

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

ÉTUDE MÉCANISTIQUE DE LA RÉACTION DE COUPLAGE AU CUIVRE ENTRE  
UN DIODURE VINYLIQUE ET UN CARBAMATE  
ET  
SYNTHÈSE DE COMPOSÉS N-VINYLES HÉTÉROAROMATIQUES VIA LA  
CHIMIE DU CUIVRE

MÉMOIRE  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE  
EXTENSIONNÉ DE L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR  
FRANÇOIS LADOUCEUR

SEPTEMBRE 2018

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»



## REMERCIEMENTS

Avant tout, je voudrais remercier énormément mon directeur de recherche, Benoit Daoust. Même si la modélisation nous était inconnue, il a bien voulu me laisser introduire cette méthode dans son laboratoire. Sans compter son support et son aide, Benoit est aussi devenu quelqu'un que je suis fier de compter parmi mes amis. Encore une fois, merci pour tout, Benoit, je n'y serais jamais arrivé sans toi.

Je tiens aussi à remercier Sylvain Robert, sans qui nous n'aurions jamais eu de matériel informatique pour entreprendre ce projet. Merci beaucoup Sylvain, ton support, autant matériel qu'intellectuel, a été très apprécié.

Je voudrais aussi remercier Claude Legault pour avoir su nous aiguiller assez tôt dans ce projet. Sans toi Claude, je serais encore probablement en train de patauger dans mes modélisations difficiles.

Il est très important pour moi de remercier aussi Simon Ricard, sans qui je n'aurais pas eu de résultats expérimentaux à investiguer. Mais aussi pour avoir été un partenaire de laboratoire et un ami hors pair.

Finalement, je voudrais remercier mes amis et mes proches. Faire une maîtrise n'est pas un processus aisé, et vous avoir près de moi m'a beaucoup aidé dans mon cheminement. Merci beaucoup à vous tous.

«I think I can safely say that nobody  
understands quantum mechanics.»

Richard Feynman

## AVANT-PROPOS

Dans le Laboratoire Daoust, nous faisons de la chimie catalysée par le cuivre depuis déjà plusieurs années. Jusqu'au début de cette maîtrise, la modélisation moléculaire n'avait jamais franchi la porte de notre laboratoire. Il s'agissait donc d'un défi de taille pour nous d'apprendre cette nouvelle facette de la chimie. Surtout qu'il n'y avait que très peu de personnes-ressources pour nous éclairer dans cet apprentissage au sein de notre université. C'est donc de façon un peu naïve que nous avons amorcé cette entreprise, sans nous douter de toutes les difficultés et complications que la modélisation nous réservait. Mais comme l'objectif d'une maîtrise est avant tout la formation, nous pouvons dire que nous en avons eu pour notre argent. Chaque problème rencontré n'était ni plus ni moins qu'une opportunité d'en apprendre plus et à chaque fois notre soif d'en savoir plus nous a permis d'explorer la modélisation sous plusieurs angles. La première partie de ce mémoire raconte notre aventure au cœur de la chimie informatique.

Mais comme il aurait été insatisfaisant pour nous de passer dans un laboratoire de chimie organique sans toucher un seul bécher, nous avons aussi entrepris un projet de synthèse sur le couplage C-N de composés hétéroaromatiques et d'un diiodure vinylique catalysé par le cuivre. La deuxième partie de ce mémoire relate nos expérimentations et résultats pour ce projet.

## TABLES DES MATIÈRES

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| AVANT-PROPOS .....                                       | iv   |
| LISTE DES FIGURES .....                                  | viii |
| LISTE DES TABLEAUX.....                                  | x    |
| LISTE DES SCHÉMAS.....                                   | xi   |
| LISTE DES SPECTRES .....                                 | xiii |
| LISTE DES ÉQUATIONS .....                                | xiv  |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES..... | xvi  |
| LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS .....                       | xix  |
| RÉSUMÉ .....                                             | xxi  |
| PARTIE I .....                                           | 1    |
| CHAPITRE I INTRODUCTION .....                            | 2    |
| CHAPITRE II LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE .....            | 5    |
| 2.1 Méthodes <i>ab initio</i> .....                      | 6    |
| 2.1.1 Méthode Hartree-Fock .....                         | 7    |
| 2.1.2 Méthodes post Hartree-Fock .....                   | 9    |

|                                                                             |                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2                                                                         | Mécanique Moléculaire .....                                                 | 11 |
| 2.3                                                                         | Méthodes Semi-empiriques .....                                              | 12 |
| 2.4                                                                         | La théorie de la fonctionnelle de densité .....                             | 13 |
| 2.4.1                                                                       | La fonctionnelle de densité .....                                           | 14 |
| 2.4.2                                                                       | L'équation de Kohn-Sham .....                                               | 16 |
| 2.4.3                                                                       | Les fonctionnelles .....                                                    | 18 |
| 2.5                                                                         | Jeux de base .....                                                          | 24 |
| 2.5.1                                                                       | Potentiel de cœur effectif .....                                            | 26 |
| 2.6                                                                         | Solvatation .....                                                           | 27 |
| CHAPITRE III LA CHIMIE DU CUIVRE .....                                      |                                                                             | 29 |
| 3.1                                                                         | Les réactions de couplage .....                                             | 29 |
| 3.2                                                                         | Le couplage au cuivre .....                                                 | 32 |
| 3.2.1                                                                       | Les ligands .....                                                           | 34 |
| 3.3                                                                         | La réaction de couplage étudiée dans ce projet .....                        | 35 |
| 3.4                                                                         | Particularité de la modélisation du cuivre .....                            | 36 |
| CHAPITRE IV SIMULATION DU COUPLAGE AU CUIVRE ET SON CYCLE CATALYTIQUE ..... |                                                                             | 39 |
| 4.1                                                                         | Article de Guo .....                                                        | 39 |
| 4.2                                                                         | Début en modélisation .....                                                 | 48 |
| 4.2.1                                                                       | Première étape : la recherche conformationnelle .....                       | 54 |
| 4.2.2                                                                       | Deuxième étape : l'optimisation géométrique et le calcul de fréquence ..... | 54 |
| 4.2.3                                                                       | Troisième étape : le <i>single point calculation</i> .....                  | 55 |
| 4.3                                                                         | Résultats .....                                                             | 55 |
| 4.3.1                                                                       | Équilibre entre les espèces de cuivre et concentration relative .....       | 56 |
| 4.3.2                                                                       | Addition oxydante .....                                                     | 59 |
| 4.3.3                                                                       | Élimination réductrice .....                                                | 65 |
| 4.3.4                                                                       | États de transition .....                                                   | 69 |
| 4.3.5                                                                       | Ratio d'isomères .....                                                      | 72 |
| 4.3.6                                                                       | Changement de substrat .....                                                | 73 |



|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE V CONCLUSION.....                                                       | 75  |
| CHAPITRE VI PARTIE EXPÉRIMENTALE.....                                            | 77  |
| 6.1 Remarques générales .....                                                    | 77  |
| 6.2 Recherche conformationnelle .....                                            | 77  |
| 6.3 Optimisation géométrique et calcul de fréquence .....                        | 78  |
| 6.4 Calcul d'énergie ( <i>single point calculation</i> ).....                    | 80  |
| 6.5 La recherche d'état de transition.....                                       | 81  |
| ANNEXE A FEUILLE DE CALCUL GAUSSIAN 09 .....                                     | 83  |
| ANNEXE B FEUILLE DE CALCUL GAUSSIAN 09 QST3 .....                                | 85  |
| PARTIE II .....                                                                  | 93  |
| CHAPITRE VII INTRODUCTION .....                                                  | 94  |
| CHAPITRE VIII                                                                    |     |
| COUPLAGE SUR LES MOLÉCULES HÉTÉROAROMATIQUES .....                               | 100 |
| 8.1 Optimisation de la réaction de couplage C-N sur l'indole ( <b>60a</b> )..... | 100 |
| 8.1.1 Réaction de couplage en milieu hydro-organique.....                        | 106 |
| 8.2 Couplage C-N d'autres composés hétéroaromatiques.....                        | 109 |
| 8.3 Second couplage.....                                                         | 112 |
| 8.4 Autres réactions.....                                                        | 113 |
| CHAPITRE IX CONCLUSION.....                                                      | 114 |
| CHAPITRE X PARTIE EXPÉRIMENTALE.....                                             | 116 |
| 10.1 Remarques générales .....                                                   | 116 |
| 10.2 Modes opératoires .....                                                     | 117 |
| ANNEXE C SPECTRES RMN <sup>1</sup> H ET <sup>13</sup> C .....                    | 126 |
| RÉFÉRENCES .....                                                                 | 144 |

## LISTE DES FIGURES

| Figure                                                                                                                                                           | Page |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 2.1 Échelle de Jacob des approximations des fonctionnelles de densité<br>(J. P. Perdew <i>et al.</i> , 2005) .....                                               | 19   |
| 2.2 Approximation d'une orbitale Slater (STO) par des combinaisons<br>linéaires de plusieurs orbitales Gaussiennes (GTO) (Young, 2001).....                      | 25   |
| 3.1 Ligands diaminés les plus efficaces pour la réaction d'amidation<br>d'aryle selon Buchwald (Klapars <i>et al.</i> , 2002) .....                              | 35   |
| 4.1 Concentrations relatives des quatre espèces réactives de cuivre pour<br>l'addition oxydante selon Guo (Zhang <i>et al.</i> , 2007) .....                     | 44   |
| 4.2 Concentrations relatives des quatre espèces réactives de cuivre pour<br>l'addition oxydante de la réaction du schéma 3.5.....                                | 59   |
| 4.3 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce<br>Cu-Ligand 37.....                                                                    | 60   |
| 4.4 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce<br>Cu <sup>+</sup> -Ligand 38.....                                                      | 61   |
| 4.5 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce<br>Cu-Ligand-Nucléophile 39. ....                                                       | 62   |
| 4.6 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce<br>Cu-Dinucléophile 40. ....                                                            | 63   |
| 4.7 Géométrie de la pseudorotation bipyramidale triangulaire et<br>pyramidale à base carrée ainsi que l'énergie pour l'élimination<br>réductrice de chacun. .... | 66   |
| 4.8 Graphique d'énergies relatives pour l'élimination réductrice de la<br>réaction de couplage (Schéma 3.5) .....                                                | 68   |

|      |                                                                                                                   |     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.9  | Graphique d'énergies relatives pour le cycle catalytique complet de la réaction de couplage (Schéma 3.5) .....    | 69  |
| 4.10 | Image tridimensionnelle de l'état de transition de l'addition oxydante qui mène au produit <b>3(a)</b> .....      | 70  |
| 4.11 | Image tridimensionnelle de l'état de transition de l'élimination réductrice qui mène au produit <b>3(a)</b> ..... | 71  |
| 7.1  | Indole et différents composés organiques contenant un cœur indole ou un dérivé .....                              | 98  |
| 8.1  | Rendements CPG-SM de l'optimisation de la base .....                                                              | 101 |
| 8.2  | Rendements CPG-SM de l'optimisation du solvant .....                                                              | 102 |
| 8.3  | Rendements CPG-SM de l'optimisation du ligand .....                                                               | 104 |
| 8.4  | Rendements CPG-SM de l'optimisation de la température .....                                                       | 105 |
| 8.5  | Rendements CPG-SM de l'optimisation du ligand en milieu aqueux .....                                              | 107 |
| 8.6  | Rendement CPG-SM de l'optimisation d'un cosolvant pour le couplage en milieu aqueux .....                         | 108 |



## LISTE DES TABLEAUX

| Tableau                                                                                                                                               | Page |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 4.1 Concentrations relatives, barrières d'énergie et réactivité relative des 4 espèces de cuivre selon Guo (Zhang <i>et al.</i> , 2007) .....         | 45   |
| 4.2 Comparaison des barrières d'énergie et des réactivités relatives de différent ligand selon Guo (Zhang <i>et al.</i> , 2007) .....                 | 47   |
| 4.3 Différentes méthodes utilisées au cours de notre apprentissage de la modélisation .....                                                           | 49   |
| 4.4 Concentrations relatives, barrières d'énergie et réactivité relative des quatre espèces de cuivre pour la réaction de couplage (Schéma 3.5) ..... | 65   |
| 4.5 Barrière d'énergie, ratio d'isomère théorique et réactivité relative de différent diiodure pour le couplage avec l'oxazolidinone .....            | 73   |
| 8.1 Rendements isolés des couplages en milieu organique et hydro-organique pour des composés hétéroaromatiques azotés .....                           | 110  |

## LISTE DES SCHÉMAS

| Schéma                                                                                                                                                                | Page |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1.1 Réaction de couplage entre l'oxazolidnone ( <b>1a</b> ) et le 1,2-diiodohept-1-ène ( <b>2</b> ) et les deux produits de couplage <b>3(α)</b> et <b>4(β)</b> ..... | 3    |
| 3.1 Premières réactions de type Ullmann .....                                                                                                                         | 31   |
| 3.2 Cycle catalytique du couplage au cuivre Cu <sup>I</sup> /Cu <sup>III</sup> .....                                                                                  | 33   |
| 3.3 Amidation d'aryle par Buchwald (Klapars <i>et al.</i> , 2002) .....                                                                                               | 35   |
| 3.4 Réaction de couplage au cuivre par Sanapo (Sanapo et Daoust, 2008) .....                                                                                          | 35   |
| 3.5 Réaction de couplage entre l'oxazolidinone ( <b>1a</b> ) et le 1,2-diiodohept-1-ène ( <b>2</b> ) par Ricard .....                                                 | 36   |
| 4.1 Réaction de couplage du bromobenzène ( <b>27</b> ) et de l'acétamide ( <b>28</b> ) par le cuivre modélisé par Guo (Zhang <i>et al.</i> , 2007) .....              | 40   |
| 4.2 Les quatre modes par lesquelles l'addition oxydante peut se produire pour mener au produit <b>29</b> .....                                                        | 41   |
| 4.3 Équations d'équilibres pour les quatre espèces chimiques présentes en solution selon Guo (Zhang <i>et al.</i> , 2007) .....                                       | 42   |
| 4.4 Addition oxydante du cycle catalytique du cuivre .....                                                                                                            | 44   |
| 4.5 Élimination réductrice du cycle catalytique du cuivre .....                                                                                                       | 46   |
| 4.6 Réaction modélisée par Guo en comparaison de la réaction qui sera étudiée dans ce travail .....                                                                   | 48   |
| 4.7 Les 4 modes par lesquelles l'addition oxydante peut se produire pour mener aux produits <b>3</b> et <b>4</b> .....                                                | 56   |
| 4.8 Équations d'équilibre du couplage au cuivre de <b>1a</b> et <b>2</b> (Schéma 3.5) .....                                                                           | 57   |

|     |                                                                                                                                                             |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1 | Réaction de couplage au cuivre par Sanapo (Sanapo et Daoust, 2008)                                                                                          | 94  |
| 7.2 | Outil de synthèse du laboratoire Daoust pour la synthèse de précurseurs d'acides aminés non naturels.....                                                   | 95  |
| 7.3 | Résumé de l'outil de synthèse du laboratoire Daoust appliqué à la synthèse de la (-)-xénovénine par Ricard .....                                            | 96  |
| 7.4 | Résumé de l'outil de synthèse du laboratoire Daoust appliqué à la synthèse de la (-)-monomorpine par Bergeron.....                                          | 96  |
| 7.5 | Couplage C-N catalysé par le cuivre entre un composé hétéroaromatique <b>60</b> et un diiodure vinylique <b>25</b> .....                                    | 97  |
| 8.1 | Couplage C-N entre l'indole ( <b>60a</b> ) et le 1,2-diiodoéthène ( <b>25</b> ). ....                                                                       | 100 |
| 8.2 | Condition de couplage C-N entre l'indole ( <b>60a</b> ) et le 1,2-diiodoéthène ( <b>25</b> ) inspiré du groupe de Bhanage (Yadav <i>et al.</i> , 2014)..... | 103 |
| 8.3 | Conditions optimisées pour le couplage C-N entre l'indole ( <b>60a</b> ) et le 1,2-diiodoéthène ( <b>25</b> ) en milieu organique.....                      | 106 |
| 8.4 | Conditions optimisées pour le couplage C-N entre l'indole ( <b>60a</b> ) et le 1,2-diiodoéthène ( <b>25</b> ) en milieu hydro-organique.....                | 109 |
| 8.5 | Réaction de couplage C-O entre le ( <i>E</i> ) 1-(2-iodovinyl)indole <b>61a</b> et l'hexan-1-ol ( <b>62</b> ).....                                          | 113 |

## LISTE DES SPECTRES

| Spectre                                                                               | Page |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------|
| C.1 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1,2-1,2-diiodoéthène ( <b>25</b> ).....                 | 127  |
| C.2 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-indole ( <b>61a</b> ) .....             | 128  |
| C.3 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-pyrrole ( <b>61b</b> ).....             | 129  |
| C.4 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-5-bromoindole ( <b>61c</b> ) .....      | 130  |
| C.5 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-2-nitroindole ( <b>61d</b> ) .....      | 131  |
| C.6 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-5-méthoxyindole ( <b>61e</b> ).....     | 132  |
| C.7 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-benzimidazole ( <b>61f</b> ) .....      | 133  |
| C.8 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-carbazole ( <b>61g</b> ) .....          | 134  |
| C.9 $^1\text{H}$ ( <i>E</i> )-1-(2-hexyloxyvinyl)-indole ( <b>63a</b> ) .....         | 135  |
| C.10 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-indole ( <b>61a</b> ) .....         | 136  |
| C.11 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-pyrrole ( <b>61b</b> ).....         | 137  |
| C.12 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-5-bromoindole ( <b>61c</b> ) .....  | 138  |
| C.13 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-5-nitroindole ( <b>61d</b> ) .....  | 139  |
| C.14 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-5-méthoxyindole ( <b>61e</b> )..... | 140  |
| C.15 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-benzimidazole ( <b>61f</b> ).....   | 141  |
| C.16 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-iodovinyl)-carbazole ( <b>61g</b> ) .....      | 142  |
| C.17 $^{13}\text{C}$ ( <i>E</i> )-1-(2-hexyloxyvinyl)-indole ( <b>63a</b> ) .....     | 143  |

## LISTE DES ÉQUATIONS

| Équation                                                                                                                                                                                                   | Page |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 2.1 $\hat{H}\Psi = E\Psi$ .....                                                                                                                                                                            | 6    |
| 2.2 $\hat{H} = -\sum_i^{\text{particules}} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i<j}^{\text{particules}} \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$ .....                                                                     | 7    |
| 2.3 $\hat{H} = -\sum_i^{\text{électrons}} \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_k^{\text{noyaux}} \sum_i^{\text{électrons}} \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j}^{\text{électrons}} \sum \frac{1}{r_{ij}}$ .....          | 7    |
| 2.4 $\rho(r) = X \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r)$ .....                                                                                                                                                       | 14   |
| 2.5 $E[\rho(r)] = E[X \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r)] = E[\{\Psi_i\}]$ .....                                                                                                                                 | 15   |
| 2.6 $E[\{\Psi_i\}] = E_{connue}[\{\Psi_i\}] + E_{XC}[\{\Psi_i\}]$ .....                                                                                                                                    | 15   |
| 2.7 $E_{connue}[\{\Psi_i\}] = -\frac{\hbar^2}{m} \sum_i \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r + \int V(r) \rho(r) d^3r$<br>$+ \frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(r) \rho(r')}{ r-r' } d^3r d^3r' + E_{ion}$ ..... | 15   |
| 2.8 $\hat{H}_i \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r)$<br>$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r)$ .....                                 | 17   |
| 2.9 $V_H(r) = e^2 \int \frac{\rho(r')}{ r-r' } d^3r'$ .....                                                                                                                                                | 17   |
| 2.10 $E_{XC} = a E_X^{HF} + (1-a) E_{XC}^{DFT}$ .....                                                                                                                                                      | 22   |

