid complex were identified as key

intermediates for the amination reaction. The role of the additives was investigated, revealing that the apical DMAP ligand was crucial to stabilize the rhodium nitrene intermediate. Conversely, adding bis-(DMAP)CH₂Cl₂ deviate the reaction mechanism from a rhodium nitrene insertion, to a substitution-like reaction from the rhodium nitrenoid complex.

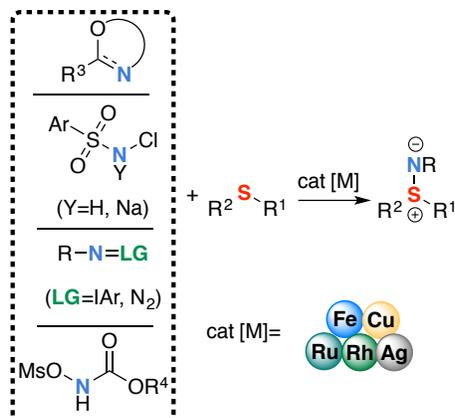
Schéma 67. The two mechanistic pathways for rhodium-catalyzed thioether imidation



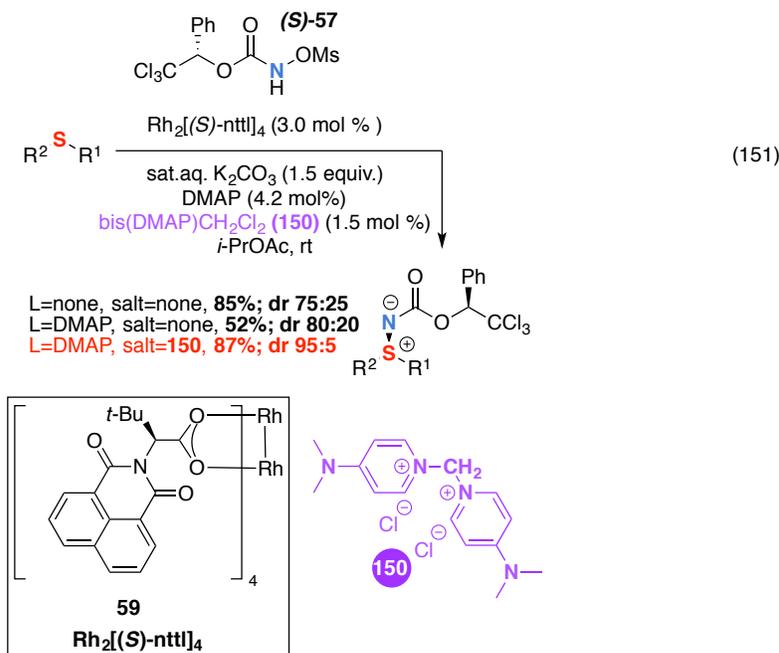
9.2 Introduction

Sulfilimines are important synthetic moieties for various applications.^{1,2,3,4} Many efficient methods are available for their preparation,^{5,6,7,8} including the electrophilic nitrogen transfer to thioethers (**Scheme 68**).^{5,9,10,11,12,13,14,15}

Schéma 68. The metal-catalyzed sulfimidation reaction



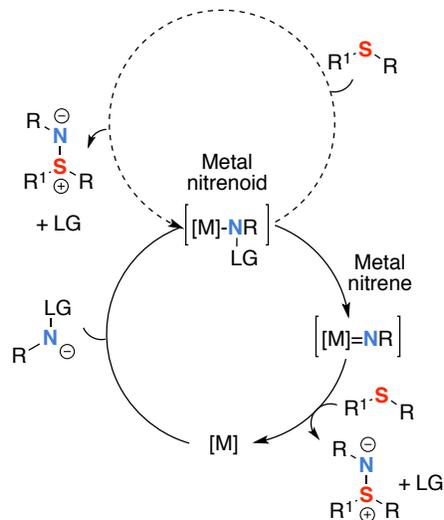
A number of transition metal complexes have been reported to perform the amination of thioethers,^{10,14,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34} including, rhodium tetra-acetate dimer^{32,35} Rh₂(OAc)₄ (**1**), previously reported in the context of the C-H^{36,37,38,39,40,41} bonds and C-C^{34,36,37,39} double bonds amination. Recently, an efficient diastereoselective sulfimidation catalyzed by the chiral rhodium dimer Rh₂[(*S*)-nttl]₄ (**59**) has been developed by our group,^{42,43} using *N*-mesyloxycarbamate (**S**)-**57** as the nitrogen precursor. The use of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and bis-(DMAP)CH₂Cl₂ **150** (**Equation 151**) was crucial, to achieve high yields and selectivities.^{42,43}



Despite the number of methods available to synthesize sulfilimines, only a limited number of mechanistic studies have been performed. In many cases,^{5,27,31,32,44,45} the authors presumed a similar mechanistic outcome as the C-H and C=C amination reactions, with a metal nitrene, as the reactive species. Recently, our group^{42,43} have found experimental evidences indicating that a rhodium nitrenoid species might be the reactive intermediate in the amination of thioethers (**Scheme 69**). While a number of computational studies have been reported for the C-H⁴⁶ and C=C^{35,47} aminations reactions, the use of such a tool to study the synthesis of sulfilimines remained underdeveloped so far.⁴⁵ The first Density Functional Theory (DFT) study to investigate rhodium-catalyzed sulfimidation reactions is reported herein. With such an investigation, the exact nature, metal nitrenoid vs metal nitrene, of the amination species

will be established, while examining the exact role of the additives, DMAP and bis-DMAPCH₂Cl₂ (**150**).

Schéma 69. Two mechanistic hypotheses for metal catalyzed sulfimidation



9.3 Computational method

Energies, reported herein, were calculated using Kohn–Sham density functional theory (DFT) with the Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) approximation for the exchange–correlation energy.⁴⁸ This functional showed good performances when applied to amination reactions catalyzed by rhodium carboxylate dimers.^{49,50} We treat dispersion effects using DFT-D3 method developed by Grimme.^{51,52} Solvent effect was treated by an additional single-point energy calculations, using the Solvation Model based on Density (SMD)⁵³ in CH₂Cl₂ ($\epsilon = 8.93$), performed on the gas-phase optimized geometries. Dichloromethane was established as the best solvent for thioanisole sulfimidation using Rh₂(OAc)₄ (**1**) (**Table S.1**). (*S*)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenoids **151-153** and nitrenes **154-156** derived from Rh₂(OAc)₄ (**1**) were studied for the sulfimidation of thioanisole (**Figure 87**). In the interest of computational tractability, we employed, in the present study, Rh₂(OAc)₄ (**1**) as model for dirhodium tetracarboxylate complexes and thioanisole (methyl(phenyl)sulfane) as model for thioether reagents.

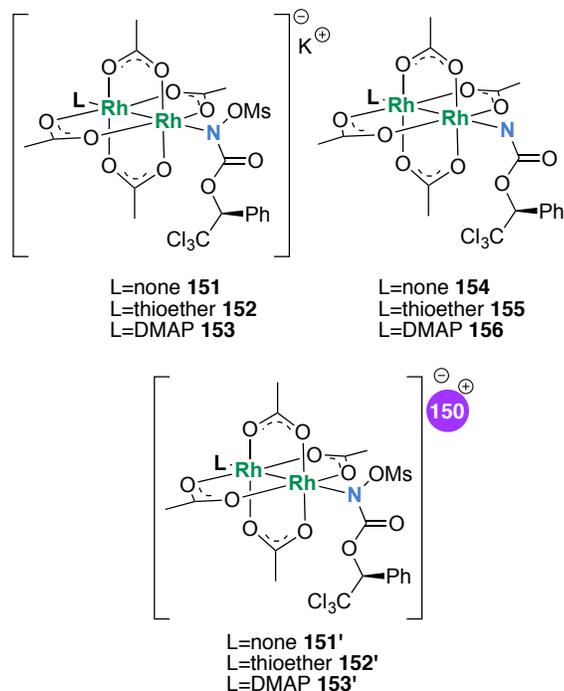


Figure 87. (*S*)-Ph-Troc chiral rhodium nitrenoid complexes and nitrenes species derived from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**)

9.4 Results and discussion

9.4.1 Nitrenoid and Nitrene species formation

From our previous mechanistic studies using DFT calculations,^{49,50} we have showed that coordination of the potassium anion of *N*-mesyloxycarbamate **57** (resulting from the deprotonation of *N*-mesyloxycarbamate **57** with KOAc) with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**) afforded rhodium nitrenoid **151**, which upon elimination of KOMs produced rhodium nitrene **154**. While the formation of rhodium nitrenoid **151** is exergonic with ΔG value of $-14.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, the production of rhodium nitrene **154** is an endergonic process, $\Delta G=2.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 87**). The precipitation of KOMs from the solution was presumed to be the driving force of the rhodium nitrene species formation. In the synthesis of sulfilimines, the thioether substrate is known to be a strong Lewis base, that can coordinate the rhodium dimer at the apical position.⁵⁴ A striking color change was observed when $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**) (typically green) was mixed with thioanisole affording a purple solution (**Figure 89**).^{42,43} A hypsochromic effect in the UV/vis spectrum was also noted.

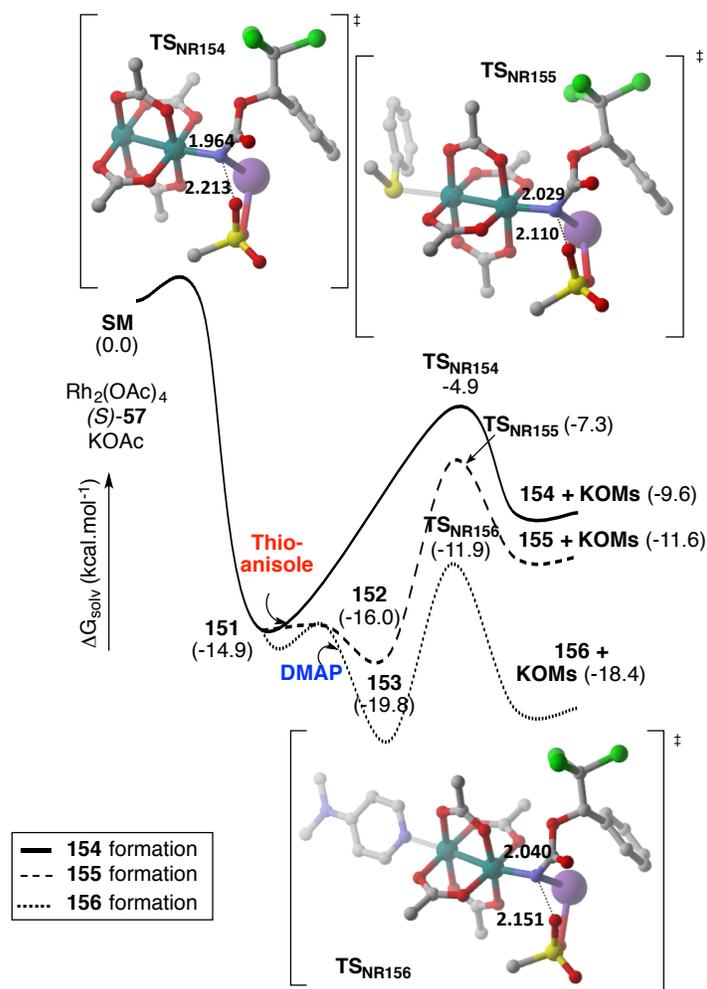


Figure 88. Calculated free energy profile for the formation of L-(S)-Ph-Troc Rh-nitrenes **154-156** from L-(S)-Ph-Troc Rh-nitrenoids **151-153** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH_2Cl_2) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are provided). Key bond Distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua;).



Figure 89. Solution color of (1) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**) in DCM; (2) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**) (5 mol %) and thioanisole (1 equiv.) in DCM; (3) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**) (5 mol %), DMAP (10 mol %), and thioanisole (1 equiv.) in DCM.

⁶ BS8 in this thesis corresponds to BS2 in the article.

When thioanisole was introduced in the energy profile, the DFT calculations showed the formation of thioanisole rhodium nitrenoid **152** was slightly exergonic, $\Delta G_{151 \rightarrow 152} = -1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Figure 88**). When DMAP is added to the purple solution of thioanisole and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**), the solution turned to a deep red mixture, suggesting that DMAP has displaced thioanisole at the apical position (**Figure 89**). A hypsochromic effect in the UV/vis spectrum was again noted with a higher absorbance value (ϵ) compared to what was observed with thioanisole. DFT calculations were coherent with these experimental data, as the formation of DMAP nitrenoid complex **153** was observed. Complex **153** was the most stable of all calculated nitrenoids with $\Delta G = -19.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ compared to **SM**. The coordination of DMAP is also reflected by the energy of the HOMO orbitals, which is higher for nitrenoid complex **153** compared to nitrenoid complexes **151** and **152** (**Figure 90**).