- 2.11  $E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_X^B + (1 - c)E_C^{LDA} + cE_C^{LYP}$  .....22
- 2.12  $\varphi = Y_{lm} \sum_i C_i \sum_j C_{ij} e^{-\zeta_{ij} r^2}$  .....24
- 4.1  $K_1 = \frac{[31][Br^-]}{[30]}$  .....43
- 4.2  $K_2 = \frac{[32][KBr][KH_2PO_4]}{[30][Acétamide][K_3PO_4]}$  .....43
- 4.3  $K_3 = \frac{[33][KBr][K^+][KH_2PO_4]^2[EDA]}{[30][Acétamide]^2[K_3PO_4]^2}$  .....43
- 4.4  $K = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$  .....43
- 4.5  $Réactivité\ relative = Concentration\ relative \times e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$  .....45
- 4.6  $K_1 = 4,82 \times 10^{23} = \frac{[37]}{[CuI][DMEDA]}$  .....58
- 4.7  $K_2 = 7,03 \times 10^{-7} = \frac{[38][I^-]}{[37]}$  .....58
- 4.8  $K_3 = 1,34 \times 10^7 = \frac{[39][CsI][CsHCO_3]}{[37][Oxazolidinone][Cs_2CO_3]}$  .....58
- 4.9  $K_4 = 1,64 \times 10^4 = \frac{[40][Cs^+][CsHCO_3][DMEDA]}{[39][Oxazolidinone][Cs_2CO_3]}$  .....58
- 4.10  $K = \frac{\kappa k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$  .....72



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

|              |                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| .gjf         | Format de fichier pour Gaussian, <i>Gaussian job file</i>                                                          |
| 6-31G*       | Jeu de base, Double zêta plus polarisation sauf H                                                                  |
| 6-31+G(d,p)  | Jeu de base, Double zêta plus polarisation sur tout et fonction diffuse sauf H                                     |
| 6-311+G(d,p) | Jeu de base, Triple zêta plus polarisation sur tout et fonction diffuse sauf H                                     |
| acac         | Ligand, Acétylacétone                                                                                              |
| AM1          | Méthode semi-empirique modèle Austin 1, <i>Austin model 1</i>                                                      |
| B3LYP        | Fonctionnelle hybride hyper-GGA, Becke 3 paramètres Lee-Yang-Parr                                                  |
| CC           | Méthode du cluster couplé, <i>Coupled cluster</i>                                                                  |
| CCSD(T)      | Méthode du cluster couplé simple double et estimation triple, <i>Coupled cluster-single-double(triple)</i>         |
| CI           | Méthode d'interaction de configuration, <i>Configuration interaction</i>                                           |
| CIS          | Méthode d'interaction de configuration simple excitation, <i>Configuration interaction-single</i>                  |
| CISD         | Méthode d'interaction de configuration simple et double excitation, <i>Configuration interaction-single-double</i> |
| CPCM         | Modèle de solvation de continuum polarisable conducteur, <i>Conductor like polarizable continuum model</i>         |
| CPG-SM       | Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse                                               |
| DFT          | Théorie de la fonctionnelle de densité, <i>Density functional theory</i>                                           |
| DMEDA        | Ligand, N,N'-diméthyléthylène-1,2-diamine                                                                          |
| DMSO         | Solvant, Diméthyl sulfoxyde                                                                                        |
| ECP          | Potentiel de cœur effectif, <i>Effective core potential</i>                                                        |
| EDA          | Ligand, Éthylène-1,2-diamine                                                                                       |
| EtOH         | Solvant, Éthanol                                                                                                   |

|         |                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| freq    | Calcul de fréquence                                                                                                                    |
| genecp  | Mot clé pour générer un jeu de base avec potentiel de cœur effectif                                                                    |
| GGA     | Approximation du gradient généralisé, <i>Generalized gradient approximation</i>                                                        |
| GTO     | Orbitale de type Gaussienne, <i>Gaussian type orbital</i>                                                                              |
| HF      | Méthode <i>ab initio</i> Hartree-Fock                                                                                                  |
| LANL2DZ | Jeu de base, <i>Los Alamos National Laboratory 2</i> double zêta                                                                       |
| LDA     | Approximation de la densité locale, <i>Local density approximation</i>                                                                 |
| LYP     | Fonctionnelle de corrélation Lee-Yang-Parr                                                                                             |
| M06     | Fonctionnelle Minnesota 2006                                                                                                           |
| M06-2X  | Fonctionnelle Minnesota 2006 avec 2 fois l'échange non-local                                                                           |
| MeOH    | Solvant, Méthanol                                                                                                                      |
| MM      | Mécanique moléculaire                                                                                                                  |
| MNDO    | Méthode semi-empirique de la négligence de la superposition diatomique modifié, <i>Modified neglect of diatomic overlap</i>            |
| MP2     | Méthode Møller-Plesset 2 perturbations                                                                                                 |
| MP3     | Méthode Møller-Plesset 3 perturbations                                                                                                 |
| MP4     | Méthode Møller-Plesset 4 perturbations                                                                                                 |
| NDDO    | Méthode semi-empirique de la négligence de la superposition diatomique différentielle, <i>Neglect of diatomic differential overlap</i> |
| opt     | Calcul d'optimisation géométrique                                                                                                      |
| PCM     | Modèle de solvation de continuum polarisable, <i>Polarizable continuum model</i>                                                       |
| PM3     | Méthode semi-empirique modèle paramétrisé 3, <i>Parameterized Model number 3</i>                                                       |
| PM3/tm  | Méthode semi-empirique modèle paramétrisé 3 pour métaux de transition, <i>Parameterized Model number 3-Transition Metal</i>            |
| PM6     | Méthode semi-empirique modèle paramétrisé 6, <i>Parameterized Model number 6</i>                                                       |
| QST3    | Algorithme d'optimisation pour état de transition, <i>Quadratic synchronous transit 3</i>                                              |
| rb3lyp  | Calcul DFT avec la fonctionnelle B3LYP restreinte                                                                                      |
| rdt     | Rendement                                                                                                                              |

|        |                                                                                                                                                            |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RHF    | Méthode Hartree-Fock restreinte, <i>Restricted Hartree-Fock</i>                                                                                            |
| rm06   | Calcul DFT avec la fonctionnelle M06 restreinte                                                                                                            |
| RPA    | Approximation de phase aléatoire, <i>Random phase approximation</i>                                                                                        |
| scrf   | Mot clé pour désigner le modèle de solvation et le solvant, <i>Self-consistent reaction field</i>                                                          |
| SMHR   | Spectrométrie de masse haute résolution                                                                                                                    |
| STO    | Orbitale de type Slater, <i>Slater type orbital</i>                                                                                                        |
| STO-NG | Jeux de base minimaux, approximation d'une orbitale Slater par <i>N</i> orbitales gaussiennes                                                              |
| t.p.   | Température pièce, environ 25 °C                                                                                                                           |
| THF    | Solvant, Tétrahydrofuranne                                                                                                                                 |
| TMEDA  | Ligand, N,N'-tétraméthyléthylène-1,2-diamine                                                                                                               |
| TS     | État de transition, <i>Transition state</i>                                                                                                                |
| UHF    | Méthode Hartree-Fock non restreinte, <i>Unrestricted Hartree-Fock</i>                                                                                      |
| ZINDO  | Méthode semi-empirique de la négligence intermédiaire de la superposition diatomique de Zerner, <i>Zerner intermediate neglect of differential overlap</i> |

## LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS

|                      |                                                                             |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| $\Psi$               | Fonction d'ondes                                                            |
| $\hat{H}$            | Opérateur Hamiltonien                                                       |
| $\nabla_i^2$         | Opérateur Laplacien                                                         |
| $m$                  | Masse                                                                       |
| $q$                  | Charge                                                                      |
| $\rho(r)$            | Densité électronique au point $r$                                           |
| $E[\{\Psi_i\}]$      | Fonctionnelle de densité                                                    |
| $E_{xc}[\{\Psi_i\}]$ | Fonctionnelle d'échange corrélation                                         |
| $V(r)$               | Potentiel d'interaction électron-noyaux au point $r$                        |
| $V_H(r)$             | Potentiel d'Hartree au point $r$                                            |
| $V_{xc}(r)$          | Potentiel d'échange-corrélation au point $r$                                |
| $\nabla\rho(r)$      | Gradient de la densité électronique au point $r$                            |
| $\Phi_i$             | Orbitales Kohn-Sham                                                         |
| $\varphi$            | Orbitales atomiques                                                         |
| $Y_{lm}$             | Fonction de symétrie                                                        |
| $e$                  | Charge élémentaire ( $1,6021766208(98)\times 10^{-19}$ C)                   |
| $e^{-r^2}$           | Fonction gaussienne primitive                                               |
| kcal/mol             | Kilocalorie par mole, unité d'énergie                                       |
| $K_1, K_2, K_3\dots$ | Constante d'équilibre                                                       |
| $\Delta G$           | Énergie libre de Gibbs relative                                             |
| $\kappa$             | Coefficient de transmission                                                 |
| $k_B$                | Constante de Boltzman ( $1,38064852(79)\times 10^{-23}$ J·K <sup>-1</sup> ) |
| $h$                  | Constante de Planck ( $6.626070040(81)\times 10^{-34}$ J·s)                 |

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\hbar$             | Constante réduite de Planck $(1.054571800(13) \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s})$       |
| R                   | Constante des gaz parfaits $(8.3144598(48) \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1})$ |
| T                   | Température                                                                                  |
| $\Delta G^\ddagger$ | Énergie libre de Gibbs de transition                                                         |
| °C                  | Degré Celsius, unité de température                                                          |
| L                   | Litre, unité de volume                                                                       |
| mL                  | Millilitre, unité de volume                                                                  |
| g                   | Gramme, unité de poids                                                                       |
| mg                  | Milligramme, unité de volume                                                                 |
| ppm                 | Partie par million                                                                           |
| $\delta$            | Déplacement chimique                                                                         |
| Hz                  | Hertz, constante de couplage                                                                 |
| $\nu$               | Nombre d'onde des bandes en IR                                                               |
| $\text{cm}^{-1}$    | Unité du nombre d'onde des bandes en IR                                                      |
| C                   | Coulomb, unité de charge électrique                                                          |
| J                   | Joule, unité de chaleur                                                                      |
| K                   | Degré Kelvin, unité de température                                                           |
| s                   | Seconde, unité de temps                                                                      |



## RÉSUMÉ

Le but de notre recherche était d'étudier la réaction de couplage entre un partenaire amide/carbamate et un partenaire diiodoalcène. Nous avons utilisé comme modèle l'oxazolidinone et le 1,2-diiodohept-1-ène. Nous avons choisi cette réaction car certains résultats obtenus plus tôt par un collègue du laboratoire ont soulevé des questions sur le mécanisme de la réaction. La principale question soulevée fut : comment le choix du ligand peut-il influencer les proportions d'isomères obtenues pour le couplage? Nous avons choisi comme outil pour répondre à ces questions la modélisation moléculaire. La plus grande partie de ce travail de recherche a été d'apprendre comment aborder un projet de recherche en modélisation, mais surtout à bien utiliser cet outil. Après plusieurs difficultés, nous avons établi un mécanisme d'addition oxydante/élimination réductrice semblable à celui du palladium. Nous avons déterminé ainsi que l'étape limitante de la réaction est l'addition oxydante et que la différence d'énergie entre les deux états de transition menant aux deux isomères déterminait le ratio entre ceux-ci.

Parallèlement, nous avons aussi investigué en laboratoire les réactions de couplage entre un diiodure vinylique et des composés N-hétéroaromatiques. L'objectif était d'élargir les possibilités des réactions de couplage C-N catalysées par le cuivre. Dans un premier temps, nous avons effectué une optimisation des conditions de réactions pour ce couplage. Nous avons aussi développé par le fait même des conditions hydro-organique pour le couplage C-N. Nous avons testé ces conditions sur différents composés N-hétéroaromatiques, toujours avec de bons rendements (entre 73% et 95%). Nous avons aussi amorcé une deuxième partie de cette étude, un second couplage sur les produits hétéroaromatiques. Nous avons eu le temps d'effectuer un couplage C-O avec un rendement satisfaisant pour des conditions non optimisées (48%).

Mots clés: Cuivre, Couplage, Mécanisme, B3LYP, M06, Hétéroaromatique



## PARTIE I

### ÉTUDE MÉCANISTIQUE DE LA RÉACTION DE COUPLAGE AU CUIVRE ENTRE UN DIIODURE VINYLIQUE ET UN CARBAMATE

## CHAPITRE I

### INTRODUCTION

La chimie du cuivre et la modélisation moléculaire sont deux sujets de pointe dans le contexte chimique actuel. Nous sommes constamment à la recherche de moyens pour améliorer les rendements et diminuer l'impact écologique. Ces deux branches fondamentalement différentes nous ouvrent toutes deux la voie vers des réactions chimiques plus performantes, tant sur le plan efficacité que sur le plan de la chimie verte. Dans le cadre de ce projet de maîtrise, nous avons voulu allier ces deux aspects de la chimie afin de nous donner un outil d'investigation qui peut nous donner des réponses précieuses sur les réactions de couplage.

Depuis déjà quelques années, le laboratoire Daoust investigate la portée des couplages catalysés par le cuivre. Plus récemment, un des membres du laboratoire testait ce couplage entre des diiodures vinyliques et des carbamates. Lors de son optimisation de ce couplage, plus précisément lors du choix du ligand, il observa quelque chose de fascinant. Non seulement le ligand avait une influence sur le rendement de la réaction, mais il avait aussi un effet sur les proportions entre les deux isomères produits, que nous appellerons isomère  $\alpha$  et isomère  $\beta$ , dans le cas d'un couplage avec un diiodure asymétrique (voir Schéma 1.1).

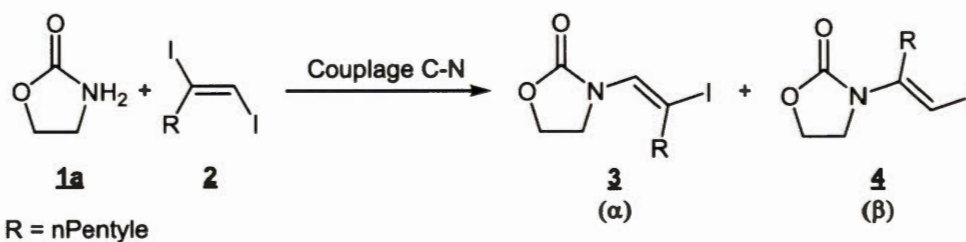


Schéma 1.1 Réaction de couplage entre l'oxazolidinone (**1a**) et le 1,2-diiodohept-1-ène (**2**) et les deux produits de couplage **3(α)** et **4(β)**

L'explication de cet effet ne pouvait pas être d'ordre thermodynamique puisque la stabilité des deux isomères n'est pas dépendante du ligand utilisé. Il y avait donc des informations importantes à aller chercher au niveau cinétique pour expliquer l'effet du ligand sur le couplage. C'est à ce moment que la modélisation nous est apparue comme outil pour étudier la cinétique du couplage.

Par contre, le laboratoire Daoust n'avait jamais entrepris à ce jour de faire de la modélisation moléculaire. Ce fut donc un processus très progressif que d'apprendre les rudiments de la modélisation, mais surtout les particularités de la chimie organométallique en modélisation. Sans parler de tous les petits pépins que nous pouvions rencontrer.

Le but du projet était donc de modéliser la réaction de couplage au cuivre, afin d'en apprendre un peu plus sur son mécanisme, mais aussi sur la raison pour laquelle le ligand avait une influence sur le ratio d'isomères observé avec un diiodure asymétrique. Ces informations sont critiques au développement efficace des réactions de couplage au cuivre.

Cette partie du mémoire relate donc nos différents apprentissages, à commencer par la modélisation moléculaire (Chapitre 2) et la chimie du couplage au cuivre adapté à la modélisation (Chapitre 3). Ensuite nous discuterons de notre méthode et de nos différents résultats (Chapitre 4) pour finir avec nos conclusions et les suites

possibles du projet (Chapitre 5). À la toute fin se trouve un chapitre sur les manipulations à faire avec les différents programmes pour reproduire nos résultats (Chapitre 6).

## CHAPITRE II

### LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

Qu'est-ce que la modélisation moléculaire? Pour répondre simplement, c'est un parfait mariage de chimie, de physique, de mathématique et de science informatique. C'est l'automatisation des procédés de calculs quantiques ou classiques qui peuvent très bien être faits de main d'homme, si l'on a la patience de le faire. Nous ne prétendons pas être experts en physique quantique à la suite de ces deux ans de travaux de maîtrise. Mais nous considérons en avoir appris suffisamment et surtout avoir appris à utiliser efficacement les outils qui nous sont offerts par la modélisation.

Comme mentionnée plus haut, la modélisation moléculaire est un outil qui peut nous permettre d'élucider certains questionnements, tout comme n'importe quel instrument de laboratoire. Cet outil peut nous permettre de chercher nos réponses au cœur même des structures moléculaires d'intérêt, d'élucider un mécanisme réactionnel incertain ou d'en apprendre un peu plus sur le comportement des molécules sous certaines conditions. La modélisation nous donne accès à des informations qui seraient autrement impossibles ou très difficiles d'obtenir par voie expérimentale.

Il existe plusieurs méthodes théoriques pour aller chercher ces informations que l'on peut appeler niveaux de théorie. Chacun de ces niveaux de théorie présente ses avantages et inconvénients et le processus de sélection d'une méthode pour effectuer une tâche est toujours fonction de deux critères : 1) la précision voulue



pour le travail à accomplir et 2) le temps que ce travail prendra à effectuer. Ce chapitre présentera un aperçu des méthodes disponibles afin de mieux comprendre la sélection des méthodes pour le travail de recherche présenté dans ce mémoire

## 2.1 Méthodes *ab initio*

Le terme *ab initio* est latin, et il signifie au commencement. On nomme donc *ab initio* toutes les méthodes qui relèvent exclusivement de la physique quantique sans le moindre apport expérimental. Et au commencement de ces méthodes se trouve l'équation de Schrödinger. Ici est présentée sa forme indépendante du temps (Équation 2.1).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

Où  $\hat{H}$  est l'opérateur Hamiltonien,  $\Psi$  la fonction d'onde du système à l'étude et  $E$  son énergie. La solution à l'équation de Schrödinger n'est connue que pour les atomes à un ou deux électrons, c'est-à-dire H, H<sup>-</sup>, He et Li<sup>+</sup>. Comme l'étude de système à un ou deux électrons peut être limitée dans le présent travail de recherche, il faut utiliser des approximations à l'équation de Schrödinger. Ainsi chaque méthode *ab initio* utilise différentes approximations, ce qui permet de résoudre des problèmes de plus grande envergure avec plus ou moins de facilité.

L'opérateur Hamiltonien ( $\hat{H}$ ) de l'équation 2.1 nous permet d'obtenir l'énergie cinétique et les forces d'attraction et de répulsion coulombique des particules de la fonction d'onde ( $\Psi$ ). Or un problème de complexité survient avec la forme standard de l'opérateur  $\hat{H}$  (Équation 2.2), les électrons et les noyaux sont tous deux considérés comme des particules. Ainsi le mouvement des électrons et le mouvement des noyaux sont calculés dans le même terme, ce qui rend le calcul très complexe.

$$\hat{H} = - \sum_i^{\text{particules}} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i < j}^{\text{particules}} \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

Ici  $\nabla_i^2$  est l'opérateur Laplacien pour la particule  $i$ ,  $m_i$  est sa masse,  $q_i$  sa charge et  $q_j$  la charge d'une autre particule  $j$ . Finalement  $r_{ij}$  est la distance entre les particules  $i$  et  $j$ . Le premier terme est l'énergie cinétique des particules et le second est l'énergie d'interaction coulombique. Afin de contourner le problème posé par le manque de différenciation entre les électrons et les noyaux, les logiciels de modélisation moderne utilisent ce que l'on nomme l'approximation de Born-Oppenheimer (Born et Oppenheimer, 1927; Cramer, 2004; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Sholl et Steckel, 2009) (Équation 2.3), qui sépare en deux termes distincts dans l'Hamiltonien les mouvements électroniques et nucléaires.

$$\hat{H} = - \sum_i^{\text{électrons}} \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_k^{\text{noyaux}} \sum_i^{\text{électrons}} \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i < j}^{\text{électrons}} \sum \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

La nouvelle forme de l'opérateur Hamiltonien est fonction de trois termes qui décrivent dans l'ordre l'énergie cinétique des électrons, l'énergie d'interaction entre chaque électron  $i$  et les noyaux  $k$  ayant le numéro atomique  $Z_k$  et finalement l'énergie d'interaction entre chaque électron et les autres électrons. Le postulat de cette approximation vient de la différence de masse énorme entre les noyaux et les électrons, ce qui résulte en une différence de vitesse de plusieurs ordres de grandeur lorsqu'ils sont soumis aux mêmes forces. Ainsi les noyaux sont considérés comme immobiles par rapport aux électrons.

### 2.1.1 Méthode Hartree-Fock

La méthode la plus simple parmi les méthodes ab initio est la méthode Hartree-Fock (HF) (Hartree, 1928). Elle a été développée par Douglas Hartree et mise au point par

Vladimir Fock au début du 20<sup>e</sup> siècle. L'approximation primaire de cette méthode pour faciliter les calculs est l'approximation du champ central (*central field approximation*) (Young, 2001). Celle-ci fait référence à la répulsion entre les électrons. Simplement, l'approximation du champ central tient compte de la répulsion moyenne des électrons entre eux, et non pas la répulsion explicite de chaque paire d'électrons. Ceci a pour conséquence, entre autres, que la méthode Hartree-Fock nous donne une énergie que l'on dit variationnelle. C'est-à-dire que son résultat sera toujours supérieur ou égal à la valeur exacte, jamais inférieur. De plus, cette approximation fait en sorte que même en augmentant le niveau de théorie avec des jeux de base plus poussés (section 2.5), la méthode atteint un plateau de précision que l'on nomme la limite Hartree-Fock. Une autre approximation utilisée par la méthode Hartree-Fock est la combinaison linéaire des orbitales (W. Hehre et Ohlinger, 2014; Stamper, 1967; Young, 2001). La solution à l'équation de Schrödinger (Équation 2.1) serait une orbitale exacte de type Slater (*Slater Type Orbital*, STO). Par contre, celles-ci sont beaucoup trop longues et il est plus pratique d'en faire l'approximation. Cette approximation est obtenue par combinaison linéaire d'orbitales de type Gaussienne (*Gaussian Type Orbital*, GTO). Calculer cette approximation à partir des GTO primitives est beaucoup plus rapide et permet d'obtenir un bon niveau de précision tout de même.

Il existe quelques spécifications dans la méthode Hartree-Fock, par exemple les méthodes restreintes (*Restricted Hartree-Fock*, RHF) et non restreintes (*Unrestricted Hartree-Fock*, UHF) (Cramer, 2004; Young, 2001). Ceci permet de tenir compte des paires d'électrons de la couche de valence. En RHF, tous les électrons sont forcés à demeurer en paire, ce qui peut accélérer les calculs. Par contre, ce type de calcul devient erroné si l'on essaie de modéliser une séparation d'électron, comme la rupture homolytique d'une liaison par exemple. À l'inverse, en UHF les électrons  $\alpha$  et  $\beta$  sont calculés séparément, ce qui permet de modéliser des situations où il peut y avoir séparation d'électrons, comme des complexes métalliques à haut spin. Ceci s'accompagne d'une erreur qui s'ajoute à l'imprécision du calcul qui est la contamination de spin. Celle-ci survient lorsqu'il y a trop de polarisation, c'est-à-dire



une trop grande différence entre les niveaux d'énergie des électrons  $\alpha$  et  $\beta$ . Il existe aussi des déclinaisons de ces deux méthodes générales, mais l'esprit reste sensiblement le même.

Le problème majeur de la méthode Hartree-Fock est qu'elle ne calcule pas les effets de corrélation électroniques, c'est-à-dire la répulsion explicite entre chaque électron (Cramer, 2004; Ratner et Schatz, 2001; Young, 2001). Ceci découle de l'utilisation de l'approximation du champ central vu plus haut. À travers les années, plusieurs méthodes ont vu le jour afin de corriger ce problème. Ces méthodes sont dénommées sous l'appellation générale des méthodes post Hartree-Fock. Celles-ci seront discutées plus en détail dans la sous-section 2.1.2. Malgré toutes ses lacunes, la méthode Hartree-Fock est un outil de référence important, et le point de départ d'une grande quantité de calculs très sophistiqués.

### 2.1.2 Méthodes post Hartree-Fock

Le terme «méthodes post Hartree-Fock» regroupe l'ensemble des méthodes qui utilise le principe fondamental de la méthode Hartree-Fock en ajoutant une forme de corrélation électronique. Ceci permet de grandement améliorer la qualité des résultats obtenus, au prix d'une augmentation du coût informatique, donc le temps nécessaire pour effectuer ces calculs. Les sous-sections suivantes traitent de quelques-unes d'entre elles.

#### 2.1.2.1 Møller-Plesset

Dans la méthode Møller-Plesset (Møller et Plesset, 1934), la corrélation électronique est introduite par une perturbation de la fonction d'onde Hartree-Fock. On nomme ceci la théorie de perturbation de Møller-Plesset. Il existe des modèles de perturbation de second degré, troisième degré et plus, que l'on nomme MP2, MP3 et ainsi de suite. Chacune de ces méthodes apporte une corrélation de façon croissante en augmentant toujours le temps de calcul. Les méthodes Møller-Plesset ne sont pas des méthodes variationnelles et l'on peut observer différents effets de

convergence avec des calculs successifs de niveaux supérieurs. Les méthodes Møller-Plesset sont encore très utilisées comme outils de référence, c'est-à-dire pour vérifier la précision d'une autre méthode (Cramer, 2004; He et Cremer, 2000; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Møller et Plesset, 1934; Ratner et Schatz, 2001; Young, 2001).

#### 2.1.2.2 Interaction de configuration

Les méthodes d'interaction de configuration (*Configuration Interaction*, CI) (Slater, 1953) sont un autre moyen d'inclure la corrélation électronique dans la fonction d'onde Hartree-Fock. Pour inclure cette corrélation, les électrons seront excités à différents niveaux. Le nombre d'excitations détermine généralement la précision de la méthode, mais aussi le temps. Elles sont nommées par leurs nombres d'excitations: CIS pour simple excitation (*Configuration Interaction–Single*), CISD pour simple et double excitation (*Configuration Interaction–Single-Double*) et ainsi de suite. Par contre, certaines méthodes CI ne sont pas *size-consistent* (l'énergie de deux fragments de molécule calculés séparément n'est pas égale à l'énergie de ces deux fragments calculés ensemble) ni *size-extensive* (la qualité de la méthode décroît à mesure que le nombre d'électrons augmente). Puisque nous désirons étudier une réaction de couplage qui implique plusieurs fragment de molécule, et que ces fragments contiennent des atomes lourd tel l'iode, Il est important que notre méthode soit *size-consistent* et *size-extensive*. Il existe aussi le *Full CI* qui est calculé en tenant compte de toutes les excitations possibles. Cette méthode accompagnée d'un jeu de base infini est considérée comme la solution exacte à l'équation de Schrödinger dans la mesure de l'approximation de Born-Oppenheimer. À des fins de comparaison, un calcul CISD a environ la même précision qu'un calcul MP4 (sous-section 2.1.2.1) vu plus haut. Les méthodes CI sont aussi couramment utilisées comme outil de référence (Cramer, 2004; Ratner et Schatz, 2001; Sherrill et Schaefer, 1999; Slater, 1953; Young, 2001).



### 2.1.2.3 Cluster Couplé

Les méthodes du cluster couplé (*Coupled Cluster*, CC) (Čížek, 1966) sont aussi un moyen d'obtenir de la corrélation électronique dans la fonction d'onde Hartree-Fock. Le concept est très semblable aux méthodes CI (sous-section 2.1.2.2), et la précision est aussi comparable. Leur principal avantage par rapport aux méthodes CI est qu'elles sont *size-consistent*. La méthode CCSD(T) (*Coupled Cluster-Single-Double(Triple)*) est considérée comme l'étalon d'or en modélisation, car sa précision par rapport aux temps de calcul est incomparable. Ceci étant dit le temps de calcul nécessaire est tout de même considérable (Čížek, 1966; Cramer, 2004; Crawford et Schaefer, 2007; Raghavachari *et al.*, 1989; Ratner et Schatz, 2001; Young, 2001).

Bien qu'elles soient les méthodes les plus rigoureuses au niveau quantique, le coût informatique des méthodes *ab initio* est souvent un facteur dissuasif à leur utilisation. C'est pour cela que le choix de notre méthode se portera vers un niveau de théorie plus accessible au vu de la complexité du système d'étude. Nous allons donc poursuivre avec une section portant justement sur un modèle théorique moins complexe.

## 2.2 Mécanique Moléculaire

La mécanique moléculaire (MM) est une approche non quantique de la modélisation. Elle utilise la physique newtonienne afin de simuler les liaisons, les torsions et autres forces qui peuvent influencer la structure tridimensionnelle d'une molécule. Le principal avantage de cette approche est le temps minimal qu'elle nécessite. C'est ainsi la seule méthode envisageable pour les très gros systèmes comme les protéines. Par contre, c'est aussi une méthode qui manque cruellement de précision, incapable de prédire les effets électroniques et quantiques. Pour cette raison, elle ne sera utilisée que pour la première optimisation d'une structure ou la recherche conformationnelle (recherche du conformère de plus basse énergie) (Cramer, 2004; Young, 2001).

### 2.3 Méthodes Semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des méthodes qui utilisent le même principe que la méthode Hartree-Fock. Elles diffèrent toutefois à un niveau fondamental des méthodes *ab initio*, elles contiennent toute une part plus ou moins importante de paramètres empiriques. Comme mentionné plus haut, le temps reste un facteur très important dans le choix d'une méthode. Les méthodes semi-empiriques sont construites autour d'approximations particulières pour économiser à ce niveau. Comme dans la plupart des réactions chimiques, ce sont les électrons de valence qui participent le plus, les électrons de cœur sont généralement omis du calcul. De plus, le jeu de base utilisé dans ces méthodes est prédéfini et généralement minimal, encore pour sauver du temps. Afin de corriger les erreurs encourues par ces approximations, les méthodes semi-empiriques sont paramétrées avec des données issues de banques de données. Ces données peuvent venir de valeurs empiriques ou de calculs *ab initio* déjà établis. Chaque méthode semi-empirique performe plus ou moins bien pour différents systèmes en fonction du jeu de données utilisées pour le paramétrer. Les méthodes semi-empiriques performent généralement bien pour les molécules organiques. C'est pour cette raison qu'elles sont encore largement utilisées pour le calcul de structure qui serait impensable en *ab initio* à cause de leur taille, comme des protéines. Il existe aussi certaines méthodes semi-empiriques qui ont été paramétrées avec des métaux de transition, comme le PM3/tm (*Parameterized Model number 3-Transition Metal*) (W. Hehre et Ohlinger, 2014), ce qui peut aider au calcul de molécules organométalliques. Elles peuvent aussi être très utiles comme calcul préliminaire pour rapprocher la structure initiale de la réponse à un niveau de théorie supérieur. Ceci à condition d'avoir été bien paramétrée pour le système d'intérêt. Parmi les méthodes semi-empiriques utilisées de nos jours, il y a la méthode AM1 (*Austin Model 1*), PM3 (*Parameterized Model number 3*), PM6 (*Parameterized Model number 6*), MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) et ZINDO (*Zerner Intermediate Neglect of Differential Overlap*) pour ne nommer que celles-ci



(Cramer, 2004; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Korth *et al.*, 2010; Stewart, 1989, 2007; Young, 2001).

Considérant les besoins de précision de notre travail de recherche, les méthodes semi-empiriques ne seront pas retenues comme méthode de travail principale. Nous avons besoin d'une précision supérieure à ce que ces méthodes peuvent nous apporter. Elles seront tout de même utilisées pour faire quelques calculs. Ceux-ci serviront à orienter notre recherche puisque les performances en fonction du temps nécessaire, qui est très court, sont tout de même intéressantes.

#### 2.4 La théorie de la fonctionnelle de densité

C'est en 1964 que la théorie de la fonctionnelle de densité (*Density Functional Theory*, DFT) a formellement vu le jour (Hohenberg et Kohn, 1964). Jusqu'à maintenant, toutes les méthodes discutées avaient un point commun, l'équation de Schrödinger (Équation 2.1). Si l'on se rappelle l'opérateur Hamiltonien ( $\hat{H}$ ) (Équation 2.3), celui-ci est fonction de 3 termes qui décrivent l'énergie cinétique des électrons ainsi que l'énergie d'interaction des électrons et des noyaux et celle des électrons avec eux-mêmes. Les différentes sommations de l'opérateur doivent être faites pour chaque électron du système dans les trois dimensions (Sholl et Steckel, 2009). Imaginons une molécule simple comme l'éthanol, la fonction d'onde complète devra être évaluée dans 138 dimensions (3 dimensions pour chacun des 46 électrons). Dès que l'on veut observer un système plus imposant en termes d'électrons, cette fonction d'onde devient un obstacle de taille, surtout lorsque les ressources informatiques sont limitées. Mais le plus gros problème réside dans le terme d'interaction électron-électron de l'opérateur. La méthode Hartree-Fock de la section 2.1.1 utilise une approximation pour négliger cette corrélation électronique. Mais si l'on souhaite un résultat précis, cela nécessite de calculer simultanément la fonction d'onde pour tous les électrons et leurs interactions mutuelles.

Pour contourner ce problème, la DFT utilise la densité électronique du système au lieu de la fonction d'onde pour calculer les propriétés de ce système. Comme l'ont brillamment expliqué David Scholl et Janice Stecker dans leur livre *Density Functional Theory: A Practical Introduction* (Sholl et Steckel, 2009), il y a une correspondance absolue entre la fonction d'onde de l'état fondamental et la densité électronique de l'état fondamental.

La densité électronique  $\rho(r)$  à chaque position  $r$  peut être formulée de la façon suivante (Équation 2.4).

$$\rho(r) = X \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r) \quad (2.4)$$

Le terme de sommation représente la probabilité de trouver l'électron  $i$  avec la fonction d'onde individuelle  $\Psi_i(r)$  et la fonction d'onde conjuguée individuelle  $\Psi_i^*(r)$  de chaque électron  $i$  à une position  $r$  en trois dimensions. Le  $X$  devant le terme de sommation vient du principe d'exclusion de Pauli qui stipule que chaque fonction d'onde peut contenir deux électrons tant qu'ils sont de spin différent. Cette équation est valide pour les orbitale simplement occupée ( $X = 1$ ) ou doublement occupées ( $X = 2$ ) (Sholl et Steckel, 2009). Ainsi la densité électronique peut être calculée à partir de 3 variables spatiales en comparaison de  $3N$  variables pour une fonction d'onde à  $N$  électrons (Young, 2001).

#### 2.4.1 La fonctionnelle de densité

Nous avons maintenant une fonction pour décrire la densité électronique (Équation 2.4). L'objectif reste toujours de calculer l'énergie d'un système. Il a été démontré que l'énergie électronique d'une molécule peut être calculée exactement par une fonctionnelle de densité électronique de la molécule. C'est ce que l'on appelle le théorème de Hohenberg-Kohn (Hohenberg et Kohn, 1964). Une fonctionnelle est

simplement une fonction de fonction. Donc la fonction d'énergie ( $E$ ) de la fonction de densité ( $\rho(r)$ ) prendrait la forme  $E[\rho(r)]$ . La densité électronique  $\rho(r)$  comme vue plus haut dans l'équation 2.4 peut être écrite en termes de la fonction d'onde individuelle (Équation 2.5).

$$E[\rho(r)] = E \left[ 2 \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r) \right] = E[\{\Psi_i\}] \quad (2.5)$$

C'est la fonctionnelle de densité d'où l'appellation Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT). Cette fonctionnelle peut prendre la forme développée suivante (Équation 2.6).

$$E[\{\Psi_i\}] = E_{connue}[\{\Psi_i\}] + E_{XC}[\{\Psi_i\}] \quad (2.6)$$

La fonctionnelle  $E_{connue}[\{\Psi_i\}]$  regroupe 4 termes et peut, elle aussi, être développée selon cette forme (Équation 2.7)

$$\begin{aligned} E_{connue}[\{\Psi_i\}] &= E_{cinétique\ électron} + E_{Int.\ Coulomb\ noyau-électron} \\ &+ E_{Int.\ Coulomb\ électron-électron} + E_{Int.\ Coulomb\ noyau-noyau} \\ E_{connue}[\{\Psi_i\}] &= -\frac{\hbar^2}{m} \sum_i \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r + \int V(r) \rho(r) d^3r \\ &+ \frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(r) \rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + E_{ion} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Ici, les 4 termes du haut sont développés dans l'équation du bas. Ceux-ci sont dans l'ordre l'énergie cinétique des électrons, l'énergie d'interaction coulombique entre les



électrons et les noyaux, l'énergie d'interaction coulombique entre les électrons et finalement l'énergie d'interaction coulombique entre les noyaux (Sholl et Steckel, 2009). Cette division des termes n'est pas sans rappeler la forme de l'Hamiltonien ( $\hat{H}$ ) (Équation 2.3) de l'approximation de Born-Oppenheimer. Le second terme de la fonctionnelle d'énergie totale est la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{xc}[\{\Psi_i\}]$ . Celle-ci est formulée pour comprendre tous les effets quantiques qui ne sont pas inclus dans la fonctionnelle connue  $E_{connue}[\{\Psi_i\}]$ .

Le théorème de Hohenberg-Kohn (Hohenberg et Kohn, 1964) permet aussi de prouver l'existence de la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{xc}[\{\Psi_i\}]$  exacte. Malheureusement, ce théorème ne nous apprend rien sur l'apparence de cette fonctionnelle. Ainsi la forme exacte de la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{xc}[\{\Psi_i\}]$  n'est pas connue. Et même si elle l'était, le coût informatique absolument astronomique de cette fonctionnelle la rendrait probablement inutile au niveau pratique (Burke et Wagner, 2013; Car, 2016; Cramer, 2004; Kepp, 2017; Levy, 1979; Medvedev *et al.*, 2017; Sholl et Steckel, 2009; Young, 2001). Par contre, la recherche tend à trouver toujours de meilleures approximations à la fonctionnelle exacte. La multitude de fonctionnelles disponibles sera abordée dans la section 2.4.3.

#### 2.4.2 L'équation de Kohn-Sham

Jusqu'à maintenant, nous avons pu formuler la densité électronique  $\rho(r)$  ainsi que la fonctionnelle d'énergie  $E[\rho(r)]$ , mais rien de tout cela ne laisse présager une simplification des procédés connus des méthodes *ab initio*. Le problème réside toujours dans la corrélation électron-électron. C'est ici que l'équation de Kohn et Sham entre en jeu. Celle-ci s'apparente un peu à l'équation de Schrödinger (Équation 2.1), adaptée à la DFT. L'astuce utilisée est de modifier l'Hamiltonien pour qu'il ne considère pas les interactions entre les électrons, mais plutôt avec la densité électronique. Voici une façon d'écrire cette équation (Équation 2.8).

$$\hat{H}_i \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r)$$

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r) \quad (2.8)$$

Encore une fois, le premier terme est l'énergie cinétique de l'électron. Le second terme est le potentiel d'interaction entre l'électron et les noyaux ( $V(r)$ ). Le troisième terme est le potentiel d'Hartree ( $V_H(r)$ ), qui est l'interaction entre l'électron et la densité électronique (Équation 2.9). Finalement le quatrième terme ( $V_{XC}(r)$ ) est le potentiel dérivé de la fonctionnelle d'échange-corrélation  $E_{XC}[\{\Psi_i\}]$ .  $\varepsilon_i$  représente l'énergie de la fonction d'onde individuelle  $\Psi_i(r)$ .

$$V_H(r) = e^2 \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} d^3 r' \quad (2.9)$$

La beauté de cette équation réside dans la densité électronique  $\rho(r)$ , car même si elle est calculée pour un système non réel (sans interaction entre les électrons) elle sera forcément la même pour un système réel (Cramer, 2004).

Maintenant, nous faisons face à un petit problème de redondance circulaire, car pour résoudre l'équation de Kohn-Sham, nous avons besoin de la densité électronique  $\rho(r)$  dans le terme  $V_H(r)$ . Pour obtenir cette densité électronique nous avons besoin de la fonction d'onde à un électron  $\Psi_i(r)$ . Et pour obtenir la fonction d'onde à un électron nous devons résoudre l'équation de Kohn-Sham. Afin de briser cette redondance, l'équation de Kohn-Sham est résolue de façon itérative. Le programme commence par faire une première estimation de la densité électronique  $\rho(r)$ , ensuite on résout l'équation 2.8 avec cette densité estimée. On obtient une fonction d'onde individuelle  $\Psi_i(r)$  qui nous permet d'obtenir une nouvelle densité

électronique Kohn-Sham  $\rho^{KS}(r)$  avec l'équation 2.4. On compare cette nouvelle densité  $\rho^{KS}(r)$  à la première estimation  $\rho(r)$  et si elle est différente, on recommence le processus en utilisant la densité  $\rho^{KS}(r)$  dans l'équation 2.8, jusqu'à convergence des densités (Cramer, 2004; Sholl et Steckel, 2009).