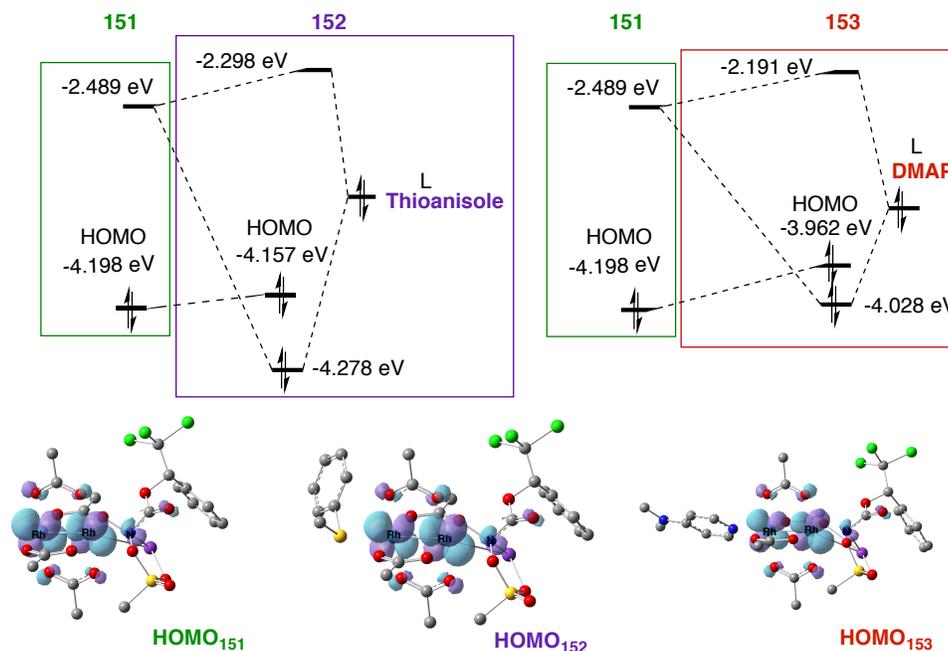


Figure 90. Frontal orbitals representations of (*S*)-Ph-Troc Rh-nitrenoids from $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **151-153** showing stronger electrophilic rhodium complexes by adding apical ligands thioanisole and DMAP. The HOMOs were calculated at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH_2Cl_2) level of theory. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua)

In nitrenoid complex **152**, the S-Rh(1) bond was computed to be 2.538 Å, inducing a stretching of 0.088 Å in the *trans* Rh(2)-N(R) bond, compared to nitrenoid complex **151** (**Figure 91**). In Rh-nitrenoid **153**, the (DMAP)N-Rh(1) bond was computed to be 2.208 Å,

resulting in a stretching in the *trans* Rh(2)-N(R) bond of 0.133 Å compared to **151**. This *trans*-effect appeared to influence the decomposition barrier to form the corresponding rhodium nitrene species **154-156** (Figure 88). An activation free energy of 10.0 kcal•mol⁻¹ was calculated in absence of apical ligand that was reduced to 8.7 kcal•mol⁻¹ for nitrenoid complex **152** and to 7.9 kcal•mol⁻¹ for the formation of nitrene species **156**. Thioanisole rhodium nitrene **155** is slightly more stable compared to rhodium nitrene **154**, whereas DMAP strongly stabilized the corresponding rhodium nitrene species **156**. The stronger is the Lewis basicity of the apical ligand, the smaller is the energy difference between the nitrenoid vs. the nitrene species ($\Delta G_{151 \rightarrow 154} = +5.3$ kcal•mol⁻¹, $\Delta G_{152 \rightarrow 155} = +4.4$ kcal•mol⁻¹, $\Delta G_{153 \rightarrow 156} = +1.4$ kcal•mol⁻¹). In all cases, rhodium nitrene species remain overall more reactive than the corresponding nitrenoid, however given the small energy gap between DMAP-Rh-nitrenoid **153** and DMAP-Rh-nitrene **156**, both species might be amination reagent in the sulfimidation reaction.

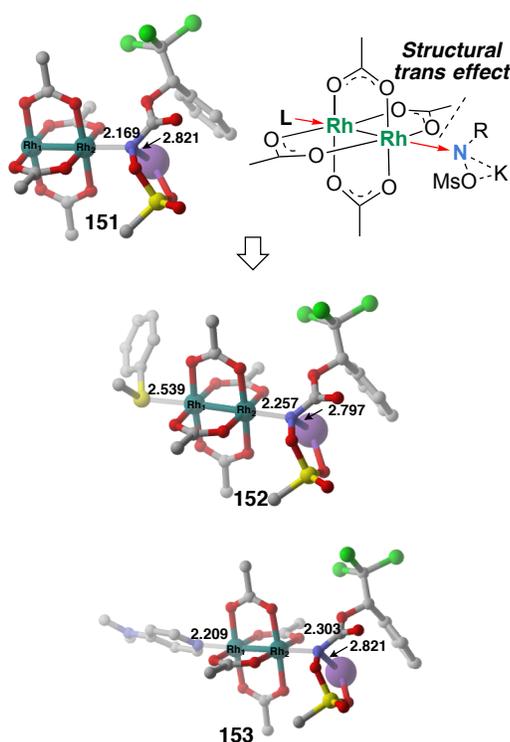


Figure 91. Optimized geometries of (*S*)-Ph-Troc Rh-nitrenoids from Rh₂(OAc)₄ **151-153** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory. Key bond distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen

atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua. chlorine atom: green).

In addition to DMAP, we have experimentally observed that adding bis-DMAPCH₂Cl₂ (**150**) improved both the yields and the selectivities.^{42,43} We postulated an exchange of cations with potassium to form, in addition of KCl, [bis-DMAPCH₂Cl]⁺ [N(OMs)C(O)PhTroc] a more soluble thus maybe more reactive/selective species. When we computationally replaced the potassium cation with [bis-DMAPCH₂Cl]⁺ (**150**), the formation of rhodium nitrenoid complexes **151'**, **152'** and **153'** was observed (**figure 92**). In all cases, these species were less stable, thus more reactive, compared to their counterpart with the potassium cation.

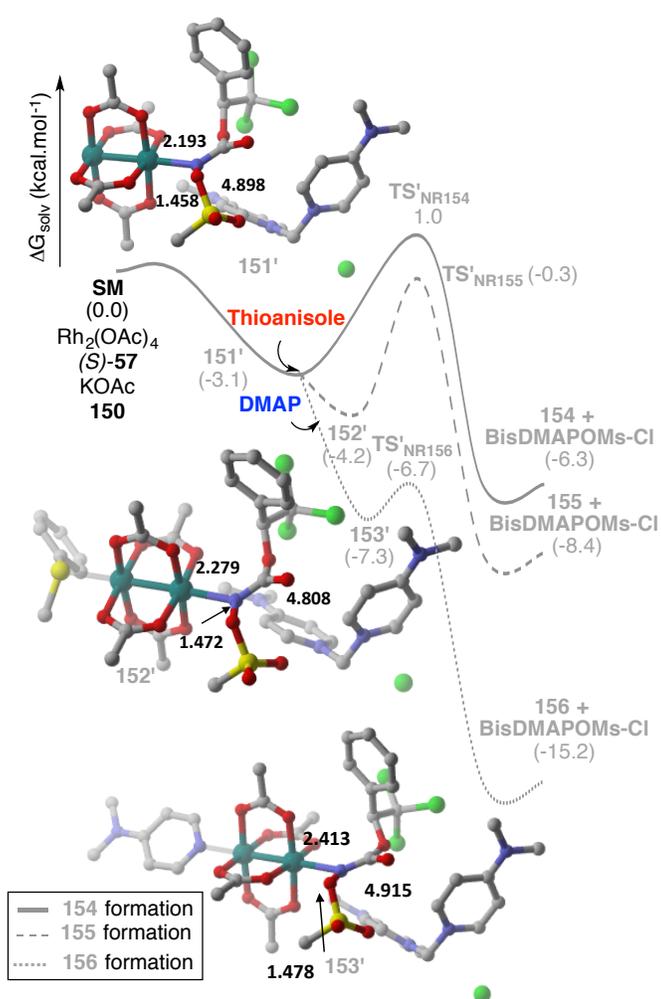


Figure 92. Calculated free energy profiles for the formation of L-(S)-Ph-Troc Rh-nitrenes **154-156** from L-(S)-Ph-Troc Rh-nitrenoids **151'-153'** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal.mol⁻¹) are provided). Key

bond Distances (Å) are indicated. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).

Moreover, the formation of the corresponding rhodium nitrene species **154-156** is now an exergonic process ($\Delta G_{151' \rightarrow 154} = -3.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta G_{152' \rightarrow 155} = -4.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta G_{153' \rightarrow 156} = -7.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), thus rhodium nitrenoid species **151'-153'** are more reactive than the corresponding rhodium nitrene species **154-156**. Nitrenoid complexes **151'-153'** displayed similar N-Rh bond distances (2.193, 2.279 and 2.413 Å) as observed for potassium rhodium nitrenoid complexes. The N-N interaction between the N atom of the *N*-mesyloxycarbamate anion and bis-pyridinium chloride cation [bis-DMAPCH₂Cl]⁺ in **151'-153'** (N-N distances: 4.898 Å (**151'**), 4.808 Å (**152'**), 4.915 Å (**153'**)) are significantly weaker than the N-K bond in **151-153** (N-K distances: 2.821 Å (**151**), 2.804 Å (**152**), 2.797 Å (**153**)) (**Figures 88 vs. 92**). The bis-pyridinium chloride cation is further dissociated from the anion, as reflected by the additional stretching in O(Ms)-N bond of 0.027 Å for **151'** compared to **151**, 0.034 Å for **152'** compared to **152** and 0.030 Å for **153'** compared to **153**. The exothermicity of the formation of the rhodium nitrenes **154-156** is best explained by the favorable formation bispyridinium mesylate chloride salt [bis-DMAPCH₂ClOMs] over potassium mesylate (KOMs). In other words, the cleavage of the (Ms)O-N bond is better compensated by the formation of (bisDMAP)N-O(Ms) bond, compared to K-O(Ms) bond.

9.4.2 Sulfimidation with nitrene species.

We have previously found a small energy gap between singlet and triplet states of rhodium nitrene **154**. A similar phenomenon was observed with thioanisole- and DMAP-coordinated rhodium nitrene **155-156** (**Table 16**), with the triplet state being the ground state of the species. The amination of thioanisole with singlet and triplet states of rhodium nitrene **154-156** was examined: the singlet pathways were found significantly favoured over the triplet ones (**figure 93**).

Table 16. Energies and free energies gaps of (*S*)-Ph-Troc Rh-nitrenes species **154-156** calculated on the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory

Entry	Rh nitrenes	$ \Delta E_{\text{st}} $ (kcal.mol ⁻¹) ^a	$ \Delta G_{\text{st}} $ (kcal.mol ⁻¹) ^b
1	154	1.2	1.2
2	155	2.3	2.1
3	156	1.0	0.5

^a $|\Delta E_{\text{st}}| = |E(\text{singlet}) - E(\text{triplet})|$
^b $|\Delta G_{\text{st}}| = |G(\text{singlet}) - G(\text{triplet})|$