Maintenant tout ce qu'il manque pour faire de la DFT dans les règles c'est les approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation exacte  $E_{xc}[\{\Psi_i\}]$ . On les appelle tout simplement fonctionnelles dans le domaine.

### 2.4.3 Les fonctionnelles

Comme mentionné plus haut, il existe une grande quantité de fonctionnelles disponibles dans les logiciels de modélisation. Elles ont toutes leur particularité et leur utilité en fonction du système étudié, de la précision désirée et des ressources informatiques disponibles. Afin de s'y retrouver dans cet amas de fonctionnelles, une analogie à l'échelle de Jacob est couramment utilisée par les chercheurs. C'est John P. Perdew qui le premier formula cette analogie en 2001 (Perdew et Schmidt, 2001). Il cita dans son article un passage de la Bible chrétienne qui fait partie du chapitre de la Genèse.

<sup>10</sup>Jacob partit de Beer-Schéba, et s'en alla à Charan. <sup>11</sup>Il arriva dans un lieu où il passa la nuit; car le soleil était couché. Il y prit une pierre, dont il fit son chevet, et il se coucha dans ce lieu-là. <sup>12</sup>Il eut un songe. Et voici, une échelle était appuyée sur la terre, et son sommet touchait au ciel. Et voici, les anges de Dieu montaient et descendaient par cette échelle.

Genèse 28:10-12

Ainsi dans cette analogie, l'échelle est appuyée sur la terre et celle-ci représente la méthode Hartree-Fock. L'échelle se rend jusqu'aux cieux et c'est là que se trouve la précision chimique absolue. Et entre les deux, plusieurs barreaux sur lesquels



s'appuient différentes familles de fonctionnelles. Cette échelle utilisée dans la littérature est illustrée à la figure 2.1 et elle sera décortiquée dans les sous-sections suivantes.

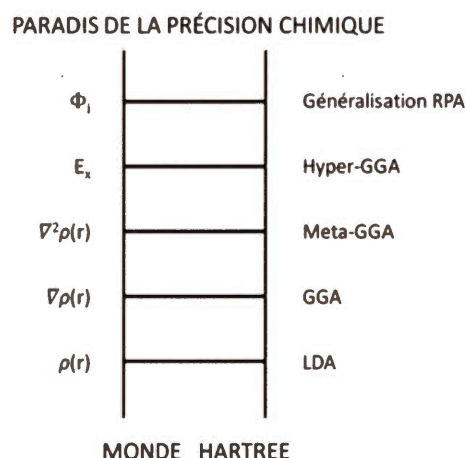


Figure 2.1 Échelle de Jacob des approximations des fonctionnelles de densité (Perdew *et al.*, 2005)

Avant toute chose, il est primordial de préciser un détail sur l'échelle de Jacob. Contrairement à d'autres méthodes où l'augmentation du niveau de théorie (par exemple passer de CIS à CISD en interaction de configuration) augmente la précision du calcul, un barreau plus haut ne garantit pas nécessairement un résultat plus précis. En effet, il existe deux grandes familles de fonctionnelles qui sont distribuées un peu partout sur l'échelle de Jacob, les fonctionnelles empiriques et les fonctionnelles non empiriques (Burke et Wagner, 2013; Cramer, 2004; Perdew *et al.*, 2005; Sholl et Steckel, 2009).

Comme leur nom l'indique, les fonctionnelles non empiriques ne contiennent absolument aucune valeur empirique, quelles qu'elles soient. Il est généralement possible de penser dans ce cas que les fonctionnelles non empiriques placées plus haut dans l'échelle vont donner des résultats qui satisfont une plus grande partie des critères de la fonctionnelle exacte et donc donner de meilleurs résultats. Par contre,



les fonctionnelles empiriques sont des fonctionnelles dont les performances sont forgées à partir de résultats expérimentaux. La qualité de leurs résultats est ainsi grandement dépendante de la base de données d'entraînement utilisée dans leur élaboration. Celles-ci peuvent être placées très bas dans l'échelle et tout de même donner des résultats exceptionnels. Dans ce cas précis, augmenter de niveau sur l'échelle ne garantit pas de meilleurs résultats. De la même façon que si l'on utilise une fonctionnelle empirique placée plus haut sur l'échelle de Jacob, si notre système ne correspond pas à son jeu de donnée, les résultats ne seront pas de meilleure qualité qu'avec une fonctionnelle non empirique de plus bas niveau. Il faut donc faire preuve de prudence et de jugement lorsque l'on souhaite monter l'échelle de Jacob (Burke et Wagner, 2013; Cramer, 2004; Janesko, 2013; Perdew *et al.*, 2005; Sholl et Steckel, 2009).

#### 2.4.3.1 LDA

Pour en revenir à cette gradation, commençons par le premier barreau de l'échelle, l'approximation de la densité locale (*Local Density Approximation*, LDA). Comme mentionné plus haut, la fonctionnelle exacte n'est pas connue, sauf pour un seul système fictif, que l'on nomme le gaz électronique homogène ou encore Jellium (Thomas, 1927). Le Jellium est une structure fictive solide dans lequel tous les noyaux sont dispersés uniformément et par incidence, tous les électrons aussi. Donc dans le Jellium, la densité électronique est constante en tout point. Ainsi nous pouvons dériver une fonctionnelle d'échange-corrélation pour le Jellium. Il suffit maintenant de définir le potentiel d'échange-corrélation  $V_{xc}(r)$  de l'équation de Kohn-Sham (Équation 2.8) en chaque point  $r$  comme étant fonction de la fonctionnelle d'échange-corrélation du Jellium et de la densité électronique  $\rho(r)$  en ce point  $r$ . Comme il est question de la densité électronique localisée en ce point, cette méthode s'appelle l'approximation de densité locale. Il va sans dire que cette méthode n'est pas une solution exacte à l'équation de Schrödinger, car elle est basée sur un système fictif. Toutefois, les fonctionnelles de type LDA sont quand même très utilisées en science des matériaux, car la densité électronique de ceux-ci

peut se rapprocher de celle du Jellium (Burke et Wagner, 2013; Car, 2016; Cramer, 2004; Perdew *et al.*, 2005; Sholl et Steckel, 2009).

#### 2.4.3.2 GGA

Le second barreau de l'échelle de Jacob regroupe les fonctionnelles de l'approximation du gradient généralisé (*Generalized Gradient Approximation*, GGA). Ces fonctionnelles utilisent la densité locale  $\rho(r)$  comme les fonctionnelles LDA, mais aussi un gradient de la densité électronique  $\nabla\rho(r)$  en chaque point  $r$ . Ce gradient est simplement la variation dans chaque direction sur la densité. Comme ces fonctionnelles utilisent deux réalités physiques du système, c'est-à-dire sa densité électronique  $\rho(r)$  et sa variation dans l'espace  $\nabla\rho(r)$ , elles sont généralement, pas toujours, de meilleure qualité que les fonctionnelles qui n'utilisent qu'un seul paramètre physique comme les LDA (Burke et Wagner, 2013; Car, 2016; Cramer, 2004; Janesko, 2013; Perdew *et al.*, 1992, 2005; Sholl et Steckel, 2009).

#### 2.4.3.3 Meta-GGA

Tout comme avec les GGA, les fonctionnelles meta-GGA tente d'améliorer la qualité de leurs résultats en ajoutant un autre facteur physique. Celles-ci sont placées au troisième barreau de l'échelle. Elles utilisent dans leur procédure la densité électronique  $\rho(r)$  comme les LDA, le gradient  $\nabla\rho(r)$  qui est aussi la dérivée première de la densité électronique comme les GGA, et finalement la dérivée seconde de la densité,  $\nabla^2\rho(r)$ . Le calcul de la dérivé seconde n'est pas un processus trivial, mais l'augmentation de précision compense largement pour le temps de calcul plus long (Burke et Wagner, 2013; Cramer, 2004; Perdew *et al.*, 2005; Sholl et Steckel, 2009).

#### 2.4.3.4 Hyper-GGA

Le quatrième barreau est occupé par la classe de fonctionnelles la plus couramment utilisée en modélisation moléculaire, les Hyper-GGA. Si l'on retourne à l'équation de

Kohn-Sham (Équation 2.8), la fonction d'onde exacte ( $\Psi_i(r)$ ) peut être calculée pour l'opérateur Hamiltonien qui ne considère pas les interactions électron-électron ( $\hat{H}_1$ ). Elle peut donc être calculée comme dans la méthode Hartree-Fock, mais en utilisant l'équation de Kohn-Sham. On obtient la fonctionnelle d'échange exact pour un système sans interaction, notée  $E_X^{HF}$ . Les fonctionnelles Hyper-GGA utilisent un mélange de fonctionnelle exacte et de fonctionnelle d'échange-corrélation GGA selon l'équation générale suivante (Équation 2.10).

$$E_{XC} = aE_X^{HF} + (1 - a)E_{XC}^{DFT} \quad (2.10)$$

Le paramètre  $a$  représente ici la proportion d'échange exact utilisée dans la fonctionnelle Hyper-GGA et est souvent utilisé comme index pour catégoriser ces fonctionnelles. Il reste maintenant à choisir une valeur pour ce paramètre  $a$  et certaines fonctionnelles ont une approche empirique de la chose. En effet, il n'existe pas de méthode rigoureuse pour déterminer  $a$ , alors pourquoi ne pas vouloir l'optimiser pour que la fonctionnelle représente le plus possible la réalité ? La très populaire fonctionnelle B3LYP (Becke, 1993; Lee *et al.*, 1988; Stephens *et al.*, 1994) utilise d'ailleurs cette approche. Elle prend la forme suivante (Équation 2.11).

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^B + (1 - c)E_C^{LDA} + cE_C^{LYP} \quad (2.11)$$

Elle inclut donc la fonctionnelle d'échange B (Becke 88) (Becke, 1988), la fonctionnelle de corrélation LYP (Lee-Yang-Parr) (Lee *et al.*, 1988) ainsi que trois paramètres ( $a$   $b$   $c$ ), d'où l'appellation B3LYP. Les trois paramètres  $a$   $b$   $c$  ont été optimisés empiriquement pour avoir les valeurs suivantes :  $a = 0,2$ ,  $b = 0,72$  et  $c = 0,81$  (Burke et Wagner, 2013; Cramer, 2004; Perdew *et al.*, 2005; Perdew et Schmidt, 2001; Sholl et Steckel, 2009).



#### 2.4.3.5 Généralisation RPA

Le dernier et ultime barreau de l'échelle de Jacob est celui des fonctionnelles de la généralisation de l'approximation de phase aléatoire (*Random Phase Approximation*, RPA). Celle-ci n'utilise absolument aucune approximation du Jellium comme les autres. Elle utilise aussi toutes les orbitales Kohn-Sham ( $\Phi_i$ ) du système, rempli ou non. C'est plus ou moins une version Cluster Couplé (section 2.1.2.3) adaptée aux orbitales Kohn-Sham de la DFT. Malgré son apparence hautement sophistiquée, ces fonctionnelles sont rarement utilisées, car elles nécessitent l'utilisation de gros jeux de base pour tenir compte des orbitales de haute énergie. Il en résulte une grande consommation des ressources informatiques, beaucoup trop importante pour une utilisation pratique en DFT (Cramer, 2004; Irelan *et al.*, 2011; Perdew *et al.*, 2005).

Avec toutes ces possibilités, le choix d'une fonctionnelle n'est pas un choix évident. Comme il a été dit, les fonctionnelles placées plus hautes sur l'échelle de Jacob ne sont pas nécessairement meilleures pour le système à l'étude. Il faut aussi considérer les ressources informatiques disponibles. Le meilleur point de départ reste de vérifier la littérature pour des études de système comparable. Il est aussi conseillé si l'on étudie un système moins connu de faire une étude de convergence avec une méthode de référence (une méthode post Hartree-Fock comme MP2, CI ou CC). Finalement, il peut toujours être intéressant de comparer les résultats théoriques avec des résultats expérimentaux s'ils sont disponibles. Il faut quand même faire attention de ne pas vouloir faire correspondre à tout prix les résultats théoriques avec les résultats expérimentaux. On pourrait alors sous-estimer l'importance de certains facteurs électroniques complexes du système.

Au vu des avantages au niveau du temps et de la précision possible, la DFT sera donc adoptée pour le présent travail de recherche comme niveau de théorie cible. C'est-à-dire qu'elle sera utilisée pour la grande majorité des calculs et surtout pour les résultats finaux de l'étude. Il est à noter toutefois que d'autres niveaux de théorie ont été utilisés pour répondre à certains besoins spécifiques.



## 2.5 Jeux de base

Les orbitales ( $\varphi$ ) nécessaires aux calculs de la fonction d'onde ou de la densité électronique ont généralement la forme suivante (Équation 2.12) (Young, 2001).

$$\varphi = Y_{lm} \sum_i C_i \sum_j C_{ij} e^{-\zeta_{ij} r^2} \quad (2.12)$$

La fonction  $Y_{lm}$  permet de définir la bonne symétrie (s,p, etc.). La fonction  $e^{-r^2}$  est appelée la fonction gaussienne primitive. Le coefficient de contraction  $C_{ij}$  et l'exposant  $-\zeta_{ij}$ , qui sont obtenus à partir de bases de données, sont propres à chaque élément et ne changeront pas durant le calcul. Ces deux données prédéfinies sont appelées jeux de base et font partie intégrante de ce que l'on nomme le niveau de théorie d'un calcul. Finalement, le seul coefficient à optimiser pour le calcul adéquat des orbitales atomiques, c'est-à-dire varier pour minimiser l'énergie du système, est  $C_i$ . C'est lui que le calcul de modélisation vise à optimiser puisque le reste est connu (Cramer, 2004; Weigend, 2006; Young, 2001).

Il existe une très grande quantité de jeux de base disponibles, chacun étant paramétré pour différents atomes, en plus d'avoir leur propre spécificité pour simuler les orbitales autour de ces atomes. Il existe ce que l'on appelle les jeux de base minimaux (STO-NG) qui vont utiliser une contraction de  $N$  fonctions gaussiennes pour simuler une orbitale Slater. Pourquoi ne pas simplement utiliser une fonction de Slater, qui représente très fidèlement l'orbitale atomique de l'hydrogène? Simplement parce que la fonction de Slater ne possède pas de réponse analytique, et qu'il est beaucoup plus facile au niveau des ressources informatiques d'approximer une orbitale Slater (STO) par une combinaison linéaire de plusieurs orbitales Gaussiennes (GTO) (Figure 2.2) (Cramer, 2004; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Young, 2001).

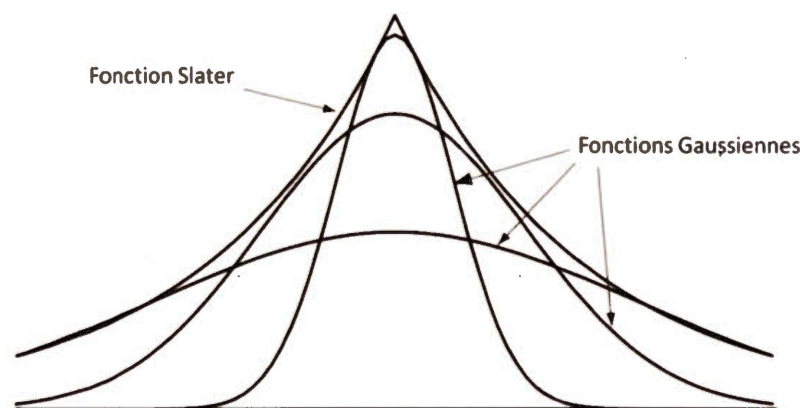


Figure 2.2 Approximation d'une orbitale Slater (STO) par des combinaisons linéaires de plusieurs orbitales Gaussiennes (GTO) (Young, 2001)

Pour les autres jeux de base modernes, c'est à dire autre que les jeux de base minimaux, leur construction générale sera la même. Ils utilisent aussi des combinaisons linéaires de fonctions gaussiennes. Mais leur contraction sera différente pour les électrons de cœur et les électrons de valence. Les électrons de cœur possèdent généralement un moins grand nombre de contractions que ceux de valence. Plus il y a de contractions, plus il y aura de flexibilité pour l'orbitale. En termes de chimie, avoir plus de flexibilité permet aux orbitales de valence d'accommoder plus facilement les électrons responsables des liaisons. Les électrons de cœur ne nécessitent pas vraiment une telle flexibilité puisqu'ils ne participent pas aux liaisons chimiques. Ces jeux de base sont ainsi catégorisés en nombre de contraction des orbitales de valence (Zêta,  $\zeta$ ). Un jeu de base avec deux contractions de valence sera nommé un jeu de base double zêta, et ainsi de suite (Cramer, 2004; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Weigend, 2006; Young, 2001).

On peut ajouter à ces jeux de base toute sorte de fonctions supplémentaires de plus hauts niveaux afin de mieux simuler une situation chimique particulière. Par exemple, on peut ajouter des fonctions de polarisation aux jeux de base afin d'augmenter la flexibilité de l'orbitale moléculaire. À noter que l'augmentation des zêta permet d'augmenter la flexibilité des orbitales atomiques, permettant une

augmentation de la précision lors de la simulation des liaisons chimiques. Une augmentation de la flexibilité des orbitales moléculaires permet d'augmenter la précision de la géométrie et aussi de régler certains problèmes à ce niveau. Nous pouvons aussi ajouter des fonctions diffuses, qui sont encore plus élevées, aux jeux de base. Celle-ci permet de considérer les effets électroniques qui se trouvent loin du noyau. Par exemple dans la simulation des anions, l'augmentation du volume de la densité électronique par la charge négative supplémentaire nécessite l'utilisation des fonctions diffuses (Cramer, 2004; W. Hehre et Ohlinger, 2014; Young, 2001).

### 2.5.1 Potentiel de cœur effectif

Lorsque l'on aborde la simulation des atomes lourds ( $Z \geq 55$ ), un problème de taille survient, le nombre d'électrons toujours grandissant à considérer fait en sorte que le temps de calcul augmente aussi énormément. Il est vrai que calculer chacun de ces électrons de façon explicite est la méthode la plus rigoureuse. Par contre, cette approche n'est pas toujours réaliste en fonction des ressources informatiques disponibles. Il existe une façon de contourner ce problème, l'utilisation de potentiel de cœur effectif (*effective core potential*, ECP). Comme mentionné dans la section 2.5 sur les jeux de base, les électrons situés au cœur de l'atome ne sont pas d'une grande importance dans les liaisons chimiques, et c'est d'autant plus vrai pour les atomes lourds. Il est donc raisonnable de vouloir les approximer pour alléger le calcul. Les potentiels de cœur effectifs vont donc remplacer les électrons situés sous la couche de valence ou la couche sous-valencielle avec un potentiel qui simulera ceux-ci. Cela nous permet de calculer de façon explicite les électrons qui sont critiques (électrons de valences et sous-valenciels) et d'accélérer les calculs en simulant les électrons moins essentiels avec un potentiel. Si l'on soupçonne que notre système est sensible aux effets relativistes, ce qui est généralement le cas avec les atomes lourds, il existe aussi des ECP qui les tiennent en compte (Cramer, 2004; Jover, 2017; Weigend, 2006; Young, 2001).



## 2.6 Solvation

La dernière section de notre chapitre sur la théorie de la modélisation moléculaire traitera de la solvation. Bien que nous ne l'ayons pas mentionné jusqu'ici, chacune des méthodes énoncées depuis le début du chapitre sont des simulations faites dans le vide. Il est néanmoins possible de modifier ces simulations pour inclure les effets des solvants.

Une des méthodes les plus rigoureuses consiste à simuler chaque molécule du solvant de façon explicite. Cela nécessite l'utilisation de conditions frontalières périodiques afin de limiter la quantité astronomique de molécules nécessaires pour une telle simulation, et aussi pour s'assurer que la concentration du soluté dans le solvant demeure constante et uniforme. Le problème majeur de cette approche réside dans la quantité de molécules impliquées dans le calcul. Il est donc impensable de faire des calculs par méthodes quantiques. Or si notre système est dépendant des effets quantiques, il faudra utiliser une autre approche (Cramer, 2004; Young, 2001).

Une des autres méthodes largement utilisées en modélisation est l'utilisation des continuums. Celles-ci consistent à remplacer le solvant par un continuum qui simulera les propriétés de celui-ci autour du soluté. Par exemple le modèle de solvation de continuum polarisable (*Polarizable Continuum Model*, PCM) de Jacopo Tomasi (Miertuš *et al.*, 1981). Chaque méthode de continuum utilise ses propres approximations pour simuler le solvant et aussi sa propre façon de placer le soluté à l'intérieur de ce continuum. Ces méthodes sont largement plus rapides que la simulation explicite, mais nécessitent de faire un choix éclairé quant au bon modèle à utiliser pour notre système. Comme toujours, une recherche de la littérature pour des systèmes comparables peut nous guider dans ce choix (Cramer, 2004; Miertuš *et al.*, 1981; Tomasi *et al.*, 2005; Young, 2001).



Il existe aussi certaines méthodes qui utilisent une approche mixte, où la première couche de solvant autour du soluté, c'est-à-dire celle avec laquelle il y a le maximum d'interaction, est simulé de façon explicite et que le tout est entouré d'un modèle de continuum (Brini *et al.*, 2016; Fennell *et al.*, 2011). Ce type d'approche nécessite quand même une grande quantité de ressources informatiques et est à utiliser avec prudence.

Pour conclure ce chapitre, nous savons maintenant que le moyen le plus rigoureux de faire de la modélisation est par les méthodes *ab initio*. Ce serait aussi l'approche à privilégier si le système à l'étude est relativement petit, ou si les ressources informatiques disponibles sont gigantesques, ce qui n'est pas notre situation dans un cas comme dans l'autre. Le choix intelligent, opter pour un niveau de théorie peut-être moins rigoureux, mais hautement plus rapide, sans pour autant diminuer la précision en deçà de ce qui est acceptable pour le présent travail. C'est pour cette raison que nous allons utiliser la DFT, avec des fonctionnelles placées assez hautes sur l'échelle de Jacob et des jeux de base double et triple zêta. Le prochain chapitre portera sur la chimie du cuivre et ses implications spécifiques au niveau de la modélisation.

## CHAPITRE III

### LA CHIMIE DU CUIVRE

Dans notre introduction (Chapitre 1) il a été mentionné l'objectif du présent travail : Utiliser la modélisation moléculaire afin de comprendre la réaction de couplage au cuivre entre des carbamates et des diiodures vinyliques. Après avoir introduit les bases de la modélisation nécessaires pour bien comprendre le travail, il est maintenant important de parler de la chimie qui est particulière au cuivre. Ce chapitre portera donc sur ce sujet et apportera une attention particulière à la modélisation du cuivre.

#### 3.1 Les réactions de couplage

L'appellation des couplages métalliques fait référence à un type précis de réaction. Ces réactions sont caractérisées par la formation d'un nouveau lien chimique entre deux molécules ou deux parties de la même molécule, que l'on nomme dans ce cas couplage intramoléculaire. La formation de ce nouveau lien est faite par l'entremise d'un atome de métal de transition. Ce même métal peut être présent en quantité stœchiométrique ou catalytique. Considérant le coût et les impacts environnementaux de l'utilisation de grandes quantités de métal, la recherche tend toujours vers les réactions de couplage métallique avec des quantités catalytiques.

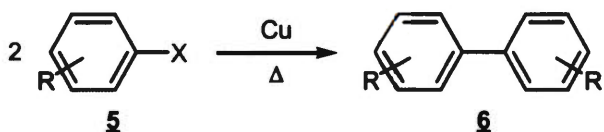
Pour les couplages métalliques standards, c'est-à-dire ceux entre deux molécules distinctes, il existe deux grandes catégories : les homocouplages et les couplages croisés. Les homocouplages font référence aux couplages entre deux molécules

identiques, comme le couplage de Glaser (Glaser, 1869), couplage entre deux alcynes terminaux par le cuivre rapporté en 1869. Les couplages croisés font plutôt référence à des réactions de couplage entre deux molécules différentes, comme le couplage de Suzuki (Miyaura *et al.*, 1979), couplage entre un composé organoboré et un partenaire halogéné par le palladium rapporté en 1979.

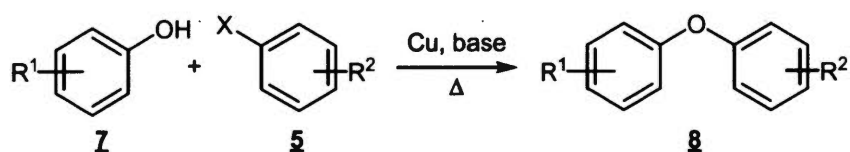
Plusieurs métaux ont reçu une certaine attention dans le but de créer des réactions de couplage métallique par exemple le palladium, le nickel, le fer et le cuivre. Ici nous nous concentrerons sur les réactions de couplage du cuivre, puisque c'est le centre d'intérêt dans le laboratoire Daoust.

Parmi les premières réactions de couplage impliquant le cuivre à avoir été développées, on retrouve la réaction d'Ullmann (Ullmann, 1898, 1904) en 1901, la condensation d'Ullmann (Ullmann et Sponagel, 1905) en 1905 et la réaction de Goldberg (Goldberg, 1906) en 1906 (Schéma 3.1). La réaction d'Ullmann est un homocouplage entre deux halogénures d'aryles 5 pour former le biaryle 6. La condensation d'Ullmann est plutôt un couplage croisé entre un phénol 7 et un halogénure d'aryle 5. Finalement, la réaction de Goldberg est semblable à la condensation d'Ullmann, mais utilise à la place du phénol une aniline 9 ou un amide 11. Mais ces trois réactions partagent toutes plusieurs défauts, comme des conditions drastiques de chauffage, des temps de réaction assez longs, des quantités stœchiométriques de cuivre et des rendements plutôt bas et imprévisibles (Hassan *et al.*, 2002; Sperotto *et al.*, 2010). Mais ces problèmes n'ont pas empêché les chimistes d'utiliser ces méthodes aux niveaux industriel, pharmaceutique, agroalimentaire et autres (Sperotto *et al.*, 2010).

### Réaction d'Ullmann



### Condensation d'Ullmann



### Réactions de Goldberg

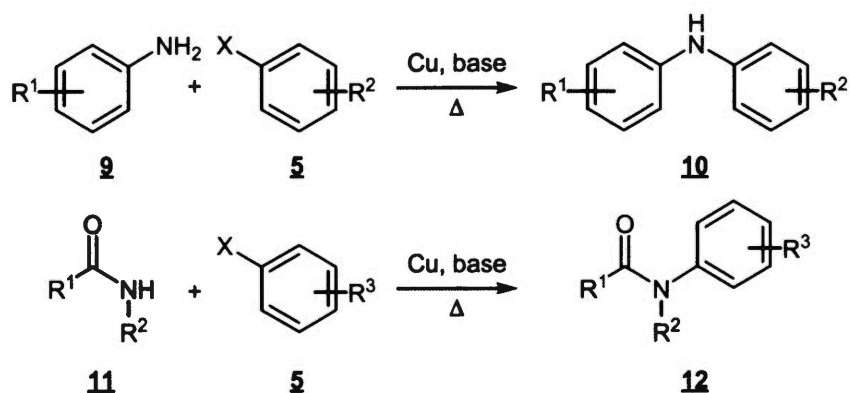


Schéma 3.1 Premières réactions de type Ullmann

Au fil des ans, plusieurs modifications à la réaction d'Ullmann ont permis de l'améliorer. On retrouve par exemple l'utilisation de ligands et l'utilisation d'autres métaux à la place du cuivre, notamment le palladium. C'est Buchwald (Aranyos *et al.*, 1999; Guram et Buchwald, 1994; Guram *et al.*, 1995; Palucki *et al.*, 1997; Torraca *et al.*, 2001) et Hartwig (Louie et Hartwig, 1995; Mann et Hartwig, 1997; Mann *et al.*, 1999; Paul *et al.*, 1994) qui sont reconnus comme les pionniers dans le développement de ces réactions, bien que le palladium et l'utilisation de ligand ont été rapportés avant leurs travaux (Busch et Weber, 1936; Kosugi *et al.*, 1983). Ils ont permis de mettre en place une grande quantité de conditions pour le couplage catalysé par le palladium et des ligands azotés. Malgré leurs avantages énormes sur les réactions classiques, l'utilisation du palladium rend ces couplages peu pratiques



en industrie. Le palladium est un métal très coûteux et ses dérivés sont souvent toxiques. C'est pourquoi il a été primordial de se tourner vers des solutions moins coûteuses et moins dommageables. Mais comme l'utilisation de ligand était déjà bien implantée dans le domaine, les couplages au cuivre avec ceux-ci se sont avérés une progression logique et heureusement très efficace (Antilla *et al.*, 2002; Hennessy et Buchwald, 2002; Jiang *et al.*, 2003; Kiyomori *et al.*, 1999; Klapars *et al.*, 2001, 2002; Ma *et al.*, 1998; Nordmann et Buchwald, 2003; Surry et Buchwald, 2010; Tye *et al.*, 2008).

### 3.2 Le couplage au cuivre

Les couplages au cuivre de type Ullmann sont dans l'ensemble bien compris, et il existe pour le moment plusieurs mécanismes proposés pour ces réactions. Et chacun de ces mécanismes proposés est supporté par plusieurs études expérimentales et computationnelles. Donc, pour l'instant, il n'existe pas de consensus sur la nature exacte de ce mécanisme. Ceci étant dit, le mécanisme le plus accepté par les chimistes organiciens est celui d'addition oxydante et élimination réductrice (Schéma 3.2) (Evano et Blanchard, 2013; Paine, 1987). Ce mécanisme est inspiré des réactions de couplage au palladium qui ont largement été étudiées. C'est aussi le mécanisme qui semble bien correspondre aux résultats que l'on observe dans notre laboratoire.

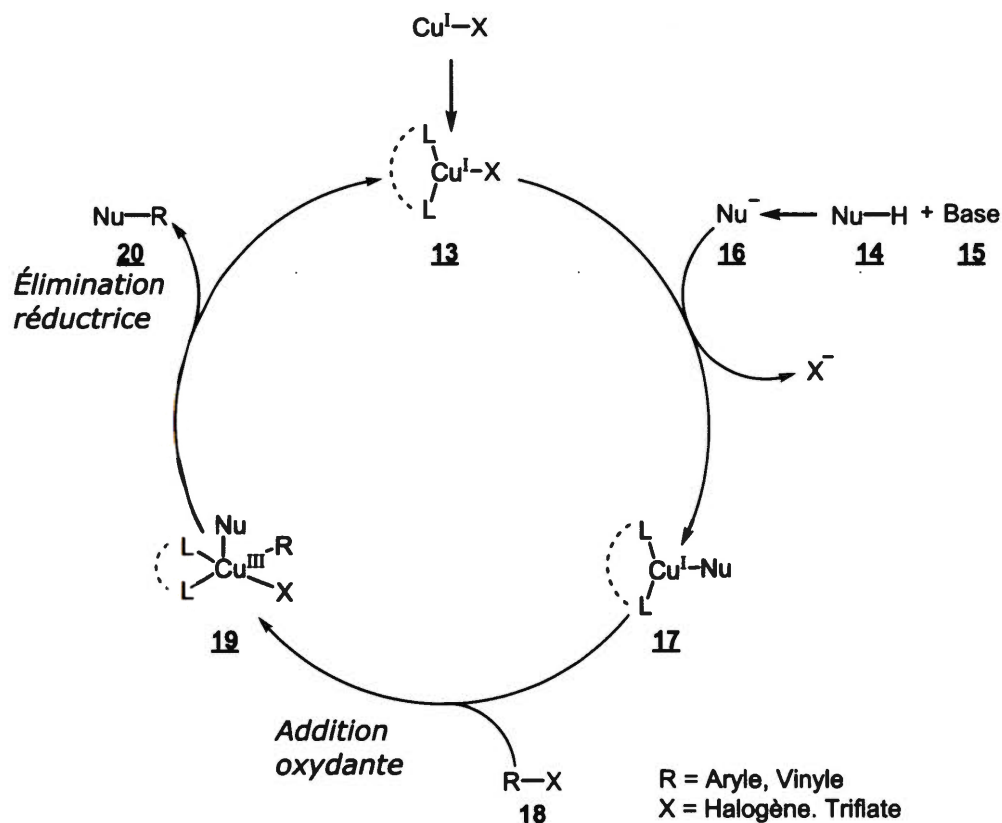


Schéma 3.2 Cycle catalytique du couplage au cuivre  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{III}}$

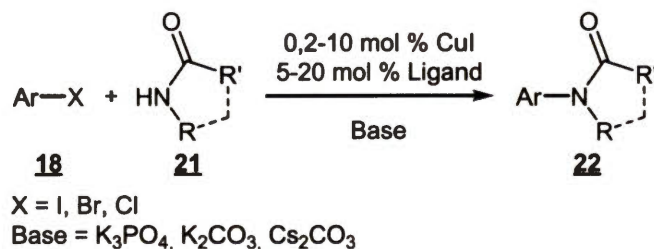
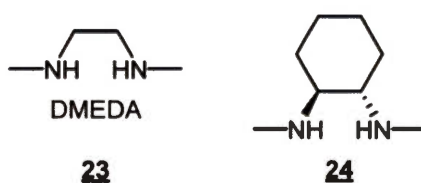
La première étape du mécanisme est la complexation du cuivre(I) par les ligands pour former le complexe de cuivre(I) **13**. Cette ligation permet entre autres d'augmenter la solubilité du sel de cuivre dans les solvants organiques (Williams *et al.*, 1967). Parallèlement, le nucléophile **14** se fera déprotonner par une base **15** pour former un intermédiaire nucléophile anion **16**. L'intermédiaire **16** réagit ensuite avec le complexe **13** pour faire un échange sur la coordination du cuivre(I) entre l'halogénure et le nucléophile pour former le nouveau complexe cuivre-ligand-nucléophile **17**. Ensuite, le complexe **17** subira une addition oxydante en présence de l'halogénure insaturé **18**. Cette addition oxydante se fait par l'insertion du cuivre entre la liaison carbone halogénure pour former le complexe de cuivre(III) **19**. Finalement, l'élimination réductrice du cuivre permet de reformer le complexe catalyseur **13** et libère le produit de couplage **20** avec le nucléophile à l'ancienne

position de l'halogénure éliminé avec rétention de la configuration si la portion R est vinylique.

### 3.2.1 Les ligands

Comme mentionné plus haut, l'une des plus grandes améliorations aux conditions classiques d'Ullmann qui a permis de faire les couplages dans des conditions plus douces est l'utilisation de ligands. Un ligand est une base de Lewis qui vient se lier au métal par le biais d'électrons qui peuvent se placer dans les orbitales vides du métal (Cotton, 1999). Les différents ligands sont généralement classés en fonction du nombre de liaisons qu'ils peuvent former que l'on nomme la denticité. Simplement, un ligand qui ne peut faire qu'une seule liaison est dit monodenté, un ligand qui peut en faire deux est dit bidenté et ainsi de suite. Les ligands polydentés, que l'on nomme aussi agents chélatants, forment avec les métaux des chélates. La formation de ceux-ci est favorisée au niveau entropique, car ils peuvent déplacer plusieurs ligands monodentés pour un ligand polydenté, augmentant le nombre de molécules libres (Matell, 1967; Myers, 1978). Ce n'est pas le seul facteur qui favorise l'entropie de la chélation (Chung, 1979), néanmoins elle est pratiquement toujours favorable par rapport aux ligands monodentés.

Le choix du ligand est très important pour l'efficacité du couplage au cuivre. Buchwald s'est penché sur ce choix en testant une grande variété de ligands sur la réaction d'amidation d'aryle (Schéma 3.3) (Klapars *et al.*, 2002) pour conclure que les ligands diaminés N,N'-diméthyléthylène-1,2-diamine **(23)** (DMEDA) et N,N'-diméthylcyclohexyl-1,2-diamine **(24)** (Figure 3.1), ou des analogues à ceux-ci, sont les plus efficaces pour les couplages C-N catalysés par le cuivre.

Schéma 3.3 Amidation d'aryle par Buchwald (Klapars *et al.*, 2002)Figure 3.1 Ligands diamminés les plus efficaces pour la réaction d'amidation d'aryle selon Buchwald (Klapars *et al.*, 2002)

### 3.3 La réaction de couplage étudiée dans ce projet

Tout a commencé en 2008, lorsque Sanapo, du groupe Daoust, a effectué le couplage entre différents nucléophiles azotés et le 1,2-diiodoéthène par le cuivre (Sanapo, 2007; Sanapo et Daoust, 2008). Sanapo a testé cette réaction avec différents ligands, notamment le DMEDA (**23**). Il avait essayé à l'époque le couplage entre l'oxazolidinone (**1a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**) avec un très bon rendement de 94% (Schéma 3.4) (Sanapo et Daoust, 2008).

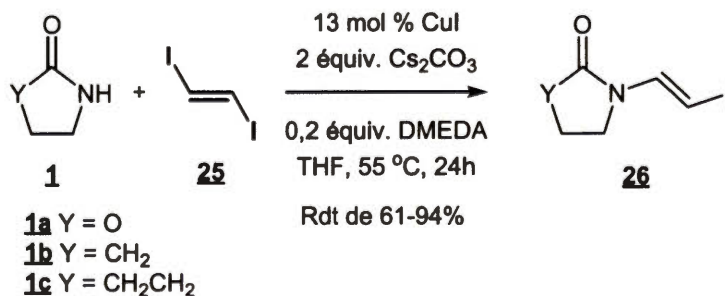


Schéma 3.4 Réaction de couplage au cuivre par Sanapo (Sanapo et Daoust, 2008)



Rahem, du même groupe, a aussi optimisé la réaction de couplage C-N et a dérivé à partir de celle-ci un outil de synthèse menant à la formation d'acides aminés non naturels (Rahem, 2010). Dans l'étude de Rahem, le ligand le plus efficace fut le DMEDA (**23**). Finalement, c'est Ricard, toujours du groupe Daoust, qui a utilisé cette séquence de synthèse dans le cadre de sa thèse de doctorat. Durant ses recherches, il a testé plusieurs nucléophiles azotés et plusieurs diiodures vinyliques pour tomber sur la réaction d'intérêt pour le présent travail (Schéma 3.5) (Ricard *et al.*, 2018). C'est à ce moment que le groupe de Daoust a voulu se pencher un peu plus sur le mécanisme pour expliquer les résultats obtenus.

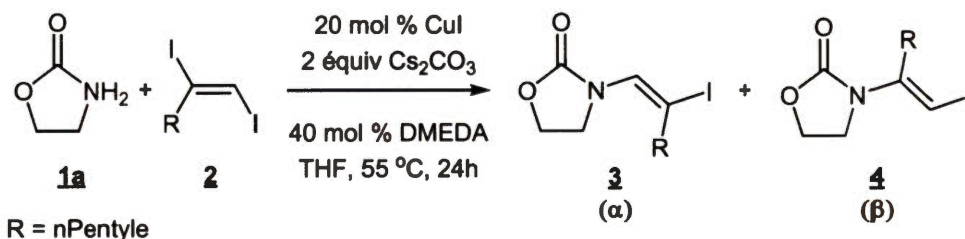


Schéma 3.5 Réaction de couplage entre l'oxazolidinone (**1a**) et le 1,2-diiodohept-1-ène (**2**) par Ricard

La question qui se posait à ce moment venait du ratio entre les deux isomères produits. Il était aussi possible de faire changer ce ratio en changeant le ligand. Par exemple en utilisant TMEDA comme ligand au lieu du DMEDA, le ratio α/β passe de 5,5/1 à 1,7/1. C'est pourquoi une étude de modélisation moléculaire de cette réaction a été lancée.

### 3.4 Particularité de la modélisation du cuivre

Les métaux de transitions sont reconnus pour être difficiles à modéliser, et le cuivre n'y échappe pas (Crabtree et Mingos, 2007; Cramer, 2004; Young, 2001). Un des problèmes liés aux métaux de transition est leur sensibilité aux effets de corrélation électronique (voir section 2.1.1). Plus précisément les métaux de transition de la première rangée, les complexes avec de petits nombres de coordination et les

complexes qui comprennent des éléments lourds sont particulièrement sensibles aux effets de corrélation électronique (Crabtree et Mingos, 2007; Cramer, 2004). Cette sensibilité accrue vient de la faible différence des niveaux d'énergie entre l'état fondamental et les états excités des métaux de transitions. De plus, cette faible différence rend la convergence des calculs plus difficile, ce qui augmente encore la complexité de la modélisation des métaux de transition (Crabtree et Mingos, 2007; Young, 2001).