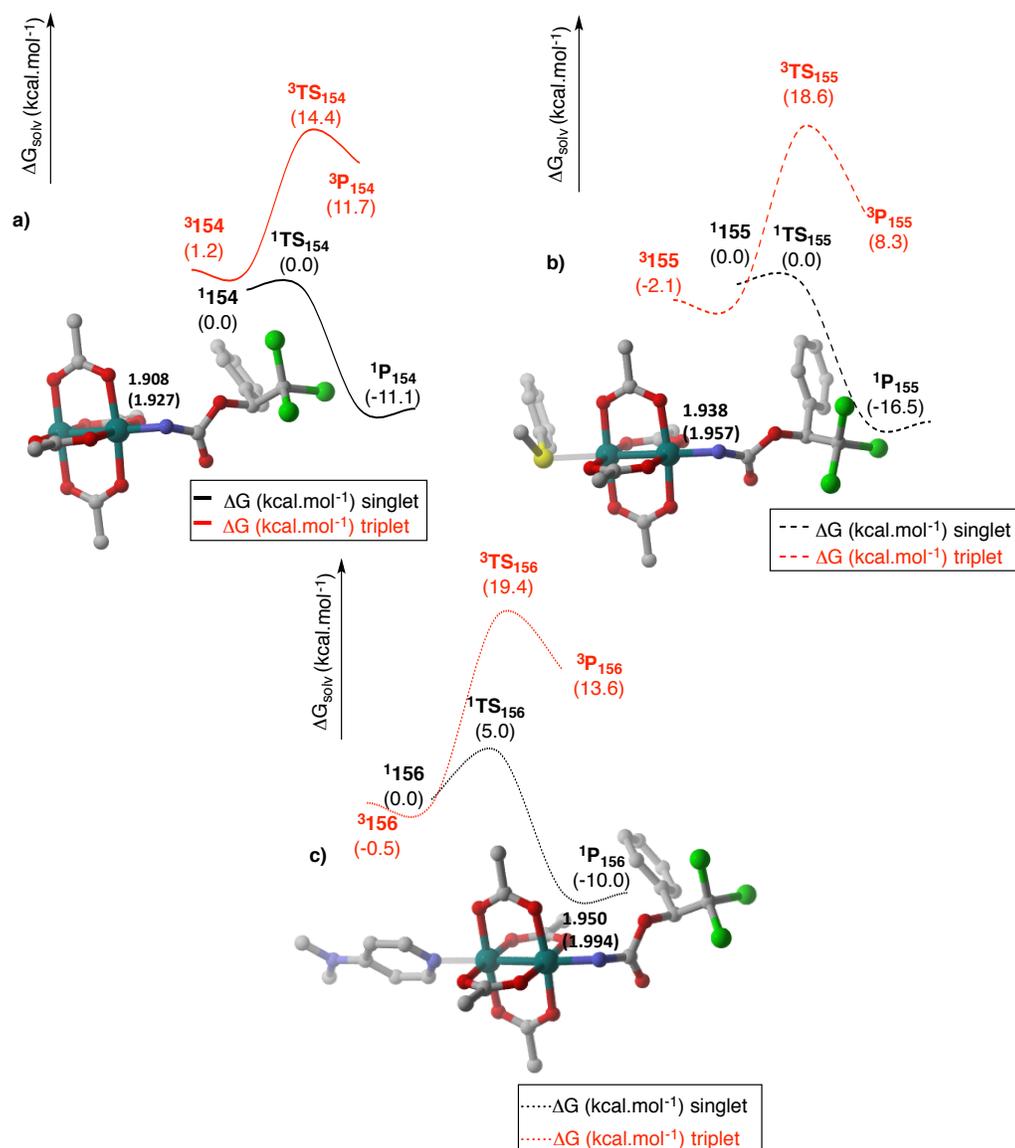


Figure 93. Calculated free energy profiles for the singlet and the triplet sulfimidation of thioanisole starting from ^{1,3}**154-156** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal.mol⁻¹) are provided). Key bond distances (Å) for N-Rh in singlet rhodium nitrene species ¹**154-156** and ³**154-156** (values in parentheses).

Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).

In the three singlet transition states (${}^1\text{TS}_{154}$, ${}^1\text{TS}_{155}$ and ${}^1\text{TS}_{156}$), the total charge of the Rh-Rh-N moiety significantly decreased, while the total charge on the sulfur atom increased, indicating an electrophilic amination between the LUMO orbital of the singlet rhodium-nitrene species and the HOMO orbital of thioanisole (**Figures 94 and 95**).

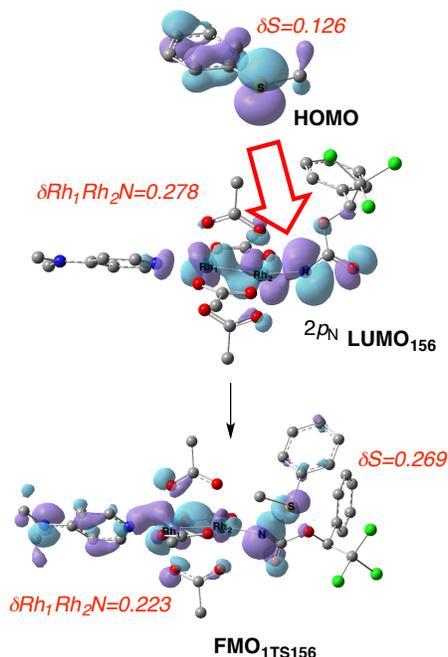


Figure 94. Distribution of partial charges by natural bond orbital analysis (values in italic) and selected localized Kohn-Sham orbitals for singlet sulfimidation reaction through DMAP-(*S*)-Ph-Troc Rh-nitrene species **156**. Hydrogen atoms were omitted for better clarity

9.4.3 Sulfimidation with nitrenoid species

The possible competition between rhodium nitrenoids **151-153** and singlet rhodium nitrenes ${}^1\text{154-156}$ in the amination of thioanisole was next examined (**Figure 96**), first without the additive **150**. In all three cases, the rhodium nitrene insertion pathway was significantly favoured over the reaction with the rhodium nitrenoid. Furthermore, the rate determining step of the process was the formation of the rhodium nitrene species.

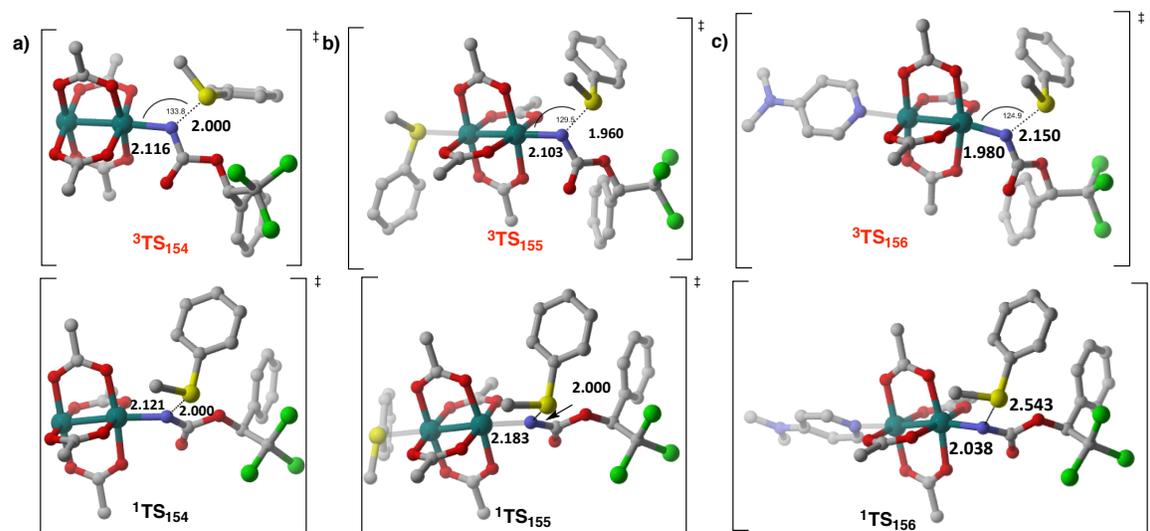
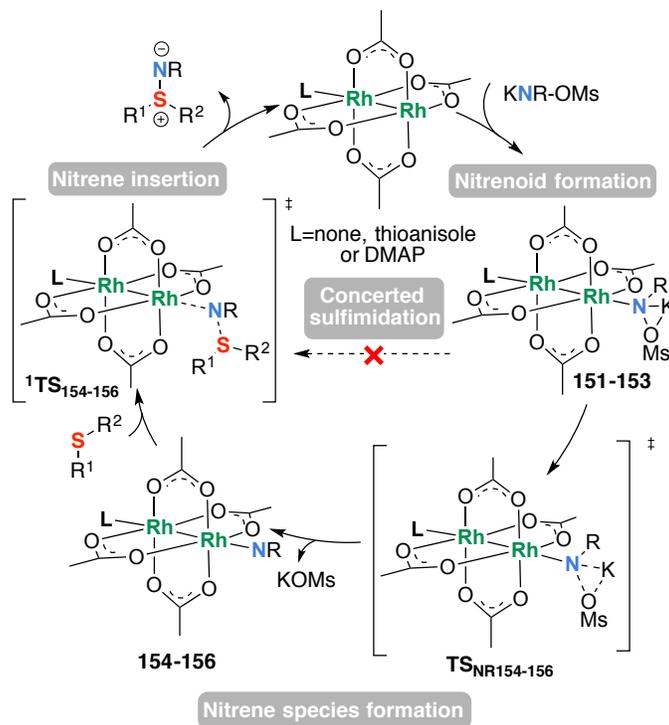


Figure 95. Triplet and singlet sulfimidation reaction TS through **a)** (*S*)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3}**154** **b)** thioanisole-(*S*)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3}**155** and **c)** DMAP-(*S*)-Ph-Troc rhodium nitrene species ^{1,3}**156**. Hydrogen atoms were omitted for better clarity. Key bond distances (Å) and angles (°) are indicated. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua).

Overall, singlet insertion sulfimidation reactions are $1.2 \cdot 10^{11}$, $7.3 \cdot 10^{10}$ and $4.5 \cdot 10^{11}$ faster than their corresponding rhodium nitrenoid insertion-elimination sulfimidation reactions (**Scheme 70**).

From an experimental point of view, the role of the additives was initially elusive. In their absence, sulfilimine **151** was isolated in 85% yield and a *dr* of 75:25 (**Equation 151**). The diastereoselectivity was slightly improved upon addition of a catalytic amount of DMAP; however, the yield was compromised. This is consistent with the results obtained by DFT calculations, as the sulfimidation step is slower in the presence of the DMAP ligand (**Figure 96**).

Schéma 70. Proposed catalytic cycle for rhodium-catalyzed sulfimidation using *N*-mesityloxycarbamate nitrene precursor



Experimentally, the best results were obtained in the presence of DMAP and bis-DMAPCH₂Cl₂ **150** (Equation 152). The role of the bis-DMAPCH₂Cl₂ **150** alone was difficult to establish, as it partially reverts to form DMAP and CH₂Cl₂ in solution.^{43,55} At first, the bispyridinium salt **150** was assumed to be involved in helping the formation of the catalytically active Rh(II)–Rh(III) complex, as bispyridinium salts are known as mild oxidants.⁴³ However, the strong influence of **150** on the diastereoselectivity of thioethers amination suggested another role. The DFT calculations revealed that the substitution of potassium cation in (*S*)-**57**_K, by **150** is a slightly endergonic process with a ΔG_r of +0.8 kcal•mol⁻¹, and the resulted BisDMAP-salt (*S*)-**57**_{BD} is in equilibrium with the starting materials (*S*)-**57** and KOAc (Figure 97). This cation exchange process is possible at r.t.

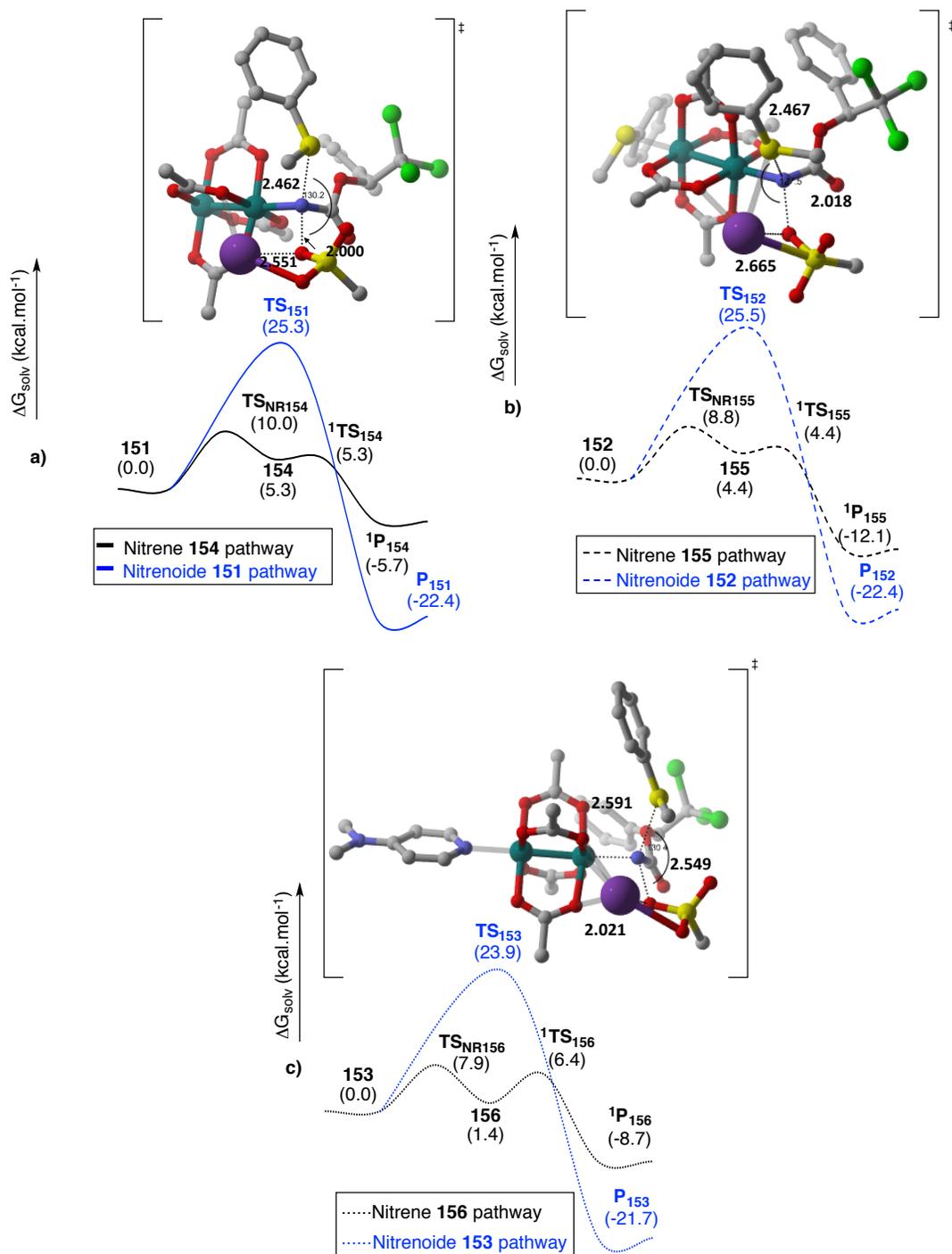


Figure 96. Calculated free energy profiles for rhodium nitrene vs. nitrenoid sulfimidation of thioanisole starting from **151-153** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal·mol⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. Key bond distances (Å) and angles (°) are indicated. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple; rhodium atom: aqua)

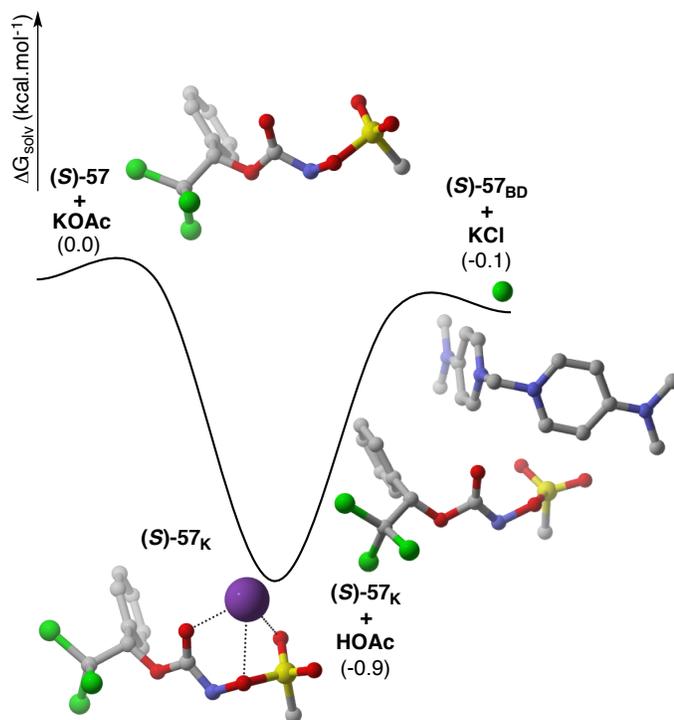


Figure 97. Calculated free energy profile for the deprotonation of (*S*)-PhTroc *N*-mesyloxycabmate (*S*)-**57** and the subsequent substitution of the potassium cation in (*S*)-**57_K** by the chloro-bispyridinium cation **150⁺** leading to (*S*)-**57_{BD}** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow; potassium atom: purple).

We established that the presence of cation [bis-DMAPCH₂Cl]⁺ had a profound effect on the energy of their various intermediates (rhodium-nitrenoid and rhodium-nitrene) involved in the reaction (**Figure 88** vs. **92**). Namely, [bis-DMAPCH₂Cl]⁺ rhodium-nitrenoid **151'-153'** were found less stable, thus more reactive compared to the corresponding nitrene species **154-156**. The energy profile revealed that the amination of thioanisole with rhodium-nitrenoid **151'-153'** was favoured over the formation of rhodium nitrene **154-156** (**Figure 98**). As a result, the sulfimidation step is also the rate-determining step. Kozuch proposed that the time needed to cross a transition state is governed by its height and also by the energetic level of the previous lower intermediates according to the energetic span model (**Equation S.1**).⁵⁶ According to the span model,

$$\delta E = \begin{cases} TDTs_{151' - 153'} - TDI_{151' - 153'} (a) \\ TDTs_{NR154-155} - TDI_{154-155} (b) \\ TDTs_{156} - TDI_{156} (c). \end{cases} \quad (155)$$

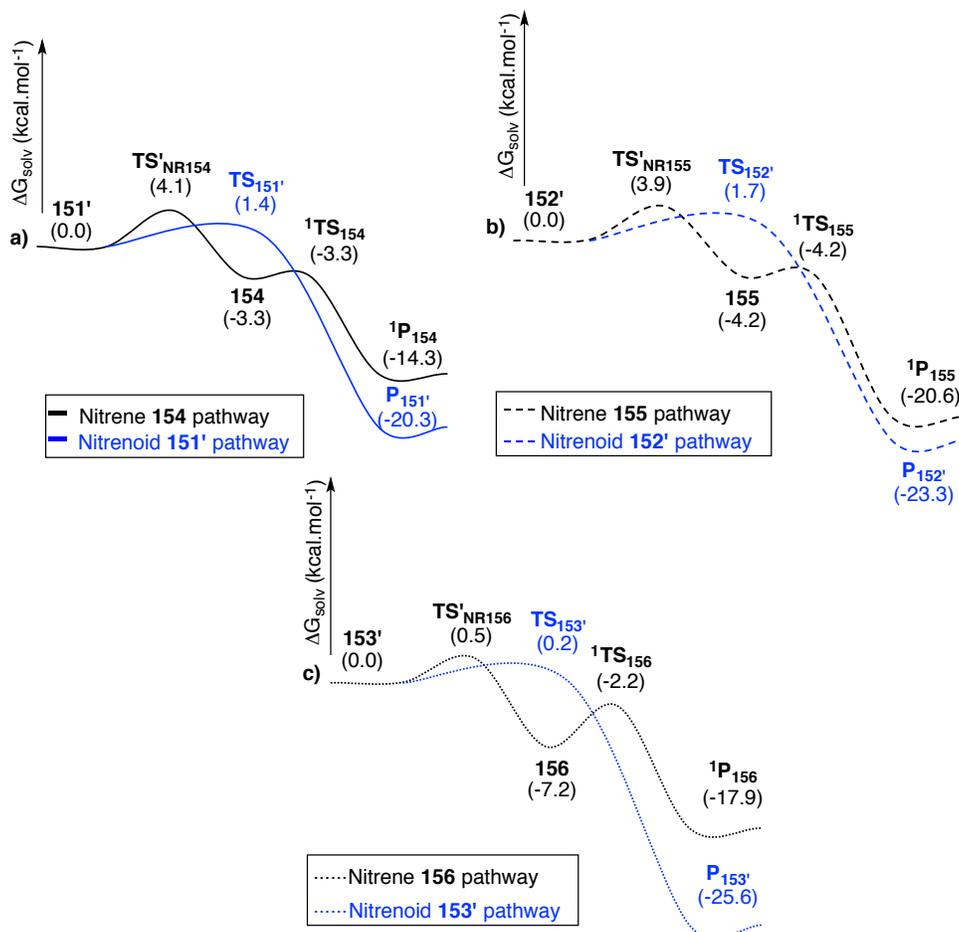


Figure 98. Free energy profiles for the rhodium nitrene vs. nitrenoid sulfimidation of thioanisole starting from **151'**-**153'** at the PBE-D3/BS8⁶ in (CH₂Cl₂) level of theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal.mol⁻¹) are provided)

we have an overall span energy, for the nitrenoid catalytic pathway starting from **151'**, **152'** and **153'** of only 1.4 kcal.mol⁻¹, 1.7 kcal.mol⁻¹ and 0.2 kcal.mol⁻¹ (**Equation 155.a**) vs. a span energy of 4.1 kcal.mol⁻¹, 3.9 kcal.mol⁻¹ (**Equation 155.b**) and 5.0 kcal.mol⁻¹ (**Equation 155.c**) for the singlet nitrene catalytic pathway under the same conditions respectively.

The bis-pyridinium salt **150** is thus responsible for diverging the mechanism from the singlet rhodium pathway to the rhodium nitrenoid pathway and in the presence of DMAP afforded

an efficient rhodium-catalyzed sulfimidation with a computed span energy of 0.2 kcal•mol⁻¹ (Scheme 71 and Figure 99).

Schéma 71. Rhodium-catalyzed sulfimidation with *N*-mesyloxycarbamate **57** in the presence of bis-DMAPCH₂Cl₂ (**150**).

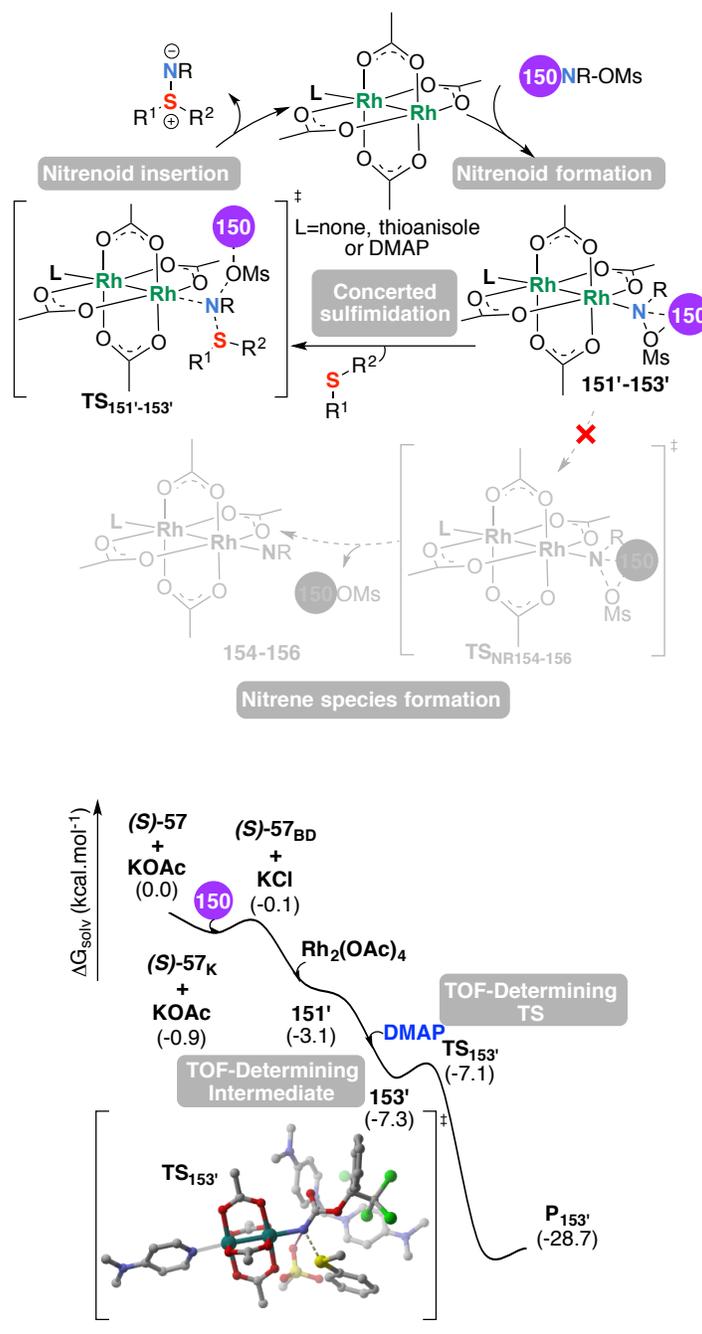


Figure 99. Calculated free energy profile for the sulfimidation of thioanisole in presence of DMAP and bis-DMAPCH₂Cl₂ **150** at the PBE-D3/BS8⁶ (CH₂Cl₂) level of

theory (the relative free energies (ΔG_{solv} , kcal•mol⁻¹) are provided). Hydrogen atoms were omitted for better clarity. (oxygen atom: red; nitrogen atom: blue; sulfur atom: yellow).