Il existe plusieurs approches pour traiter ce problème, en fonction de la précision voulue. La première étant d'ignorer ces effets de corrélations en utilisant la méthode Hartree-Fock (voir section 2.1.1). Il va sans dire que ce n'est vraiment pas une solution idéale que d'ignorer le problème. Ensuite, une des options sensées serait d'obtenir la corrélation électronique par une méthode post Hartree-Fock (voir section 2.1.2). Ces méthodes sont généralement très coûteuses au niveau informatique et considérant la taille de notre système, cette approche ne sera pas exploitée. Il existe aussi des méthodes semi-empiriques spécialement conçues pour modéliser les métaux de transition comme la méthode PM3/tm (voir section 2.3). Mais comme nous désirons obtenir des résultats de très haute précision, cette alternative ne sera utilisée que dans des calculs préliminaires, puisqu'en tant que méthode semi-empirique, la méthode PM3/tm utilise plusieurs approximations qui influencent les résultats. Finalement l'approche optimale est l'utilisation de la DFT (voir section 2.4) qui inclut les effets de corrélations électroniques dans sa théorie. Celle-ci est moins coûteuse en temps que les méthodes post Hartree-Fock et nous fournit des résultats de qualité comparable (Crabtree et Mingos, 2007).

De par leur hybridation particulière, les métaux de transition nécessitent aussi une grande flexibilité au niveau de leurs orbitales (Young, 2001). Afin de leur accorder cette flexibilité, il est essentiel d'utiliser des jeux de base au moins double zêta, puisque ceux-ci possèdent plus de contraction pour les orbitales de valence (voir section 2.5). De plus, l'utilisation de fonctions de polarisation est aussi fortement recommandée. Les complexes organométalliques ont aussi tendance à développer

des charges sur l'atome métallique, ce qui nécessite l'utilisation de fonctions diffuses pour bien simuler l'expansion du nuage électronique.

Finalement, l'utilisation d'ECP (voir section 2.5.1) est aussi très importante pour deux raisons. Premièrement les métaux de transition possèdent beaucoup d'électrons, et remplacer les électrons de cœur par un potentiel permet de gagner un temps considérable. Deuxièmement, les métaux de transition sont largement influencés par les effets relativistes. Par exemple, les effets relativistes sont responsables de la couleur rougeâtre du cuivre. Utiliser un ECP est un moyen peu coûteux de les inclure dans notre simulation (Crabtree et Mingos, 2007; Young, 2001).

En conclusion, après avoir abordé les débuts de la chimie du cuivre, ainsi que ses récents développements, nous avons discuté des différents problèmes liés à la modélisation de celui-ci. Pour résoudre ces difficultés, nous avons choisi d'utiliser la DFT pour la corrélation électronique, avec des jeux de base double et triple zêta ainsi que des ECP. Les différentes approches que nous avons utilisées durant nos travaux seront présentées dans le chapitre suivant. Plus précisément, la modélisation effectuée sera celle de la réaction entre l'oxazolidinone (**1a**) et le 1,2-diiodohept-1-ène (**2**) (Schéma 3.5) de Ricard.



## CHAPITRE IV

### SIMULATION DU COUPLAGE AU CUIVRE ET SON CYCLE CATALYTIQUE

Dans les précédents chapitres, nous avons parlé de la théorie de la modélisation moléculaire, de la chimie du cuivre et comment les caractéristiques du cuivre influencent la modélisation que l'on peut en faire. Dans ce chapitre, nous allons mettre toute cette théorie en pratique afin de modéliser le cycle catalytique du cuivre dans un couplage entre un carbamate et un diiodure vinylique. Ceci étant dit, lorsque nous avons commencé ces travaux de recherche, notre connaissance de la modélisation était très modeste. Nous avons dû apprendre beaucoup de choses par nous-mêmes, y compris l'utilisation des différents programmes que nous avons choisis. Ce fut un énorme travail de débroussaillage, car ce domaine était très peu exploité au sein de l'université, et absolument inexistant dans notre laboratoire. Après plusieurs lectures, essai et erreur, résolution de problèmes et optimisation de nos techniques, nous sommes finalement parvenus à faire une modélisation complète du cycle catalytique du cuivre. L'ensemble de nos péripéties et surtout nos résultats seront présentés dans ce chapitre.

#### 4.1 Article de Guo

Comme mentionné plus haut, au départ nous n'avions que très peu de connaissances en la matière. Il était donc évident, si nous voulions commencer à faire de la modélisation, que nous devions nous inspirer des travaux d'autres personnes plus expérimentés. C'est ici que les travaux du groupe de Guo (Zhang *et al.*, 2007) entrent en jeu. Dans leur article de 2007, ils ont exploré la réaction de



couplage au cuivre entre un halogénure d'aryle et un amide. Par souci de coût informatique, ils ont sélectionné les composés les plus simples pour les deux substrats et le ligand, soit le bromobenzène (**27**), l'acétamide (**28**) et l'éthylène diamine (EDA) pour mener au produit de couplage **29** (Schéma 4.1).

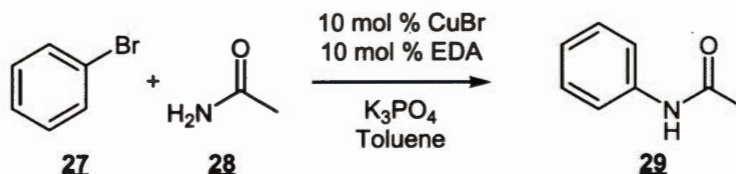


Schéma 4.1 Réaction de couplage du bromobenzène (**27**) et de l'acétamide (**28**) par le cuivre modélisé par Guo (Zhang et al., 2007)

Ils ont utilisé pour l'ensemble de leurs calculs la DFT avec la fonctionnelle B3LYP. Pour leur optimisation géométrique, ils ont utilisé le jeu de base 6-31G\*, qui est un jeu de base double zêta avec fonctions de polarisations sur tous les atomes sauf l'hydrogène. Ils ont ensuite fait des calculs d'énergies (*single point calculation*), sur leurs géométries optimisées, avec le jeu de base 6-311+G(d,p), qui est un jeu de base triple zêta avec fonctions de polarisations sur tous les atomes et fonction diffuse sur tous les atomes sauf l'hydrogène. Finalement, pour considérer les effets de solvant, ils ont utilisé le modèle de continuum CPCM (Zhang et al., 2007).

Il existe plusieurs modes possibles par lesquels ce couplage peut se faire en fonction des espèces présentes en solution. Et chacune de ces espèces est en équilibre avec les autres (Schéma 4.2).

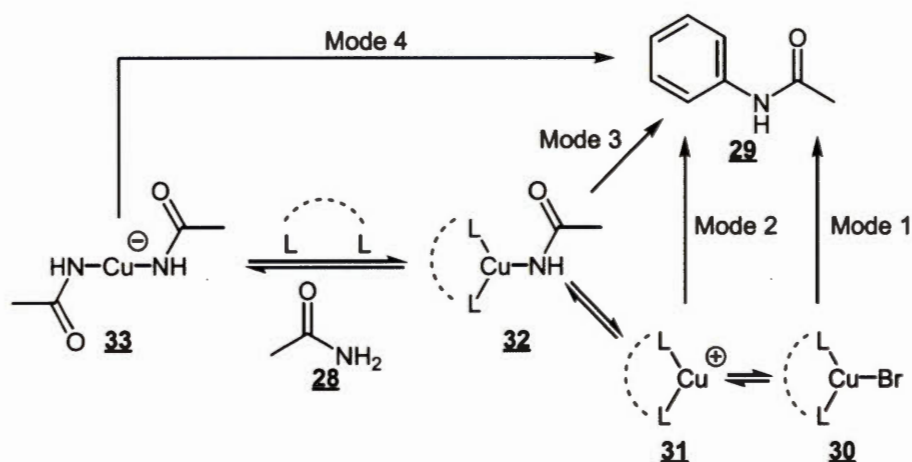


Schéma 4.2 Les quatre modes par lesquelles l'addition oxydante peut se produire pour mener au produit **29**.

Le mode 1 de la réaction (complètement à droite du schéma 4.2) se fait par l'espèce cuivre-brome-ligand **30**. Cette première espèce est en équilibre avec l'espèce réactive du mode 2, l'espèce cuivre-ligand **31** chargé positivement. L'espèce réactive du mode 3 est aussi en équilibre avec la deuxième, c'est l'espèce cuivre-ligand-nucléophile **32**. Finalement celle-ci est en équilibre avec l'espèce du dernier mode de réaction, l'espèce cuivre-binucléophile **33** chargé négativement.

Donc la première étape du travail de Guo fut d'établir des relations d'équilibre entre les différentes espèces (Schéma 4.3). Bien qu'une étude cinétique de Buchwald (Strieter *et al.*, 2005) indique que le mode 3 d'addition oxydante sur l'espèce cuivre-ligand-amidate **32** est le plus probable, par rigueur Guo étudia chacun des chemins possibles. Après avoir calculé l'énergie de chacun des composés de ces équations, Guo a pu déterminer la différence d'énergie entre les produits et les réactifs.

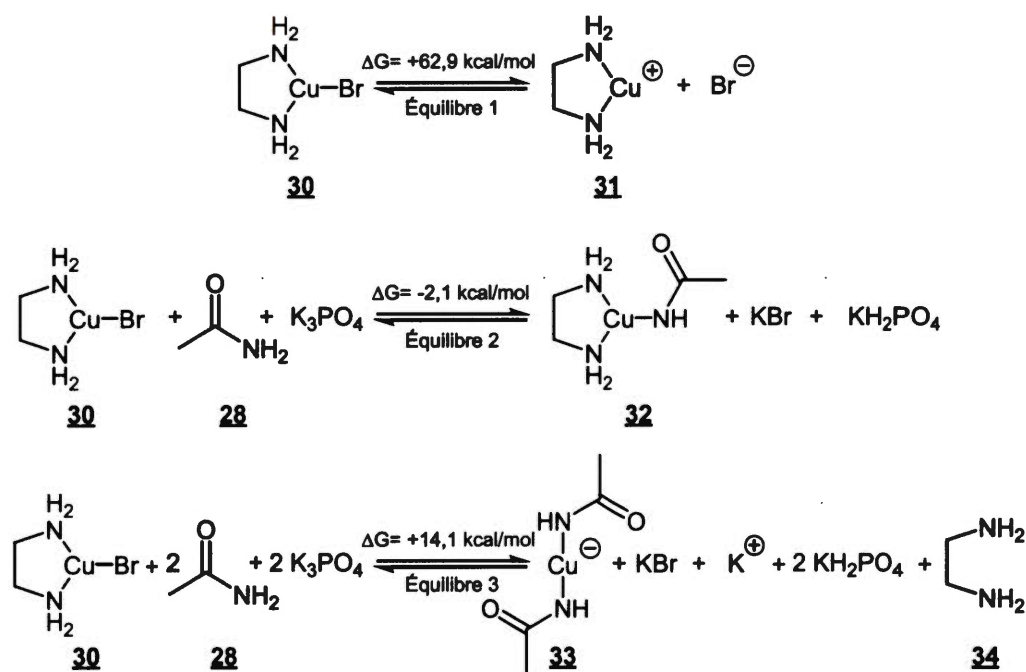


Schéma 4.3 Équations d'équilibres pour les quatre espèces chimiques présentes en solution selon Guo (Zhang *et al.*, 2007)

Une des premières choses que l'on peut remarquer dans le schéma 4.3, c'est que les équations d'équilibre ne sont pas balancées. En effet, l'acide conjugué de la base  $\text{K}_3\text{PO}_4$  est indiqué comme étant  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , alors que si les équations étaient balancées, ce serait  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ .

Afin de calculer les concentrations relatives, Guo mentionne dans son article qu'ils ont dû faire quelques approximations. La première est de considérer que la base ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) et tous les sels produits ( $\text{KBr}$  et  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) sont solides dans le milieu réactionnel, conséquemment leur concentration est de 1. Ensuite, ils ont fixé la concentration du nucléophile (l'acétamide) à 1 M, du substrat (le bromobenzène) à 1 M aussi et du ligand (l'EDA) à 0,1 M.

Ces approximations permettent aussi de faire abstraction du fait que les équations d'équilibre ne sont pas balancées pour les dérivés de la base. Ceux-ci ont donc une concentration égale à 1 dans les équations des constantes d'équilibres (Équation 4.1 à 4.3).

$$K_1 = \frac{[31][Br^-]}{[30]} \quad (4.1)$$

$$K_2 = \frac{[32][KBr][KH_2PO_4]}{[30][Acétamide][K_3PO_4]} \quad (4.2)$$

$$K_3 = \frac{[33][KBr][K^+][KH_2PO_4]^2[EDA]}{[30][Acétamide]^2[K_3PO_4]^2} \quad (4.3)$$

Les constantes d'équilibres ( $K_1$ ,  $K_2$  et  $K_3$ ) sont calculées à partir de l'équation 4.4 et des énergies ( $\Delta G$ ) du schéma 4.3

$$K = e^{\frac{-\Delta G}{RT}} \quad (4.4)$$

Ici R est la constante des gaz parfaits et T la température. Finalement, en utilisant les équations 4.1 à 4.3 ainsi que les concentrations déterminées plus tôt, Guo a pu calculer approximativement les concentrations relatives des 4 espèces réactives en solution pour le couplage (Figure 4.1). Ainsi l'espèce la plus présente en solution est le complexe cuivre-ligand-amidate 32.



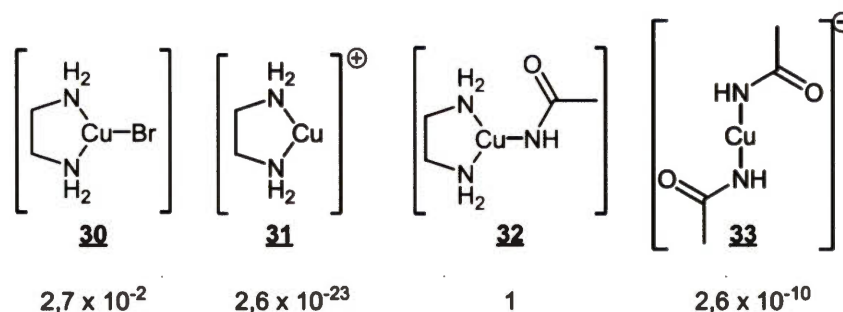


Figure 4.1 Concentrations relatives des quatre espèces réactives de cuivre pour l'addition oxydante selon Guo (Zhang *et al.*, 2007)

Ensuite, l'équipe de Guo a calculé la barrière d'énergie pour arriver à l'état de transition de l'addition oxydante, qui serait l'étape limitante selon les résultats expérimentaux de Buchwald (Strieter *et al.*, 2005). L'addition oxydante est représentée au schéma 4.4 avec l'espèce cuivre-ligand-nucléophile comme exemple.

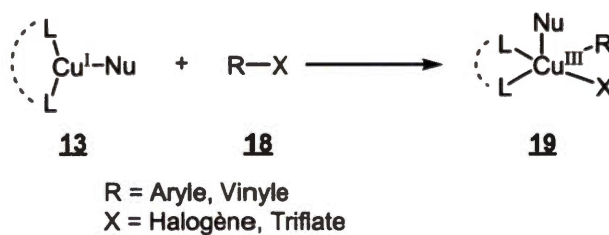
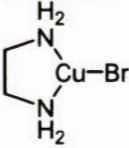
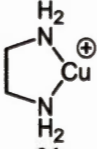
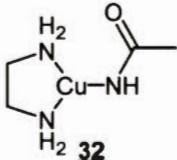
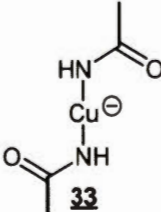


Schéma 4.4 Addition oxydante du cycle catalytique du cuivre

Ces barrières d'énergie sont rapportées dans le tableau 4.1. La première information que l'on remarque est la très faible barrière d'énergie pour la deuxième espèce de cuivre. Pourtant l'étude cinétique de Buchwald (Strieter *et al.*, 2005) prédisait la troisième espèce comme étant préférentielle. En regardant les concentrations, on peut comprendre pourquoi la deuxième espèce n'est pas préférentielle puisque sa concentration est très très faible. C'est pourquoi Guo a utilisé l'équation 4.5 afin de calculer la réactivité relative de chaque espèce en fonction de la barrière d'énergie ( $\Delta G^\ddagger$ ) et de la concentration relative de chaque espèce (Tableau 4.1).

$$\text{Réactivité relative} = \text{Concentration relative} \times e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (4.5)$$

Tableau 4.1  
Concentrations relatives, barrières d'énergie et réactivité relative des 4 espèces de cuivre selon Guo (Zhang *et al.*, 2007)

| Espèces de cuivre                                                                                | Concentrations relatives | Barrières d'énergie | Réactivités relatives |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| <br><b>30</b>   | $2,7 \times 10^{-2}$     | 31,6 kcal/mol       | $2,1 \times 10^{-4}$  |
| <br><b>31</b>  | $2,6 \times 10^{-23}$    | 3,0 kcal/mol        | $1,7 \times 10^{-6}$  |
| <br><b>32</b> | 1                        | 28,7 kcal/mol       | 1,0                   |
| <br><b>33</b> | $2,6 \times 10^{-10}$    | 44,3 kcal/mol       | $1,1 \times 10^{-21}$ |

On constate finalement que c'est bel et bien l'espèce **32** qui est majoritaire en termes de réactivité, comme l'avait prédit Buchwald (Strieter *et al.*, 2005), sous toute réserve que c'est l'addition oxydante qui est l'étape limitante. Guo modélisa l'étape de l'élimination réductrice afin de vérifier que la barrière énergétique est plus basse

que l'addition oxydante. L'élimination réductrice est représentée au schéma 4.5 avec l'espèce cuivre-ligand-nucléophile comme exemple.

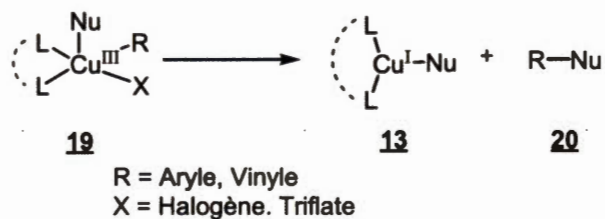
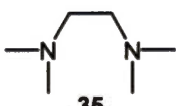
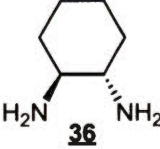
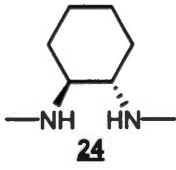


Schéma 4.5 Élimination réductrice du cycle catalytique du cuivre

La barrière d'énergie de l'élimination réductrice est de 25,2 kcal/mol, soit 3,5 kcal/mol plus bas que l'addition oxydante qui est de 28,7 kcal/mol. Ceci confirme que l'addition oxydante est l'étape limitante dans le couplage.

Finalement dans cette étude, Guo investiga l'influence du ligand et confirma que les ligands N,N'-diméthyléthylène-1,2-diamine (**23**) (DMEDA) et N,N'-diméthylcyclohexyl-1,2-diamine (**24**) (Figure 3.1) sont les plus réactifs, comme Buchwald l'avait démontré expérimentalement (Klapars *et al.*, 2002). Les résultats de Guo sont présentés au tableau 4.2. Les réactivités relatives sont calculées avec l'équation 4.5.

**Tableau 4.2**  
**Comparaison des barrières d'énergie et des réactivités relatives de différent ligand**  
**selon Guo (Zhang *et al.*, 2007)**

| Ligand                                                                                           | Formation du<br>Cu(I)-amidate | Barrière d'énergie | Réactivité relative    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------|
| <br><b>34</b>   | -2,1 kcal/mol                 | 26,6 kcal/mol      | 1,0                    |
| <br><b>23</b>   | -4,7 kcal/mol                 | 25,0 kcal/mol      | 8,8                    |
| <br><b>35</b>   | 1,0 kcal/mol                  | 34,8 kcal/mol      | 1,1 x 10 <sup>-5</sup> |
| <br><b>36</b>  | -1,9 kcal/mol                 | 27,7 kcal/mol      | 0,22                   |
| <br><b>24</b> | -6,6 kcal/mol                 | 24,0 kcal/mol      | 36                     |

Après cela, nous avons voulu suivre une méthodologie semblable afin de modéliser la réaction de Simon Ricard de notre laboratoire (Schéma 4.6).