9.5 Conclusions

Herein, we report the first detailed DFT mechanistic study of the rhodium-catalyzed sulfimination reaction. Various hypotheses were examined ranging from the generally presumed metal nitrene insertion to the thioether, under two different spin states *i.e.* closed shell singlet and open shell triplet, to the possible insertion of the sulfide into the nitrenoid complex. In the absence of bis-DMAPCH₂Cl₂ (**150**), a predominant electrophilic singlet rhodium nitrene species insertion sulfimination was observed. The combination of the two additives (**150** and DMAP) favoured the rhodium nitrenoid imidation pathway over an electrophilic nitrene species transfer to thioether. This is due the combination of a more reactive rhodium nitrenoid, in which the cation (**150**⁺) is less associative, and a more difficult nitrene species formation by a stabilizing apical ligand DMAP. These results are in agreement with the experimental observation, as in the presence of bis-DMAP-CH₂Cl₂ the diastereoselectivity of the rhodium-catalyzed sulfimination was drastically impacted by the sulfonyl group on the *N*-sulfonyloxycarbamates, indicating a change in the operative mechanism.⁴² This study supports the general assumed electrophilic nitrene species insertion into thioether as a very plausible mechanistic pathway, however, it is not always the predominant pathway.

9.6 Bibliography

1. Vanacore, R.; Ham, A. J.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; Sharpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230-4.
2. Bizet, V.; Hendriks, C. M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3378-90.
3. Bolm, C.; Chen, X.; Buschmann, H. *Synlett* **2012**, *23*, 2808-10.
4. Weiss, S. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 740-1.
5. Farwell, C. C.; McIntosh, J. A.; Hyster, T. K.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766-71.
6. Armstrong, A.; Challinor, L.; Moir, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5369-72.
7. Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153*, 343-4.
8. Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109-1112.

9. Gilchrist, T. L.; Moody, C. J. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 409-35.
10. Bizet, V.; Buglioni, L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639-42.
11. Liu, Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10494-501.
12. Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8661-5.
13. Marzinzik, A. L.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 594-6.
14. Mancheño, O. G.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Adv. Syn. Catal.* **2010**, *352*, 309-16.
15. Lai, C.; Mathieu, G.; Gabrielli Tabarez, L. P.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9423-6.
16. Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1999**, *38*, 1288-9.
17. Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 3773-84.
18. Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5473-6.
19. Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117-29.
20. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512-8.
21. Miyake, Y.; Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2373-6.
22. Nishikori, H.; Ohta, C.; Oberlin, E.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13937-46.
23. Nishikori, H.; Katsuki, T. *Appl. Catal. A* **2000**, *194-195*, 475-7.
24. Ohta, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (23), 3885-8.
25. Bach, T.; Korber, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5015-6.
26. Takada, H.; Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 931-2.
27. Goure, E.; Avenier, F.; Dubourdeaux, P.; Seneque, O.; Albrieux, F.; Lebrun, C.; Clemancey, M.; Maldivi, P.; Latour, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1580-4.
28. Murakami, M.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7071-4.
29. Fujita, H.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1092-3.
30. Murakami, M.; Uchida, T.; Saito, B.; Katsuki, T. *Chirality* **2003**, *15*, 116-23.
31. Bizet, V.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2854-60.
32. Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, 1305-7.
33. Cho, G. Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4983-5.
34. Mancheño, O. G. a.; Dallimore, J.; Plant, A.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2429-32.
35. Comba, P.; Lang, C.; Lopez de Laorden, C.; Muruganantham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-28.
36. Chang, J. W.; Ton, T. M.; Chan, P. W. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331-57.
37. Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-9.
38. Dauban, P.; Dodd, R. H. *synlett* **2003**, 1571-86.
39. Fiori, W. K.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349-52.
40. Ramirez, T. A.; Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931-42.
41. Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911-22.
42. Lebel, H.; Piras, H.; Bartholomeus, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7300-4.
43. Lebel, H.; Piras, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3572-85.
44. Bacci, J. P.; Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4955-8.
45. Kumar, S.; Faponle, A. S.; Barman, P.; Vardhaman, A. K.; Sastri, C. V.; Kumar, D.; de Visser, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17102-15.

46. (a) Moreau, Y.; Chen, H.; Derat, E.; Hirao, H.; Bolm, C.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 10288-99; (b) Lin, X.; Zhao, C.; Che, C. M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1101-8; (c) Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-12; (d) Wiese, S.; Badiei, Y. M.; Gephart, R. T.; Mossin, S.; Varonka, M. S.; Melzer, M. M.; Meyer, K.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 8850-5; (e) Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; De Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-73; (f) Musaev, D. G.; Blakey, S. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 4950-61; (g) Zhang, X.; Ke, Z.; DeYonker, N. J.; Xu, H.; Li, Z. F.; Xu, X.; Zhang, X.; Su, C. Y.; Phillips, D. L.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12460-8; (h) Manca, G.; Gallo, E.; Intrieri, D.; Mealli, C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 823-32; (i) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-81; (j) Zhang, X.; Xu, H.; Zhao, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9799-811; (k) Hou, K.; Hrovat, D. A.; Bao, X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15414-7; (l) Xu, H.; Zhang, X.; Ke, Z.; Zhao, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 29045-53; (m) Dolan, N. S.; Scamp, R. J.; Yang, T.; Berry, J. F.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14658-67; (n) Varela-Alvarez, A.; Yang, T.; Jennings, H.; Kornecki, K. P.; Macmillan, S. N.; Lancaster, K. M.; Mack, J. B.; Du Bois, J.; Berry, J. F.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2327-41.
47. (a) Brandt, P.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 8013-20; (b) Comba, P.; Haaf, C.; Lienke, A.; Muruganantham, A.; Wadepohl, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10880-7; (c) Suarez, A. I.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697-705; (d) Maestre, L.; Sameera, W. M.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-48; (e) Jat, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q. L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. *Science* **2014**, *343*, 61-5; (f) Patra, R.; Coin, G.; Castro, L.; Dubourdeaux, P.; Clémancey, M.; Pécaut, J.; Lebrun, C.; Maldivi, P.; Latour, J.-M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4388-400; (g) Varela-Álvarez, A.; Haines, B. E.; Musaev, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 183-92.
48. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-8.
49. Azek, E.; Khalifa, M.; Bartholomeus, J.; Ernzerhof, M.; Lebel, H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 718-29.
50. Azek, E.; Spitz, C.; Ernzerhof, M.; Lebel, H. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *362*, 384-97.
51. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-19.
52. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-65.
53. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-96.
54. Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370-83.
55. Rudine, A. B.; Walter, M. G.; Wamser, C. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4292-5.
56. (a) Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6032-41; (b) Kozuch, S.; Lee, S. E.; Shaik, S. *Organometallics* **2009**, *28*, 1303-8; (c) Kozuch, S.; Martin, J. M. *Chem. Phys. Chem.* **2011**, *12*, 1413-8; (d) Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-10; (e) Kozuch, S. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 795-815.

CHAPITRE 10

Conclusions et perspectives

L'objectif de l'ensemble de travaux reportés dans cette thèse est la mise à profit de l'avancement des méthodes computationnelles pour une meilleure compréhension des aspects mécanistiques des réactions d'amination catalytiques. Ces réactions présentent une alternative directe et efficace pour la synthèse des amines, des aziridines et des sulfilimines possédant diverses applications médicale et industrielle. Notre groupe de recherche a réussi à développer des méthodologies d'amination de liens C-H, d'alcènes et de thioéther catalysées par les dimères de rhodium tétrakis-acétate dans lesquelles la source d'azote sont les *N*-sulfonyloxycarbamates. Ces dernières se sont révélées être des précurseurs de nitrènes stables à l'air, pratiques à manipuler dont le seul produit secondaire est un sel facile à éliminer par une simple filtration. Malgré que, les réactions d'amination catalysées par les dimères de rhodium soient bien développées au niveau expérimental, nous n'avons pas une connaissance approfondie du mécanisme dictant ces transformations. De plus, l'isolement ou l'identification de l'intermédiaire commun responsable de l'amination, le nitrène de rhodium, n'a pu être réalisé. Pour remédier à ce problème, le recours à la chimie théorique s'est avéré une solution intéressante afin d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme des réactions d'amination catalysées par les dimères de rhodium à partir des *N*-métyloxycarbamates.

Au début, afin de correctement décrire les systèmes réactionnels à étudier, une stratégie reposant sur l'échelle de Jacob de Perdew nous a amené au choix d'une fonctionnelle GGA d'un large spectre de fonctionnelles de la densité. Le succès du modèle PBE-D3/BSX//PBE/BS1, dans notre cas, provient de la fonctionnelle d'échange-corrélation PBE dont le trou d'échange contient également de la corrélation statique nécessaire pour décrire des systèmes contenant des métaux de transition dont la corrélation est forte. La base de calcul avec des fonctions *f* pour les atomes de rhodium et un pseudopotentiel implicite se montre plus efficace que l'utilisation des effets relativistes scalaires plus coûteux. Ce modèle

théorique est également fiable et efficace pour le calcul d'énergies avec une MAE de 1,1 kcal•mol⁻¹ ainsi que pour décrire la réactivité et les propriétés physicochimiques des nitrènes de rhodium.

L'application préliminaire du modèle computationnel dans des études réactionnelles, nous a indiqué qu'une simplification exagérée du système réactionnel réel peut induire une divergence de la réalité. Conscients de cette observation, nous avons, alors, utilisé le dimère de rhodium acétate **1** et les *N*-métyloxy-carbamates dérivés des cyclohexanes substitués, pour étudier les diastéréosélectivités des réactions d'amination intramoléculaire de liens C-H dans lesquelles les conformations des nitrènes de rhodium s'avèrent responsables de la stéréosélectivité observée.

Une étude computationnelle de l'amination de liens C-H catalysée avec le dimère de rhodium **1** à partir des *N*-métyloxy-carbamates a été présentée. Nous avons déterminé que la coordination de l'anion du *N*-métyloxy-carbamate sur le catalyseur **1** se fait *via* la chélation de la fonction carbonyle du substrat au catalyseur suivie de la formation du complexe nitrénoïde de rhodium, identifié comme étant l'état intermédiaire déterminant de la TOF.

En effet, le potassium (de la base KOAc) joue un rôle crucial en tant que cation coordinateur qui rassemble le groupement partant (OMs) et le fragment nitrène donnant naissance à un complexe nitrénoïde stable. Le sel métylate de potassium est éliminé du complexe nitrénoïde à travers un état de transition tardif dont la barrière est accessible à température ambiante.

Après la perte du sel, les deux états de spin des espèces de nitrène (singulet et triplet) sont tous deux capables d'effectuer l'insertion dans les liens C-H par deux voies réactionnelles compétitives. Une insertion concertée à travers des espèces nitrènes de rhodium singulet a été calculée avec une barrière d'activation plus petite, plutôt qu'une abstraction d'hydrogène des espèces nitrènes triplet, donnant le produit aminé et libérant le catalyseur avec un petit effet cinétique isotopique. En se basant sur les KIE calculés et mesurés, nous étions capables d'identifier l'insertion dans les liens C-H comme l'étape cinétiquement déterminante.

Basée sur le modèle d'énergie apparente, le catalyseur **1** se révèle plus efficace pour l'amination C-H intramoléculaire plutôt que son analogue intermoléculaire. De plus, en se basant sur l'étude DFT, nous avons réfuté le clivage homolytique de la liaison [M]-N et de

l'amination α -C–H intramoléculaire comme voies responsables de la formation des sous-produits cétones et carbamates primaires. Nous avons déterminé qu'il s'agit plutôt d'une réaction intermoléculaire compétitive des espèces nitrènes de rhodium singulet avec une source d'hydrure (soit l'anion *N*-sulfonyloxycarbamate ou le solvant acétate d'éthyle) produisant le carbamate primaire avec ou sans le sous-produit carbonyle correspondant. Ainsi, afin de minimiser la formation de ces produits indésirables, nous pouvons envisager le contrôle des conditions réactionnels tel que d'utiliser des conditions de réaction plus diluées ou changer le solvant. Étant donné que les cétones avaient également été identifiées comme des sous-produits dans d'autres insertions de C–H catalysées par des complexes rhodium avec les iminoiodinanes, la voie identifiée peut également être opérationnelle dans ces systèmes dans lesquels l'iminoiodinane pourrait jouer le rôle de la source d'hydrure. Nous avons, également, établi que l'iode peut, dans le cas de certains substrats, entraver fortement la nature électrophile de l'azote des espèces nitrènes de rhodium à cause d'une coordination intramoléculaire entre l'azote et l'iode.

L'étude computationnelle exhaustive du mécanisme de l'aziridination de styrènes catalysée par un dimère de rhodium en présence du (*R*)-Ph-TrocNHOMs ((*R*)-**57**) a mis en évidence l'importance des processus de double-réactivité dans la chimie des nitrènes de rhodium. Ces dernières demeurent les agents d'amination lors de l'aziridination. En effet, la réaction pourrait débiter avec une formation du premier lien C–N soit *via* un E.T singulet ou triplet en convergeant, de toute façon, vers un intermédiaire biradicalaire triplet. Ce dernier peut évoluer vers l'aziridine selon deux voies compétitives ; soit une recombinaison radicalaire triplet ou une recombinaison singulet suite à un intercroisement intersystème de spin. La deuxième voie se révèle la voie prédominante à l'exception de l'aziridination du *m*-Bromostyrène pour lequel un de ces deux conformères réagit *via* un mécanisme radicalaire sans MECP. Divers résultats expérimentaux peuvent maintenant être expliqués avec les voies élucidées *via* l'étude DFT.

Par exemple, le nouveau paradigme est pertinent pour rationaliser les résultats obtenus par Müller et *al.*: Une aziridination stéréospécifique catalysée par un complexe de rhodium a été observée avec des alcènes dont les substituants sont des groupements alkyle et alkyl-aryle, mais pas avec le stilbène. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse d'une voie radicalaire avec

ce dernier, alors qu'un croisement intersystème de spin pourrait être opérationnel pour les autres substrats. Nos calculs ont été effectués non seulement avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**1**), mais aussi avec le $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$ (**59**) chiral et plus volumineux. Des modèles d'états de transition ont été fournis pour tenir compte des diastéréosélectivités observées. Une voie radicalaire a été postulée pour expliquer la baisse des *dr* dans le cas des substrats *mé*ta-substitués. L'étude présentée donne un aperçu du développement ultérieur de catalyseurs pour améliorer la réactivité et la sélectivité des réactions d'aziridination catalytiques.

Enfin, nous avons effectué la première étude mécanistique détaillée sur la réaction de sulfimidation catalytique. Différentes hypothèses ont été examinées, allant de l'insertion des nitrène de rhodium sur le thioéther, soit à l'état singulet ou triplet, jusqu'à une substitution possible du groupement partant (mésoxy) par le thioanisole sur le complexe nitrénoïde de rhodium. En absence de l'additif bis-DMAP CH_2Cl_2 la sulfimidation se fait *via* une insertion de thioéthers dans les espèces nitrènes de rhodium électrophiles. Cette voie pourrait être extrapolée désormais pour l'imidation catalytique des thioéthers en présence d'autres sources d'azote électrophile (azoture, imidoiodinane etc..) pourvue que le catalyseur soit un dimère de rhodium.

L'ajout d'une base de Lewis telle que le DMAP à la réaction, stabilise à la fois les complexes nitrénoïdes et les nitrènes de rhodium, ce qui se traduit expérimentalement en une réaction moins efficace. L'addition du bis-DMAP CH_2Cl_2 , dévie la voie d'imidation de thioéthers d'un transfert d'espèces nitrènes de rhodium électrophile vers une réaction d'addition/élimination sur les complexes nitrénoïdes de rhodium, désormais plus réactifs. Cette divergence mécanistique est due à la combinaison d'un complexe nitrénoïde de rhodium plus réactif, où le cation (bis-DMAP CH_2Cl)⁺ est moins associatif, associée à la formation plus difficile des espèces nitrènes *vs.* la réaction de sulfimidation. Ce résultat concorde avec les observations expérimentales; en effet, en présence de ces additifs, la diastéréosélectivité de la sulfimidation catalysée par le rhodium dépend de la nature du groupe sulfonyle sur le *N*-sulfonyloxycarbamate.

Une perspective pour la réaction d'amination de liens C-H serait l'étude exhaustive de catalyseur, moins dispendieux que les dimères de rhodium, mais tout aussi performants que ces derniers. Cette perspective pourrait être extrapolée aux deux autres réactions étudiées durant cette thèse (aziridination et sulfimidation). Étant donné que les mécanismes opérationnels de ces réactions sont désormais connus, une étude computationnelle en amont de l'optimisation d'une méthodologie de synthèse spécifique à l'une de ces trois réactions pourrait être faite afin d'identifier un ou des catalyseur(s) moins coûteux, mais tout aussi efficace(s) que les dimères de rhodium.

Pour la réaction d'aziridination, nous avons conclu que la symétrie C_4 assurée par les ligands des dimères de rhodium chiraux est cruciale pour une bonne diastéréosélectivité. Ainsi, une analyse structure/efficacité pourrait être menée pour identifier d'autres ligands susceptibles d'offrir de meilleures sélectivités. Nous pourrions, à titre d'exemple, proposer le ligand **157** dérivé de la sérine **158** dans lequel le groupement hydroxyle assurerait le maintien de la symétrie C_4 du catalyseur *via* un réseau de ponts Hydrogène (**Figure 100**).

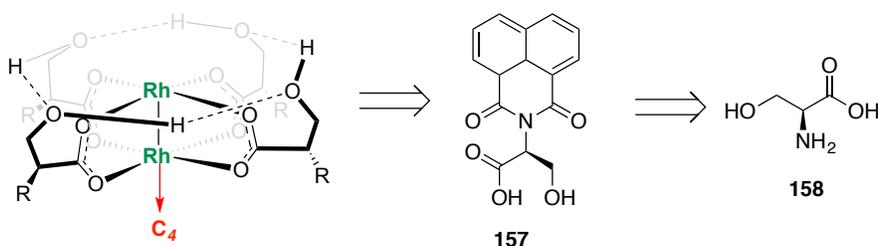


Figure 100. Structures de la sérine **158**, du ligand chiral dérivé de la sérine **157** et la conformation C_4 proposée du dimère de rhodium chiral chélaté au ligand **157**

L'étape suivante de l'étude computationnelle de la réaction de sulfimidation est de trouver un modèle computationnel fiable pour étudier les dimères de rhodium $Rh^{II}-Rh^{III}$. Une fois fait, la détermination du mécanisme opérationnel en présence des nitrènes de rhodium oxydés devrait être mis au point. Ainsi, il serait possible de rationaliser la divergence des diastéréosélectivités observée en présence et en absence des additifs DMAP et bis-DMAP CH_2Cl_2 . Actuellement, notre groupe travaille sur la sulfimidation stéréosélective des sulfides en présence de catalyseurs à base de fer. Une étude mécanistique computationnelle

comparative entre les deux réactions de sulfimidation catalysées au fer vs. rhodium permettrait d'établir ou réfuter un schéma mécanistique général de l'imidation catalytique des thioéthers *via* le transfert des espèces nitrènes métalliques.

Au final, cette dissertation avait pour objet la mise au point d'un modèle computationnel fiable pour étudier différentes réactions d'amination, en présence des dimères de rhodium, afin d'avoir une meilleure compréhension mécanistique de ces dernières. L'étape logique suivante est de passer de la rationalisation des mécanismes et des sélectivités à la prédiction de la faisabilité et des performances de ces réactions d'amination en présence d'autres types de catalyseurs.

Annexe 1 Computational section

Computational section of chapter 3

The Gaussian software package¹ was used for all calculations reported in this dissertation. Reaction and activation energies were calculated using Kohn-Sham density functional theory

(DFT) with the indicated approximation for the exchange-correlation energy or Hartree Fock method. Geometry optimization, harmonic vibrational frequency calculations, intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations, Kohn-Sham orbital analysis, and Mulliken spin-density analysis were carried out in the gas phase with the 6-31G(d) basis set for H, C, N, O, S, Cl, and the 1997 Stuttgart relativistic small-core potential (Stuttgart RSC 1997 ECP)² for Rh, augmented with a 4*f* function ($\zeta f(\text{Rh})=1.350$) or LANL2DZ were used.³

These composite basis set were denoted as BS1 and BS2 respectively. Heavy-atom basis set definitions and corresponding pseudopotential parameters were obtained from the EMSL basis set exchange library. Free energies are reported in kcal•mol⁻¹ and were calculated at 1 atm and 298.15 K. The charge analysis has been performed by the natural bond orbital method5 at PBE/BS1 level of theory using natural bond orbital (NBO)⁴ program under Gaussian program package. Explicit relativistic effects treatments were performed using LANL2DZ basis set augmented with *d* and *f* functions for Rh. The Energetics of the reported kinetic of RhCl(Pi-Pr₃)₂ alkyne **62** isomeration to complex **63** were performed by PBE/BS1 then improved by performing single-point energy calculations at the PBE level of theory in conjunction with the 6-311++G(d,p) set for C, H, P, O, Cl and the same basis set as in BS1 for Rh atom (denoted as BS3). Free energies are reported in kcal.mol⁻¹ and were calculated at 1 atm and 298.15 K. Solvent effects in hexane included by means of the PCM method.⁵ In these calculations, the free energy of solvation was computed as $G_{\text{solv}} = E_{\text{solv}} + \Delta G_{\text{corr_gas}}$. E_{solv} refers to the solvation single point energy and $\Delta G_{\text{corr_gas}}$ refers to the thermal correction to the free energy of the solute in the gas phase.

According to the calculated energy Hessians, the stationary points, minima or transition states, are defined by having 0 and 1 imaginary frequency, respectively. Graphical analysis of the imaginary vibrational normal modes as well as the performed IRC calculations confirmed the nature of the located transition states.

Cartesian coordinates, total energies (a.u), vibrational zero-point energies (a.u) and free energies (a.u, at 298.15 K, and 1 atm) for the stationary rhodium nitrene species, amination TS are provided. The order of the stationary point is based on the number of imaginary frequencies.

Note of caution: In the case of a calculation ran with different computational models, the cartesian coordinates of the inputs are furnished. Whereas the highlights of the output along with the optimized geometry are presented in the case of the structures obtained exclusively by PBE/BS1 model. In the sake of concision, the output of structures that have been already reported in Supplementary Information of one of the articles in chapters 5, 7 and 9 will not be included and their references will be furnished were applicable.

Table 18. Split energy of singlet and triplet states of the simplest rhodium nitrene species **58** calculated by different functionals

Entry	Functionnal/BS1	$E_{\text{singlet}} \text{ (u.a)}$	$E_{\text{triplet}} \text{ (u.a)}$
1	LDA	-1026.851159	-1026.848318
2	PBE	-1032.420916	-1032.422926
3	TPSS	-1033.279052	-1033.286821
4	M06	-1032.74745	-1033.759049
5	B3LYP	-1033.226088	-1033.243309
6	PBE0	-1032.262243	-1032.283408

Table 19. Split energy of singlet and triplet states of the simplest rhodium nitrene species **58** calculated on the level PBE/BS2

Functionnal/BS2	$E_{\text{singlet}} \text{ (u.a)}$	$E_{\text{triplet}} \text{ (u.a)}$
PBE	-1030.246805	-1030.243095

Table 20. Split energy of singlet and triplet states of the simplest rhodium nitrene species **58** calculated on different level of theory including relativistic effect within pseudopotential or by using DKH integrals

Entry	Functionnal/DKH	$E_{\text{singlet}} \text{ (u.a)}$	$E_{\text{triplet}} \text{ (u.a)}$
1	PBE	-2621.702005	-2621.703241
2	PBE0	-2621.042344	-2621.061587
3	B3PW91	-2621.887758	-2621.905134
4	B3LYP	-2621.412772	-2621.429339

BDE energies were calculated in the PBE/BS1 level of theory according to the general reaction equation



Where the A-B bond is broken. BDE correspond to the reaction enthalpy change at 298 K as in Hess law

$$BDE_{(A-B)} = \Delta H_f(A) + \Delta H_f(B) - \Delta H_f(AB). \quad (157)$$

Table 21. BDE of key bonds in this thesis calculated on the level of PBE/BS1

Entry	Molecule/Atom	H (u.a)
1	NH₂	-55.784277
2	CH₃	-39.722749
3	CH₃NH₂	-95.628856
4	H	-0.497452
5	CH₄	-40.412488
6	Rh	-110.462850
7	Rh₂	-221.035099
8	S	-397.938744
9	N	-54.528956
10	S-N	-452.660777

Table 22. Calculated redox potential of **65** on the level of PBE/BS1^{6,7}

65	ΔG_{II} (eV)	$\Delta \Delta G_{solv}$ (eV) ^a	E°_{or} ^b (V)	$E^{calc}_{1/2}$ (V) ^c
	6.230	-0.566	1.226	0.764

^a solvent is water

^b reference electrode is H₂/H⁺ with a $E^\circ_{H_2/H^+}=4,44$ V in reference 5

^c reference electrode is Fc/Fc⁺ with a $E^\circ_{Fc/Fc^+}=0,46$ V in reference 6

Cartesian coordinates, total energies (a.u), enthalpies, free energies, solvation free energies (a.u, at 298.15 K and 1 atm) and number of imaginary frequencies for the stationary structures

N-mesyloxycarbamate 57 (see *S.I*
10.1039/c8sc03153c)

Rh₂(O₂CH)₄ 43

Rh 0.000270 0.000019 1.183472
Rh -0.000125 -0.000074 1.183405
O 1.225510 -1.649916 1.109864
O 1.225008 -1.650036 -1.110245
O-1.225098 1.650010 1.110247
O-1.225395 1.649880 -1.109919
O-1.650052 -1.225055 1.110281
O-1.650495 -1.225010 -1.109791
O 1.650519 1.225068 1.109736
O 1.649654 1.225299 -1.110361
C 1.558163 -2.098962 -0.000226
H 2.203398 -2.968628 -0.000340
C-2.099193 -1.557976 0.000304
C -1.558435 2.098752 0.000174
H-2.203750 2.968375 0.000189
H-2.969003 -2.203063 0.000519
C 2.098969 1.558234 -0.000446
H 2.968580 2.203556 -0.000733