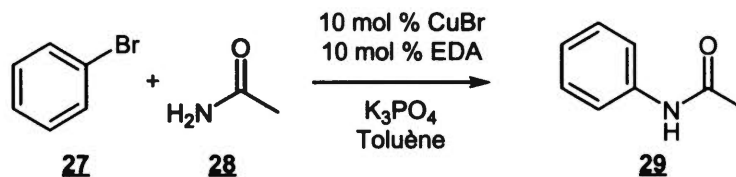
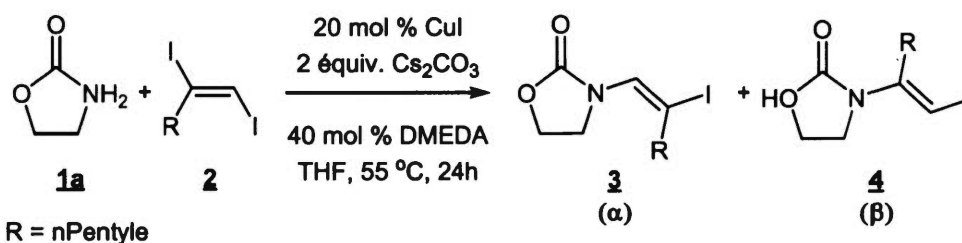
*Réaction modélisée par Guo**Réaction de Simon Ricard*

Schéma 4.6 Réaction modélisée par Guo en comparaison de la réaction qui sera étudiée dans ce travail

La première différence majeure entre nos deux réactions est que celle de Guo est sur un monobromure aromatique (**27**) alors que la nôtre est sur un diiodure vinylique (**2**). Ce diiodure étant asymétrique, nous pouvons obtenir deux isomères pour notre réaction (**3 $\alpha$ /4 $\beta$** ). Ensuite, au lieu d'avoir l'acétamide (**28**) comme nucléophile, nous avons un carbamate cyclique, l'oxazolidinone (**1a**). Finalement, le ligand, la base, le solvant et la source de cuivre sont différents.

La prochaine section portera donc sur nos résultats, mais surtout sur la grande quantité d'essais effectués tout au long de notre recherche. Ces essais sont le fruit de notre apprentissage progressif de la modélisation et surtout des embûches causées par la réaction à modéliser.

#### 4.2 Début en modélisation

Lorsque nous avons entrepris ces travaux, nos connaissances en modélisation moléculaire étaient plutôt modestes. C'était aussi la première fois que le groupe

Daoust se lançait dans ce domaine. C'est pourquoi nous avons essayé plusieurs fois avant d'obtenir la qualité de résultats que nous voulions. Le tableau 4.3 répertorie sommairement ces essais infructueux. Chaque entrée est un niveau de théorie utilisé ainsi que les raisons pour lesquelles nous avons changé. À la suite de ce tableau, nous décrivons chacune des entrées en détail.

**Tableau 4.3**  
Différentes méthodes utilisées au cours de notre apprentissage de la modélisation

| Entrée | Fonctionnelle                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Solvatation | Jeu de base<br>Atomes<br>H C N O | Jeu de base<br>Atomes<br>Cu Cs I | ECP<br>Atomes<br>Cu Cs I |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 1      | B3LYP                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CPCM        | LANL2DZ                          |                                  | Non                      |
|        | Aucune recherche conformationnelle faite à ce moment-là. Le jeu de base manque cruellement de précision pour les atomes légers (H, C, N, O).                                                                                                                                                            |             |                                  |                                  |                          |
| 2      | M06-2X                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CPCM        | 6-311+G(d,p)                     | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Nous avons essayé de faire une recherche conformationnelle «par inspection». La fonctionnelle M06-2X n'est pas faite pour modéliser des molécules organométalliques.                                                                                                                                    |             |                                  |                                  |                          |
| 3      | M06                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CPCM        | 6-311+G(d,p)                     | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Est-ce que cette méthode est <i>size-consistent</i> ? Devrions-nous utiliser une méthode restreinte ou pas? Certaines structures ne convergent pas, utiliser une grille d'intégration aiderait peut-être. Finalement le jeu de base 6-311+G(d,p) est trop gros pour faire une optimisation géométrique. |             |                                  |                                  |                          |
| 4a     | M06                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CPCM        | 6-31+G(d,p)                      | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Optimisation géométrique : Certaines structures ne convergent toujours pas                                                                                                                                                                                                                              |             |                                  |                                  |                          |
| 4b     | M06                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CPCM        | 6-311+G(d,p)                     | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Single point calculation : Niveau de théorie employé dans ce projet                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                  |                                  |                          |
| 5a     | B3LYP                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CPCM        | 6-31+G(d,p)                      | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Optimisation géométrique : Niveau de théorie employé dans ce projet                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                  |                                  |                          |
| 5b     | M06                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | CPCM        | 6-311+G(d,p)                     | LANL2DZ                          | LANL2DZ                  |
|        | Single point calculation : Niveau de théorie employé dans ce projet                                                                                                                                                                                                                                     |             |                                  |                                  |                          |

La première entrée du tableau 4.3 relate le tout début de nos travaux. À ce moment il a fallu commencer par apprendre comment fonctionnent le logiciel Gaussian 09 et son programme de visualisation Gaussview 5 (Frisch *et al.*, 2016). Ne sachant pas trop comment faire autrement, nous avons simplement utilisé la fonctionnelle B3LYP

et le jeu de base LANL2DZ. Nous avons choisi cette fonctionnelle puisque c'était la même que Guo (Zhang *et al.*, 2007) et le jeu de base LANL2DZ parce que c'était le seul jeu de base qui apparaissait dans les menus de Gaussview, et qui était paramétré pour tous les atomes de notre réaction (H, C, N, O, Cu, I et Cs). Nous ne savions pas non plus à l'époque que les programmes de modélisation ne convergeaient pas spontanément vers le conformère de plus basse énergie et qu'il fallait au préalable faire une recherche conformationnelle. Malgré tout, nous avons obtenu des résultats qui allaient dans le même sens que Guo (Zhang *et al.*, 2007). La raison pour laquelle nous avons changé de méthode, ou plutôt que nous nous sommes aperçus des faiblesses de celle-ci, est la difficulté que nous avons à faire converger les structures de l'élimination réductrice du cycle catalytique. En cherchant des informations à ce sujet nous avons demandé un coup de main à Claude Legault, professeur à l'université de Sherbrooke. C'est lui qui nous a indiqué les problèmes de notre méthode et qui nous a aiguillés pour la suite de nos travaux.

Suite à notre conversation avec Claude Legault, nous nous sommes intéressés à ses travaux et dans un de ses articles, il présente la modélisation d'un mécanisme d'oxydation impliquant l'iode hypervalent (Beaulieu et Legault, 2015). Puisque cette réaction implique l'iode et que la nôtre aussi, nous avons voulu tester la fonctionnelle M06-2X que Claude avait utilisée dans ses calculs, sans trop savoir ce que cela impliquait pour nous (Entrée 2 du tableau 4.3). À l'instar de Claude, nous avons aussi commencé à utiliser des jeux de base mixte (6-311+G(d,p) et LANL2DZ) pour nos simulations. Bien qu'il ne soit pas recommandé d'utiliser cette approche, c'est aussi un moyen de contourner les limitations du jeu de base 6-311+G(d,p) qui n'est pas paramétré pour les atomes de Cu, I et Cs tout en conservant la précision du 6-311+G(d,p) par rapport au LANL2DZ pour les autres atomes. Nous avons aussi à ce moment recommencé toutes nos structures en appliquant une recherche conformationnelle qui peut être qualifiée «par inspection», c'est-à-dire que nous regardions nos structures en déterminant les angles dièdres qui pouvaient être critiques et en faisant un balayage de ces angles à notre niveau de théorie actuel pour vérifier la géométrie vers laquelle la structure converge.



La recherche conformationnelle «par inspection» a par la suite été abandonnée. Ce fut un processus très long, pas tellement rigoureux, ni reproductible. Nous nous sommes donc tournées vers une alternative, l'utilisation des algorithmes Monte-Carlo de recherche conformationnelle avec le logiciel Spartan 14 de la compagnie Wavefunction (Wavefunction, 2014). Ce qui nous mène maintenant à la troisième entrée du tableau 4.3. Nous avons aussi à ce moment-là jeté un œil un peu plus approfondi dans la documentation des fonctionnelles M06 de Truhlar (Zhao et Truhlar, 2006, 2008). C'est à ce moment que nous nous sommes aperçus que la fonctionnelle M06-2X n'était absolument pas adaptée pour la chimie des métaux de transition, et donc des composés organométalliques. Ayant reconnu notre erreur d'utiliser la fonctionnelle M06-2X, nous nous sommes tout de même penchés sur les fonctionnelles de la famille M06, qui semblait très prometteuse. Nous avons donc sélectionné la fonctionnelle M06, une fonctionnelle hybride Hyper-GGA (Section 2.4.3.4), qui est tout spécialement désignée pour des travaux de haute précision en chimie organométallique. La fonctionnelle M06-L, optimisée pour les complexes organométalliques, aurait aussi pu être un bon choix. Mais à la recommandation de Claude Legault, nous lui avons préféré la fonctionnelle M06 à cause de la grande quantité d'atomes organiques dans nos complexes. Après avoir recommencé nos calculs avec ce niveau de théorie, certains résultats, parce qu'ils déviaient sensiblement des résultats de Guo (Zhang *et al.*, 2007), ont fait en sorte que nous nous sommes beaucoup questionnés sur la validité de notre démarche. Plusieurs questions nous sont venues à l'esprit par rapport à nos calculs :

- Est-ce que la méthode est *size-consistent*? (section 2.1.2.2)
- Est-ce possible que le complexe métallique ait des électrons non pairés, et que pour cela nous devions utiliser une méthode non restreinte? (section 2.1.1)
- Est-ce que la symétrie du complexe peut influencer le calcul?
  - Si tel est le cas, forcer le programme à ne pas utiliser de symétrie pour accélérer les calculs est primordial.



- L'utilisation d'une grille d'intégration plus fine permettrait-elle de faciliter la convergence de certaines structures?

Est-ce que la DFT est *size-consistent*? Pas systématiquement. En effet, certaines structures avec dégénérescence ne sont pas *size-consistent* en DFT (Gori-Giorgi et Savin, 2008). Nous avons donc fait quelques tests afin de vérifier si notre système donnait des réponses qui étaient *size-consistent*. Nous avons simplement calculé l'énergie de deux fragments de la molécule lors d'une rupture de liaison séparément et dans le même fichier à très grande distance pour vérifier si l'énergie obtenue changeait. Bien que rudimentaire, ce test nous a permis de déduire que la méthode employée était adéquate.

Ensuite, est-ce que le complexe de cuivre pouvait avoir des électrons non pairés? À première vue, nous pensions que non, car le complexe de cuivre(I) possède 8 électrons d et le complexe de cuivre(III) possède 6 électrons d. Pour dire qu'il n'y a pas d'électrons non pairés, nous devons prendre pour acquis qu'il s'agit bien de complexe de bas spin. Mais les complexes de cuivre(III) étant quand même méconnus, nous avons voulu vérifier si en utilisant une méthode non restreinte nous avions des résultats différents. Quelle ne fut pas notre surprise de constater qu'effectivement les résultats différaient. Nous avons donc décidé de recommencer le travail une nouvelle fois en utilisant une méthode non restreinte. Ce n'est qu'une fois le travail bien entamé que nous avons lu qu'il était risqué d'utiliser des méthodes non restreintes sans motif valable avec les métaux de transition (Cramer, 2004; Young, 2001). Les métaux de transition ayant des niveaux d'énergie excités relativement bas par rapport au niveau fondamental, le potentiel d'avoir une portion de cette énergie dans le calcul sous forme de contamination de spin est important. Donc n'ayant aucun motif autre qu'un essai dont il était normal de s'attendre à une bonne différence nous sommes revenus à une méthode restreinte. De plus, les méthodes restreintes étaient beaucoup plus rapides à converger ce qui est un point positif pour nous.

Par défaut, la plupart des programmes de modélisation vont utiliser la symétrie des orbitales afin de couper le temps de calcul. Par contre, si la molécule modélisée ne possède pas de symétrie ou si la symétrie change en cours de calcul, cela peut causer des erreurs. Par curiosité et toujours pour essayer de trouver la raison pour laquelle nous avons une déviation dans nos résultats par rapport aux résultats de Guo, nous avons aussi fait quelques calculs en forçant le programme à ne pas utiliser la symétrie dans les calculs. Encore une fois, l'objectif était de vérifier si nous obtenions une différence dans les résultats. Cette fois, aucune différence n'a été détectée, excepté un temps de calcul plus long, ainsi nous avons continué avec notre méthode actuelle.

N'ayant pas trouvé la source de notre déviation par rapport aux résultats de Guo (Zhang *et al.*, 2007), nous avons statué que cette déviation était normale pour notre réaction puisqu'elle diffère quand même beaucoup au niveau de la partie halogénée (monobromure aromatique pour Guo et diiodure vinylique pour nous).

Finalement, comme nous avons de la difficulté à faire converger certaines structures, nous avons voulu essayer avec une grille d'intégration plus fine pour la DFT. C'est d'ailleurs une solution souvent recommandée dans ces cas-là (Cramer, 2004; Sholl et Steckel, 2009; Young, 2001). Malheureusement, les temps de calcul à ce niveau de théorie avec une grille ultra-fine sont astronomiques. De plus, l'utilisation de cette grille ultra-fine n'a pas réglé nos problèmes de convergence. Comme l'optimisation géométrique est souvent très laborieuse pour le programme, changer le niveau de théorie pourrait nous aider à cette étape.

C'est à ce moment que nous avons eu l'idée de diminuer notre niveau de théorie pour faciliter la convergence des structures dans l'optimisation géométrique, ce qui nous amène à la quatrième entrée du tableau 4.3. Mais comme nous voulions des résultats de la plus haute précision possible avec nos ressources informatiques, cette idée ne nous enchantait guère. Et comme nous avons compris à ce moment qu'il était impossible de faire le calcul des fréquences sur une structure optimisée à un niveau de théorie différent, nous faisons face à un problème. Encore une fois



après plusieurs lectures et recherches, nous avons trouvé la solution. Utiliser un niveau de théorie plus bas pour l'optimisation géométrique et le calcul de fréquence, et utiliser le niveau de théorie cible pour faire un calcul d'énergie (*single point calculation*). Même si cette approche était couramment évoquée dans la littérature, nous n'avions pas trop saisi comment l'utiliser concrètement jusqu'à ce moment-là. Avec ces niveaux de théorie combinés, nous avons réussi à faire converger plusieurs de nos structures qui ne fonctionnaient pas. Par contre, certaines structures récalcitrantes refusaient toujours de converger vers une solution, et c'est à ce point que nous avons décidé de changer la méthode pour en arriver à celle qui sera utilisée pour l'ensemble de nos résultats finaux.

Finalement, voici la cinquième entrée du tableau 4.3. Ici nous allons présenter avec un peu plus de détail la méthode utilisée pour nos résultats. Nous avons utilisé Spartan 14 (Wavefunction, 2014), Gaussian 09, GaussView 5 (Frisch *et al.*, 2016) et Avogadro (Avogadro Chemistry, 2016) pour faire nos calculs.

#### 4.2.1 Première étape : la recherche conformationnelle

D'abord, nous utilisons Spartan 14 pour faire une recherche conformationnelle en mécanique moléculaire (section 2.2) pour nos composés de départ. Ensuite, nous avons sélectionné les géométries les plus probables d'être à l'état fondamental à l'aide d'une distribution de Boltzman. Par souci d'uniformité, nous avons conservé les conformères de plus basse énergie qui correspondaient à 99% de la distribution, c'est-à-dire entre 10 et 20 conformères. Nous avons ensuite utilisé les méthodes semi-empiriques (section 2.3) PM3/tm dans Spartan ou PM6 dans Gaussian 09 pour optimiser leurs géométries et finalement trouver le conformère de plus basse énergie pour chaque structure.

#### 4.2.2 Deuxième étape : l'optimisation géométrique et le calcul de fréquence

Ensuite, nous avons utilisé Gaussian 09 avec la DFT (section 2.4) pour une optimisation géométrique et un calcul de fréquence. Pour ce faire, nous avons pris la fonctionnelle B3LYP (Becke, 1993; Lee *et al.*, 1988; Stephens *et al.*, 1994), très

robuste et peu coûteuse au niveau informatique, avec des jeux de base double zêta (section 2.5) : 6-31+G(d,p) pour les atomes d'hydrogène, de carbone, d'oxygène et d'azote (Clark *et al.*, 1983; W. J. Hehre *et al.*, 1972); LANL2DZ pour les atomes de cuivre, d'iode et de césium. Nous avons aussi utilisé l'ECP (section 2.5.1) du jeu de base LANL2DZ pour les atomes de cuivre, iode et césium (Hay et Wadt, 1985a, 1985b; Wadt et Hay, 1985). Finalement le modèle de solvation CPCM (section 2.6) (Tomasi *et al.*, 2005) a été sélectionné pour simuler le solvant tétrahydrofuranne (THF). Lors de l'optimisation géométrique d'un état de transition, le calcul des fréquences nous a donné aussi les informations sur les fréquences négatives. Par définition, un état de transition ne doit posséder qu'une et une seule fréquence négative.

#### 4.2.3 Troisième étape : le *single point calculation*

Après avoir obtenu nos géométries optimisées, nous avons fait un calcul d'énergie (*single point calculation*) en utilisant la fonctionnelle M06, qui a fait ses preuves pour la chimie organométallique (Zhao et Truhlar, 2008). Nous avons utilisé le jeu de base 6-311+G(d,p) pour les atomes d'hydrogène, de carbone, d'oxygène et d'azote (Krishnan *et al.*, 1980) et le jeu de base LANL2DZ pour les atomes de cuivre, d'iode et de césium. Tout comme pour l'optimisation géométrique, nous utilisons aussi l'ECP du jeu de base LANL2DZ pour les atomes de cuivre, iode et césium ainsi que le modèle de solvation CPCM.

### 4.3 Résultats

Après beaucoup d'essais, de questionnements et de lectures, nous avons finalement établi une méthode adéquate pour modéliser l'ensemble du cycle catalytique de la réaction de couplage au cuivre du schéma 3.5. Nous avons décidé d'utiliser la même approche du problème que Guo (Zhang *et al.*, 2007).



### 4.3.1 Équilibre entre les espèces de cuivre et concentration relative

Donc la première étape, considérant les multiples modes possibles pour ce couplage (Schéma 4.7), c'est de dresser des équations d'équilibres des différentes espèces de cuivre (Schéma 4.8).