Rh₂(O₂CCH₃)₄ 1 (see *S.I*
10.1039/c8sc03153c)

Rh₂(O₂CH)₄NH 58

Rh 0.000000 0.000000 0.000000
Rh 0.000000 0.000000 2.315319
O 1.845810 0.000000 -0.361218
O 1.858866 -0.507712 2.196910
O -1.848480 0.002439 -0.350679
O -1.848376 0.541234 2.201338

O -0.025785 1.873549 -0.255410
O 0.533881 1.842185 2.303560
O 0.027116 -1.873250 -0.259909
O -0.486510 -1.855929 2.307538
C 2.527658 -0.313439 0.891264
C 0.317735 2.532679 1.012392
C -2.523625 0.337021 0.900642
C -0.285567 -2.539530 1.011149
H 0.425348 3.597182 1.000023
H 3.592223 -0.416999 0.861644
H -0.380521 -3.605221 0.997452
H -3.587332 0.449642 0.873397
N -0.003132 -0.011861 4.265281
H 0.742653 -0.453769 4.763800

Rh₂[(S)-nttl]₄ 59 (see *S.I*
10.1002/adsc.201901184)

Rh₂[(S)-pttl]₄ 60

Rh -1.963705 -0.191441 -2.417915
Rh -0.588755 -0.052143 -0.437431
O -0.251952 -0.578379 -3.486025
O 1.049654 -0.435327 -1.608116
O -3.610735 0.174029 -1.249356
O -2.307094 0.307634 0.628215
O -1.740267 1.809592 -2.691903
O -0.441753 1.950263 -0.827442
O -2.232215 -2.186180 -2.131583
O -0.910048 -2.067493 -0.279200
C 0.855864 -0.668839 -2.859176
C -1.053471 2.461968 -1.834922

C	-3.427927	0.355727	0.002216	H	-2.025610	5.280967	2.079526
C	-1.667895	-2.693563	-1.103808	H	-2.210431	4.530655	6.358890
C	-1.815089	-4.192156	-0.776704	H	-1.490291	5.946113	4.453510
C	2.144923	-1.059210	-3.617008	C	-1.072227	-4.995443	1.495383
C	-0.980612	3.997172	-1.902879	C	-2.838200	-3.460035	1.441576
C	-4.629137	0.614584	0.936924	C	-1.436691	-4.648482	2.900051
H	-0.801918	-4.605527	-0.951552	C	-2.481964	-3.710818	2.865614
H	2.810337	-0.177526	-3.522766	C	-0.879152	-5.070209	4.105655
C	0.653670	5.262064	-0.459976	C	-2.999284	-3.144107	4.030040
C	1.563448	3.815003	-2.063089	C	-1.403456	-4.516952	5.288955
C	2.140199	5.316505	-0.350402	H	-0.059290	-5.794249	4.122298
C	2.685301	4.443175	-1.305866	C	-2.441072	-3.566530	5.251285
C	2.952383	6.047552	0.515016	H	-3.785764	-2.383695	3.988321
C	4.062009	4.264067	-1.428802	H	-0.989710	-4.820940	6.255784
C	4.344617	5.880149	0.392707	H	-2.814684	-3.142643	6.188728
H	2.516506	6.721941	1.258115	C	4.139376	-1.901820	-2.328124
C	4.889998	5.001386	-0.561848	C	2.178975	-3.170529	-2.174604
H	4.474903	3.569154	-2.165689	C	4.373177	-3.010675	-1.359395
H	5.015983	6.437724	1.053536	C	3.189522	-3.759387	-1.252080
H	5.976210	4.883889	-0.624384	C	5.498061	-3.313070	-0.593259
C	-4.161988	1.480473	3.260594	C	3.075023	-4.828375	-0.364141
C	-3.542335	2.856253	1.473050	C	5.399646	-4.400680	0.295323
C	-3.478984	2.688024	3.811751	H	6.411049	-2.716216	-0.675996
C	-3.086558	3.501567	2.735974	C	4.207829	-5.140856	0.410845
C	-3.178863	3.031455	5.128747	H	2.133753	-5.375249	-0.251372
C	-2.363322	4.678384	2.928845	H	6.261084	-4.669649	0.915196
C	-2.464509	4.226287	5.338407	H	4.157434	-5.969152	1.124648
H	-3.482985	2.388569	5.960097	H	-4.670733	-0.288282	1.578293
C	-2.058836	5.031500	4.257374	H	-1.590763	4.327082	-1.037279

C	-1.570171	4.715274	-3.165749	H	-3.369539	-7.153877	-1.711684
C	-0.930474	4.251009	-4.488783	H	-1.735708	-6.887763	-1.034317
H	-1.092785	3.175985	-4.663232	C	-4.256824	-4.536199	-1.592457
H	-1.384165	4.809205	-5.327473	H	-4.336690	-3.516243	-1.999387
H	0.155442	4.437983	-4.506618	H	-4.895420	-5.202339	-2.200227
C	-1.326143	6.231650	-2.992208	H	-4.659174	-4.525039	-0.566473
H	-0.251730	6.480673	-3.032858	C	-2.292595	-5.088211	-3.088727
H	-1.826257	6.778762	-3.810137	H	-2.342518	-4.097165	-3.564685
H	-1.727820	6.603334	-2.033498	H	-1.246550	-5.439333	-3.138167
C	-3.097546	4.477748	-3.201026	H	-2.913691	-5.785785	-3.678003
H	-3.343671	3.419768	-3.376486	C	2.043609	-1.377156	-5.146004
H	-3.573992	4.787805	-2.254123	C	1.097208	-2.550382	-5.467229
H	-3.541482	5.075091	-4.016979	H	0.063529	-2.336788	-5.155728
C	-6.052536	0.784470	0.310654	H	1.101853	-2.732512	-6.557046
C	-7.039126	1.040861	1.472426	H	1.418282	-3.479674	-4.968692
H	-6.846869	2.010162	1.963901	C	1.580231	-0.099084	-5.880984
H	-8.071129	1.062918	1.081098	H	0.552732	0.182709	-5.604868
H	-6.979125	0.250832	2.241323	H	2.244303	0.755770	-5.658067
C	-6.448360	-0.542757	-0.375516	H	1.608959	-0.271107	-6.971378
H	-5.812360	-0.755934	-1.247926	C	3.464603	-1.730573	-5.640759
H	-6.369624	-1.395321	0.322327	H	3.449375	-1.861401	-6.736787
H	-7.496253	-0.479922	-0.718553	H	4.193018	-0.937878	-5.397328
C	-6.145751	1.948445	-0.694883	H	3.827166	-2.673584	-5.196689
H	-7.178479	2.012446	-1.082606	N	0.381014	4.400406	-1.549847
H	-5.901215	2.914920	-0.224651	N	2.821118	-2.086545	-2.816732
H	-5.464520	1.802716	-1.547359	N	-1.995385	-4.298088	0.674886
C	-2.805131	-5.051744	-1.630878	N	-4.230267	1.683964	1.858671
C	-2.765291	-6.490762	-1.068404	O	-0.166493	-5.713191	1.083904
H	-3.183817	-6.541055	-0.048521	O	-3.670460	-2.683346	0.979756

O -4.574324 0.486777 3.849658
O -3.364147 3.220477 0.312984
O 1.606207 2.958708 -2.940748
O -0.194267 5.820631 0.230044
O 1.013778 -3.510365 -2.364187
O 4.882078 -0.981124 -2.653976
N 0.390392 -0.055027 1.195409
C 1.616500 -0.588918 1.417987
O 1.805933 -1.812178 1.475593
O 2.570062 0.361697 1.715348
C 3.741619 -0.149380 2.380158
H 3.946188 -1.174250 2.022938
C 4.930389 0.720247 1.864446
C 3.542150 -0.157381 3.885161
C 4.101031 -1.191170 4.658213
C 2.770459 0.836469 4.515873

a-BDE (C-N)

CH₃NH₂

C 0.013880 0.013211 -0.012997
H -0.002112 -0.005781 1.087749
H 1.071497 -0.065457 -0.338747
H -0.512861 -0.890425 -0.356867
N -0.709857 1.201189 -0.484603
H -0.245260 2.055157 -0.168185
H -0.718373 1.235702 -1.506350

CH₃

C 0.000000 0.000000 0.000000
H 0.000000 1.088392 0.000000
H 0.633902 -0.633902 -0.633902

C 3.916002 -1.218032 6.046350
H 4.680625 -1.980227 4.167615
C 2.582964 0.804903 5.903958
H 2.304522 1.619925 3.912475
C 3.159453 -0.216797 6.672866
H 4.355785 -2.027856 6.637517
H 1.978386 1.580541 6.385226
H 3.010003 -0.239504 7.757447
Cl 5.072028 0.530404 0.083635
Cl 6.457880 0.122720 2.630489
Cl 4.714090 2.459583 2.267789

E(PBE) = -5738.65434675

No imaginary frequency

H(PBE) = -5737.404880

G(PBE) = -5737.634878

H 0.942575 -0.544196 -0.000000
H -0.942575 -0.544196 -0.000000
NH₂.
N 0.000000 -0.000000 0.145101
H 0.000000 0.808336 -0.507854
H -0.000000 -0.808336 -0.507854

b-BDE (C-H)

CH₄

C 0.000000 0.000000 0.000000
H 0.633902 0.633902 0.633902
H -0.633902 -0.633902 0.633902
H -0.633902 0.633902 -0.633902

H

H 0.000000 0.000000 0.000000

BDE (Rh-Rh)

Rh₂

Rh 0.000000 0.000000 -0.018786

Rh 0.000000 0.000000 2.218786

Rh

Rh 0.000000 0.000000 0.000000

***c*-BDE (S-N)**

Alcyne de Rhodium 62

Rh 0.114597 -0.112325 -0.167535

Cl 0.077152 0.515628 2.235448

P 2.327057 0.211629 -0.246396

P -0.156161 -2.506663 -0.021330

C -0.769560 0.449957 -1.910586

C -0.773283 1.447963 -1.039334

H -1.105928 2.483263 -0.923758

C -1.266962 0.062125 -3.221143

C -2.584433 0.415389 -3.611116

C -0.476231 -0.672895 -4.136546

C -3.087748 0.034648 -4.859215

H -3.207565 0.983094 -2.912181

C -0.976841 -1.031236 -5.394260

H 0.547701 -0.939696 -3.855388

C -2.287188 -0.687892 -5.759320

H -4.111564 0.309579 -5.135123

H -0.341248 -1.587680 -6.091692

H -2.682659 -0.980079 -6.737421

C 0.537792 -3.579566 1.392831

SN

S 0.000000 0.000000 0.462656

N 0.000000 0.000000 -1.057499

N

N 0.000000 0.000000 0.000000

S

S 0.000000 0.000000 0.000000

C 0.472161 -5.112783 1.269751

C -0.017931 -3.102152 2.748150

H 1.610821 -3.304810 1.377621

H 0.983793 -5.490363 0.369967

H 0.974604 -5.564799 2.146110

H -0.562654 -5.488490 1.257704

H 0.023231 -2.004402 2.848670

H -1.064662 -3.421593 2.889280

H 0.572610 -3.552269 3.567809

C 0.305825 -3.363602 -1.656614

C -0.449174 -4.630746 -2.095617

C 1.826591 -3.563534 -1.763475

H 0.028943 -2.564201 -2.369080

H -1.535085 -4.460987 -2.169508

H -0.100018 -4.925450 -3.103446

H -0.278146 -5.490238 -1.426907

H 2.372695 -2.628258 -1.558730

H 2.196499 -4.333018 -1.063213

H 2.095377 -3.893880 -2.783914

C -2.059567 -2.659089 0.003507

C	-2.711482	-1.537952	0.836852	H	2.711216	-1.990610	0.568333
C	-2.659175	-4.016717	0.412170	H	2.351265	-0.490318	2.595107
H	-2.307306	-2.470823	-1.061183	H	3.653242	-1.707923	2.772293
H	-2.423855	-0.530370	0.491768	H	4.076488	-0.007377	2.478902
H	-3.812397	-1.618067	0.761402	H	4.779636	-2.031239	-0.693357
H	-2.432329	-1.599708	1.901007	H	5.451814	-0.630504	0.185117
H	-2.237783	-4.869450	-0.139615	H	5.192741	-2.173192	1.024356
H	-2.523018	-4.205814	1.490076	C	2.868918	0.291409	-2.086250
H	-3.748942	-4.001482	0.222847	C	4.352096	0.089674	-2.458818
C	2.823302	1.842866	0.591446	C	2.361579	1.588610	-2.744533
C	1.866780	3.018984	0.347173	H	2.293403	-0.549143	-2.515843
C	4.289876	2.245864	0.351537	H	4.697890	-0.941650	-2.309023
H	2.698617	1.572669	1.654382	H	4.470388	0.319780	-3.533855
H	0.841850	2.739513	0.630642	H	5.025989	0.762798	-1.906482
H	2.183916	3.865337	0.984303	H	1.318679	1.819745	-2.482889
H	1.871896	3.367557	-0.698145	H	2.994212	2.449108	-2.468419
H	5.005370	1.436619	0.572051	H	2.417701	1.478567	-3.842674
H	4.460897	2.585249	-0.684004	E(PBE)=-2271.189092			
H	4.539650	3.094033	1.015074	No imaginary frequency			
C	3.347394	-1.103523	0.717598	H(PBE)=-2270.473412			
C	3.345351	-0.796206	2.227592	G(PBE)=-2270.58662			
C	4.768147	-1.490604	0.265003	G _{solv} =-2271.048753			

Hydrure de Rhodium 63

Rh	-0.082079	-0.341694	-0.095761	C	-3.819916	-0.817291	-0.835588
Cl	-0.025208	-0.443957	-2.570312	C	-5.222888	-1.286134	-0.412244
P	-0.018423	1.895145	0.038959	C	-3.501651	-1.246809	-2.280754
P	-2.345189	-1.180165	0.302895	H	-3.827282	0.291030	-0.822158
C	1.854765	-0.494790	0.011835	H	-5.549311	-0.849022	0.545145

H	-5.950721	-0.968053	-1.182195	H	-0.326318	-4.335287	-0.434545
H	-5.291620	-2.382934	-0.333135	H	-0.805090	-3.059261	-1.605233
H	-2.486590	-0.948428	-2.593035	H	-3.926141	-3.937062	0.566590
H	-3.587080	-2.339943	-2.401658	H	-3.321340	-3.963162	-1.112062
H	-4.232970	-0.784510	-2.968997	H	-2.638378	-5.071979	0.095008
C	-2.927529	-0.954527	2.103772	C	1.102820	2.684243	-1.270205
C	-3.888650	-2.010961	2.677889	C	2.605316	2.513637	-0.997648
C	-3.437003	0.467211	2.387754	C	0.804207	4.161797	-1.600047
H	-1.960782	-1.067206	2.632673	H	0.846260	2.058740	-2.146773
H	-3.494892	-3.035051	2.580503	H	2.872712	1.465366	-0.804209
H	-4.028943	-1.819356	3.757960	H	3.162639	2.852997	-1.889516
H	-4.884173	-1.982188	2.208200	H	2.942047	3.130822	-0.146260
H	-2.661447	1.222969	2.183667	H	-0.248901	4.361901	-1.842923
H	-4.331479	0.720431	1.791300	H	1.106613	4.841125	-0.787121
H	-3.716716	0.560806	3.452938	H	1.399598	4.435358	-2.490063
C	-1.918440	-3.039474	0.304676	C	-1.787664	2.513535	-0.318308
C	-0.654333	-3.283516	-0.537513	C	-2.166706	2.381841	-1.805440
C	-3.022898	-4.045719	-0.054388	C	-2.213779	3.876226	0.257299
H	-1.638850	-3.199779	1.364915	H	-2.365053	1.745581	0.224175
H	0.206672	-2.664851	-0.193384	H	-1.825289	1.427372	-2.2398
H	-3.266825	2.441303	-1.901283	H	-1.748220	3.197756	-2.416801
H	-2.083052	3.936508	1.350052	H	0.796076	4.384571	2.867976
H	-1.679588	4.722261	-0.204457	H	1.744399	4.258649	1.372747
H	-3.290248	4.018729	0.048287	H	1.295130	0.697684	2.541411
C	0.413068	2.560349	1.763229	H	2.490150	1.867982	1.952848
C	0.751473	4.064750	1.811030	H	1.646558	2.173078	3.498175
C	1.525031	1.770614	2.475525	C	3.047429	-0.825405	0.134247
H	-0.531848	2.391163	2.319566	C	4.413777	-1.224085	0.197027
H	0.019536	4.705463	1.299839	C	5.155320	-1.120917	1.403377

C 5.074826 -1.728754 -0.954600
C 6.500218 -1.501379 1.451253
H 4.654416 -0.737264 2.297979
C 6.418770 -2.109916 -0.896567
H 4.509336 -1.811361 -1.887830
C 7.139307 -1.997878 0.303778
H 7.054956 -1.412253 2.391780
H 6.910047 -2.496810 -1.796043

H 8.192157 -2.296181 0.344735
H -0.043081 -0.388817 1.471526
E(PBE)=-2271.189225
No imaginary frequency
H(PBE)=-2270.469288
G(PBE)=-2270.586636
G_{solv}= -2271.046531

TS₆₂₋₆₃

Rh 0.029341 -0.090884 0.149939
Cl 0.110398 0.278674 2.651523
P 2.298137 -0.253995 0.005572
P -0.640460 -2.152204 -0.525157
C -1.113132 0.977881 -1.152509
C -1.558074 1.640486 -0.124246
H -1.173176 1.591129 0.872181
C -1.562397 0.921874 -2.552496
C -2.893345 1.294055 -2.870059
C -0.719204 0.517169 -3.610246
C -3.358661 1.245917 -4.188084
H -3.545893 1.625590 -2.056376
C -1.183191 0.479658 -4.932519
H 0.318019 0.255676 -3.387112
C -2.506525 0.836639 -5.227247
H -4.392115 1.534880 -4.407805
H -0.505153 0.173757 -5.736774
H -2.870861 0.802537 -6.259209
C -0.193419 -3.576799 0.650872
C -0.532308 -5.011968 0.198643

C -0.756939 -3.318831 2.060652
H 0.907851 -3.494485 0.707998
H -0.150275 -5.261603 -0.802587
H -0.073290 -5.721890 0.911828
H -1.615933 -5.203113 0.204087
H -0.546312 -2.298332 2.423229
H -1.850124 -3.468894 2.083965
H -0.310545 -4.038335 2.771386
C -0.152525 -2.723116 -2.282698
C -1.155821 -3.551069 -3.103913
C 1.240668 -3.378452 -2.322879
H -0.073291 -1.746182 -2.791235
H -2.126936 -3.042647 -3.210230
H -0.748204 -3.688095 -4.123241
H -1.326568 -4.556336 -2.683642
H 1.987636 -2.826057 -1.732460
H 1.224885 -4.415636 -1.950620
H 1.602908 -3.412233 -3.366836
C -2.541651 -2.008640 -0.517901
C -3.066882 -1.173943 0.690330

C -3.346869 -3.321038 -0.608485
 H -2.720613 -1.431961 -1.445205
 H -2.280982 -0.871266 1.402271
 H -3.550583 -0.245156 0.347376
 H -3.812020 -1.759599 1.257433
 H -3.032093 -3.992129 -1.419622
 H -3.300322 -3.879462 0.340410
 H -4.409241 -3.065763 -0.778899
 C 3.034822 1.232421 0.942787
 C 2.179693 2.511779 0.886405
 C 4.498272 1.573294 0.595737
 H 2.983443 0.862726 1.985114
 H 1.153452 2.331567 1.238069
 H 2.630708 3.264619 1.559006
 H 2.142412 2.948082 -0.124437
 H 5.173744 0.707046 0.597651
 H 4.578287 2.063865 -0.388567
 H 4.878805 2.293353 1.343555
 C 3.211780 -1.758934 0.756402
 C 2.696618 -2.019087 2.184482
 C 4.753569 -1.803572 0.789447
 H 2.865746 -2.585740 0.105550
 H 1.605392 -1.936287 2.272526
 H 3.018018 -3.024576 2.514418
 H 3.123304 -1.287761 2.892250
 H 5.241479 -1.573809 -0.167508
 H 5.151472 -1.119954 1.557496
 H 5.063914 -2.823599 1.083802
 C 2.780354 -0.100758 -1.836391

C 4.161172 -0.597876 -2.292539
 C 2.519337 1.327660 -2.350022
 H 2.020883 -0.756404 -2.300050
 H 4.314279 -1.668241 -2.080186
 H 4.242551 -0.467229 -3.387948
 H 4.985654 -0.027478 -1.833905
 H 1.537012 1.710247 -2.028295
 H 3.295593 2.031801 -2.009910
 H 2.539027 1.331101 -3.455567
 E(PBE) = -2271.15556036
 One imaginary frequency
 H(PBE)=-2270.442754
 G(PBE)=-2270.555124
G_{solv}=-2271.01462
Rh₂(OCCH₃)₄-(H₂O)₂ 65
 Rh 0.048077 0.049603 0.049804
 Rh 0.048038 0.049597 2.450243
 O 2.097120 0.079894 0.101695
 O 2.097089 0.079632 2.398691
 O -2.015032 0.016143 0.104185
 O -2.015026 0.016152 2.395757
 O 0.016962 2.098639 0.101402
 O 0.017281 2.098633 2.398399
 O 0.076182 -2.013540 0.104242
 O 0.076062 -2.013593 2.395815
 C 2.673660 0.099660 1.250193
 C 0.019847 2.675528 1.249912
 C -2.597488 0.016425 1.249973
 C 0.093763 -2.595758 1.250015

C 0.177566 -4.107553 1.250024
 H -0.295706 -4.520975 2.153060
 H -0.294975 -4.520979 0.346611
 H 1.239411 -4.411235 1.250469
 C 4.185217 0.188241 1.250237
 H 4.484308 1.251254 1.249679
 H 4.597829 -0.282020 2.155116
 H 4.597929 -0.282948 0.345884
 C 0.063253 4.189056 1.249887

N-mesyloxycarbamate 66 (see *S.I*
 10.1039/c8sc03153c)

N-mesyloxycarbamate 67 (see *S.I*
 10.1039/c8sc03153c)

E.T OH⁻ deprotonation 70

C 0.00000000 0.00000000 0.00000000
 O 0.00000000 0.00000000 1.22491825
 N0.93978655 0.00000000 -0.95347695
 H0.76497801 -0.86105012 -2.42266016
 O2.25275455 -0.02148263 -0.29501759
 S 3.20278210 1.20141936 -0.88792801
 C 3.14625123 0.90723748 -2.68337611
 H2.42345847 1.60511536 -3.11852125
 H4.16420725 1.09705405 -3.04660701
 H2.82482003 -0.12486556 -2.87739071
 O2.63213698 2.53104725 -0.62282630
 O4.54684703 0.85826073 -0.39215007
 O -1.25582797 -0.04979086 -0.74332957
 C -2.33808282 -0.51430474 0.01552254
 H-2.09591383 -0.40366125 1.09161107

C-3.51936227 0.46481466 -0.25649095
 Cl -4.03518593 0.41816392 -1.98548061
 Cl -4.95753833 0.03347608 0.77967925
 Cl -3.01792561 2.13949546 0.16046929
 C-2.64139899 -1.97580911 -0.30560102
 C -3.27311364 -2.81051352 0.63009815
 C-2.21001521 -2.52215237 -1.52659947
 C -3.50919472 -4.15807402 0.33879045
 H -3.57164946 -2.40525988 1.59959270
 C -2.44869199 -3.87000505 -1.81502939
 H -1.64483701 -1.90080338 -2.22574721
 C -3.10605400 -4.69050582 -0.89093043
 H -3.99863017 -4.79559765 1.08013216
 H -2.10499405 -4.28186472 -2.76785464
 H -3.28609290 -5.74472971 -1.11912670
 O 0.78831203 -1.56153650 -3.28996095
 H 0.95808115 -2.40104663 -2.83423164

N-mesyloxycarbamate 72 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

Rhodium nitrenes 78 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

E.T cis from 78 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

E.T trans from 78 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

Rhodium nitrenes 79 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

E.T cis from 79 (see *S.I*
 10.1039/c7ob00378a)

Rhodium nitrenes **80** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

E.T cis from **80** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

E.T trans from **80** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

Rhodium nitrenes **81** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

E.T cis from **81** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

E.T trans from **81** (see *S.I*
10.1039/c7ob00378a)

Bibliography

1. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, revision A.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009., M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W.

- Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016*. Gaussian 16, Revision B.01.
2. (a) Henglein, A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5457-71; (b) Steinbrenner, U.; Bergner, A.; Dolg, M.; Stoll, H. *Mol. Phys.* **1994**, *82*, 3-11; (c) Kaupp, M.; Schleyer, P. v. R.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 1360-6.
 3. Lam, W. H.; Lam, K. C.; Lin, Z.; Shimada, S.; Perutz, R. N.; Marder, T. B. *Dalton Trans.* **2004**, 1556-62.
 4. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
 5. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
 6. Trasatti, S. *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 955-66.
 7. Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.