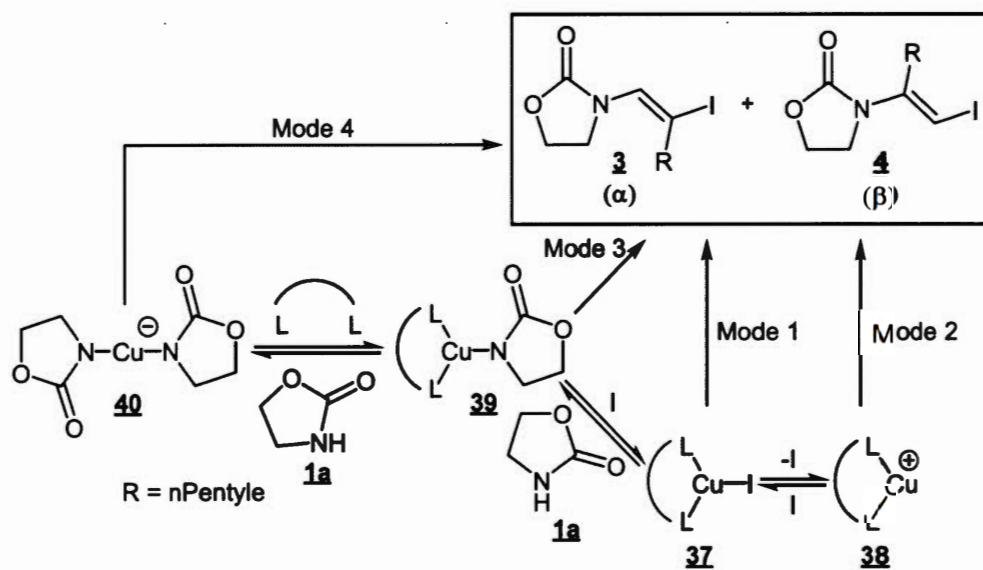


Schéma 4.7 Les 4 modes par lesquelles l'addition oxydante peut se produire pour mener aux produits 3 et 4

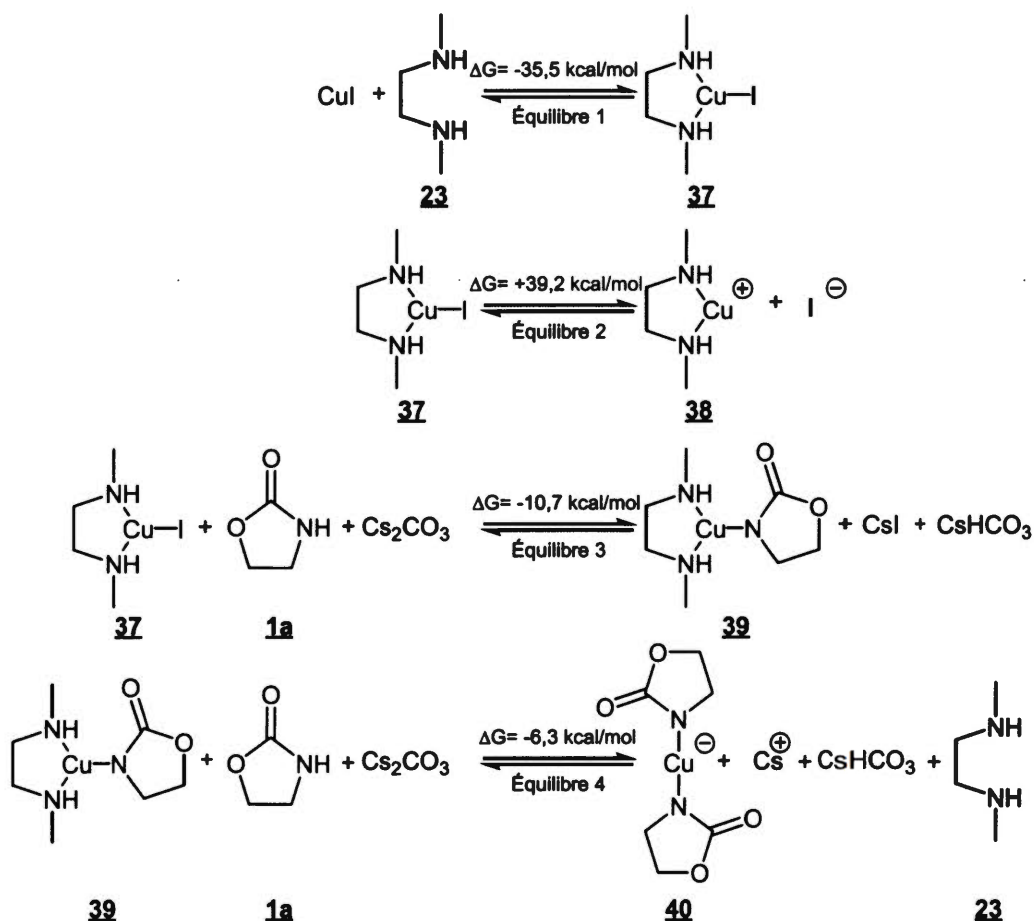


Schéma 4.8 Équations d'équilibre du couplage au cuivre de **1a** et **2** (Schéma 3.5)

La première chose que l'on peut voir, c'est que l'équilibre entre la troisième et la quatrième espèce (Équilibre 4 Schéma 4.8) favorise la formation de la quatrième espèce cuivre-diamide **40**, contrairement à Guo (Schéma 4.3). C'est justement ce résultat qui nous a fait douter de notre méthode (voir section 4.2). Mais comme nous le verrons plus loin, ce fait aura peu d'influence sur la réactivité finale de l'espèce cuivre-diamide **40**. L'équation 4.4 permet de calculer les constantes d'équilibre avec les différences d'énergies ( $\Delta G$ ) du schéma 4.8. Ici la température  $T$  a été fixée à 328K (55°C) puisque ce sont les conditions optimisées du couplage (Schéma 3.5). Ensuite les équations 4.6 à 4.9 servent à calculer les concentrations relatives des différentes espèces.

$$K_1 = 4,82 \times 10^{23} = \frac{[37]}{[CuI][DMEDA]} \quad (4.6)$$

$$K_2 = 7,03 \times 10^{-27} = \frac{[38][I^-]}{[37]} \quad (4.7)$$

$$K_3 = 1,34 \times 10^7 = \frac{[39][CsI][CsHCO_3]}{[37][Oxazolidinone][Cs_2CO_3]} \quad (4.8)$$

$$K_4 = 1,64 \times 10^4 = \frac{[40][Cs^+][CsHCO_3][DMEDA]}{[39][Oxazolidinone][Cs_2CO_3]} \quad (4.9)$$

Comme Guo, nous devons faire quelques conjectures pour résoudre ces équations. Premièrement, la base et toutes les molécules qui en dérivent ( $Cs_2CO_3$ ,  $CsHCO_3$ ,  $CsI$ ) sont considérées comme pratiquement insolubles et donc leurs concentrations sont fixées à 1. Ensuite les autres constituants de la réaction (ligand, nucléophile et source de cuivre) sont fixés à leur concentration initiale. Finalement, les ions formés ( $I^-$  et  $Cs^+$ ) sont considérés comme ayant la même concentration que leurs contre-ions organométalliques (38 et 40 respectivement). En effectuant la résolution de ces équations, on obtient les concentrations relatives de nos quatre espèces réactives en solution.

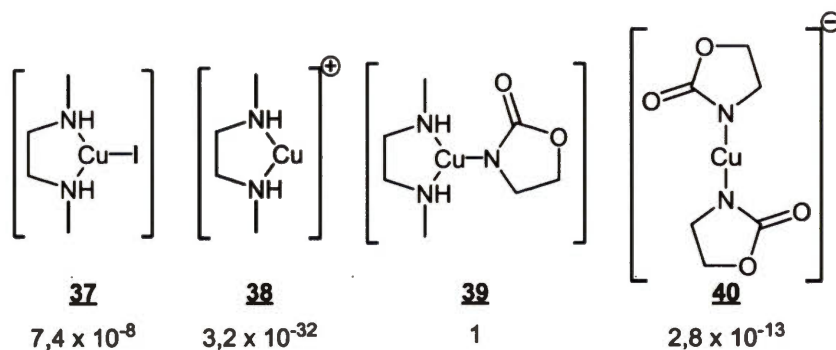


Figure 4.2 Concentrations relatives des quatre espèces réactives de cuivre pour l'addition oxydante de la réaction du schéma 3.5

Comme prédit par Buchwald (Strieter *et al.*, 2005), de façon semblable aux résultats de Guo (Zhang *et al.*, 2007), c'est l'espèce cuivre-ligand-amidate **39** qui est majoritaire dans le mélange réactionnel dans nos conditions. Mais pour savoir laquelle est la plus réactive, il faut trouver la barrière d'énergie de l'étape limitante, qui est censée être l'addition oxydante.

#### 4.3.2 Addition oxydante

Tout comme pour Guo (Zhang *et al.*, 2007), tel que prédit par l'étude cinétique de Buchwald (Strieter *et al.*, 2005), c'est l'espèce cuivre-ligand-nucléophile **39** qui est majoritaire. Mais afin de s'assurer que c'est bel et bien l'espèce réactive de cette réaction, il faut dresser des profils énergétiques de l'addition oxydante pour chacune de ces espèces. La différence de notre projet par rapport à Guo est qu'ici nous avons deux chemins possibles pour chaque espèce, un qui mène à l'isomère  $\alpha$  et l'autre qui mène à l'isomère  $\beta$ . Nous avons donc deux barrières d'énergie pour chaque espèce réactive, qui sont représentées par deux courbes de couleur différente dans les graphiques suivants (Figure 4.3 à Figure 4.6). Sur chacune de ces courbes sont inscrites des valeurs d'énergie libre de Gibbs pour chaque étape du mécanisme. La première valeur est relative aux réactifs de départ et la seconde entre parenthèses est la variation par rapport à l'étape précédente. Toutes les valeurs sont en kilocalorie par mole (kcal/mol).



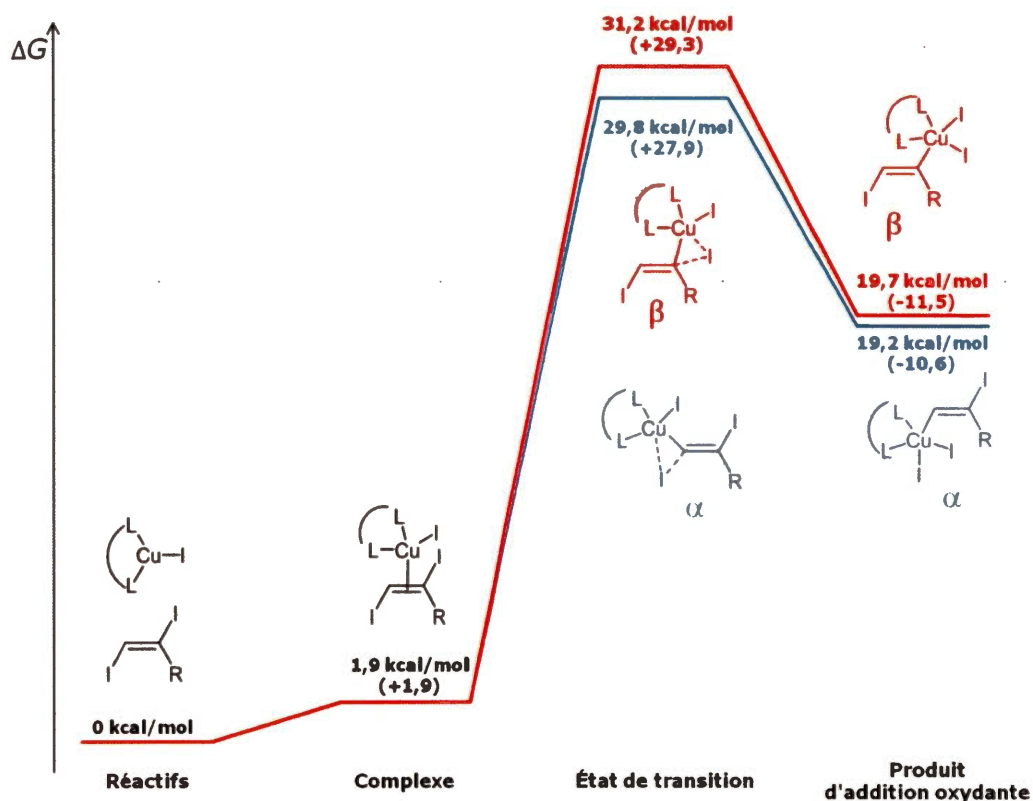


Figure 4.3 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce CuI-Ligand **37**.

Le premier graphique (Figure 4.3) est celui de l'addition oxydante par l'espèce CuI-Ligand **37**. Ce mécanisme suppose que l'échange de ligand entre le nucléophile et l'halogène se produit après l'addition oxydante. Cette possibilité semble peu probable considérant sa barrière d'énergie entre 29,76 et 31,20 kcal/mol, pour un isomère ou l'autre, et la faible concentration de l'espèce CuI-Ligand **37** (Figure 4.2).

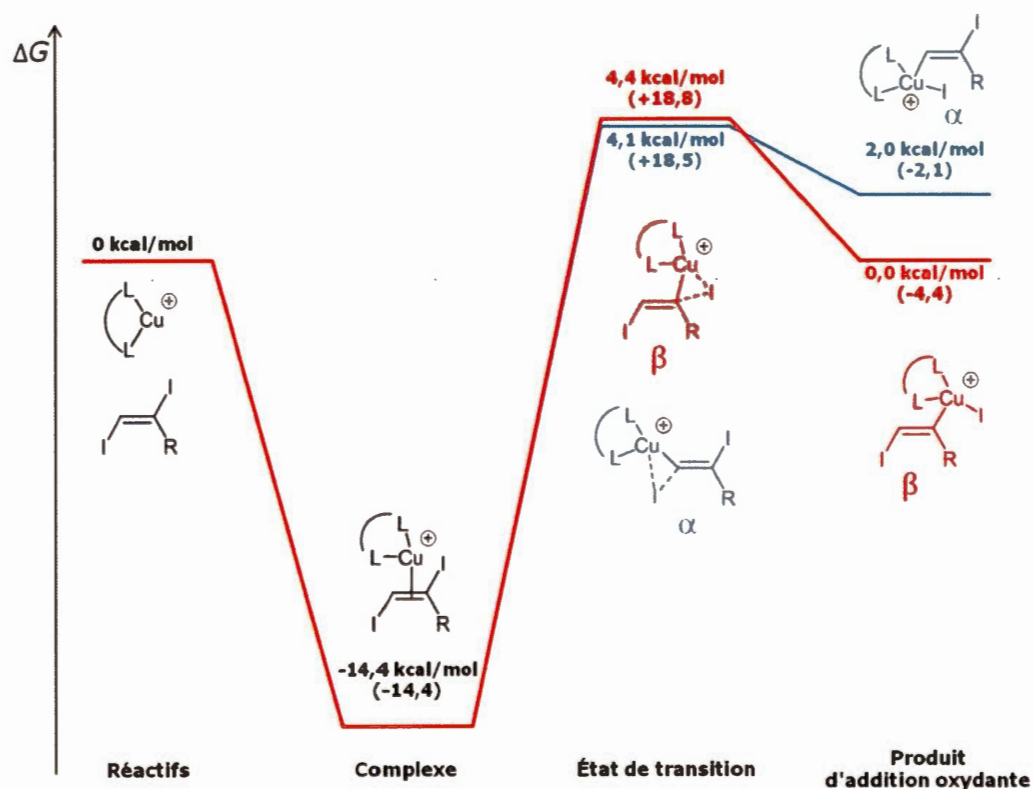


Figure 4.4 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce  $Cu^+$ -Ligand 38.

Le second graphique (Figure 4.4) est celui de l'addition oxydante par l'espèce  $Cu^+$ -Ligand 38. La première information que l'on remarque, c'est la grande diminution dans l'énergie lors de la complexation, c'est-à-dire lors de l'approche du cuivre et de la liaison double du substrat. Cette diminution peut s'expliquer par l'effet favorable de la liaison entre un métal en déficit d'électrons et une liaison double plutôt riche en électrons. Par la suite, l'énergie pour passer du complexe à l'état de transition est d'environ 18 kcal/mol, ce qui est comparable aux autres espèces (sauf le  $CuI$ -Ligand 37). Ceci résulte en une barrière d'énergie très faible entre 4,14 et 4,37 kcal/mol. Par contre, compte tenu de la concentration excessivement faible de cette espèce (Figure 4.2) il est tout de même peu probable qu'elle soit la plus participative dans la réaction.

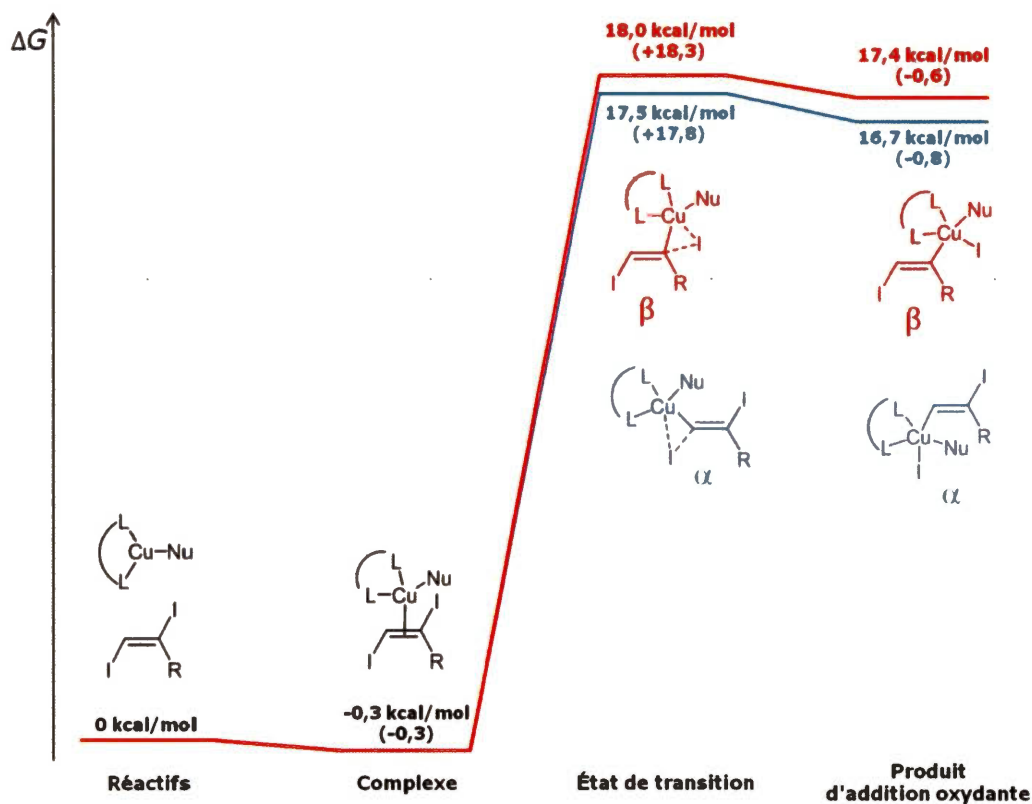


Figure 4.5 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile **39**.

Le troisième graphique (Figure 4.5) est celui de l'addition oxydante par l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile **39**. Sa barrière d'énergie est entre 17,49 et 17,98 kcal/mol, ce qui en fait la deuxième plus basse jusqu'à maintenant. Considérant que cette espèce est majoritaire en concentration de plusieurs ordres de grandeur par rapport aux autres, il y a de fortes chances que ce soit celle-ci qui soit la plus participative dans le mécanisme.

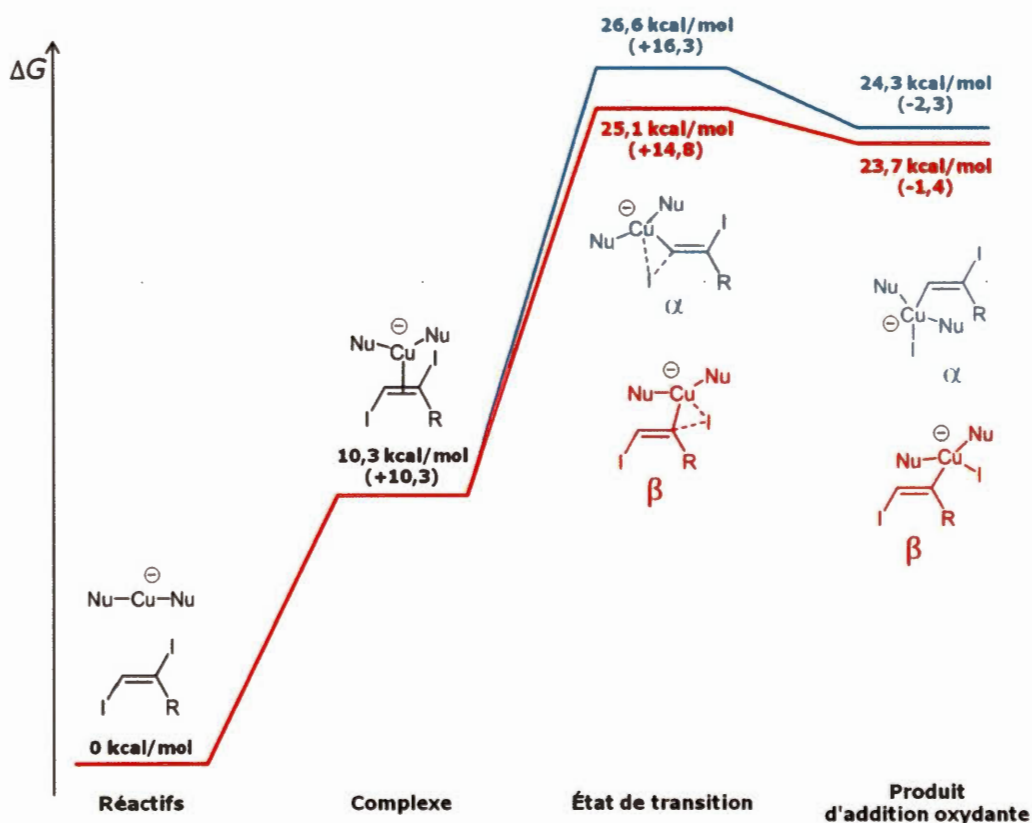


Figure 4.6 Graphique d'énergies relatives pour l'addition oxydante par l'espèce Cu-Dinucléophile **40**.

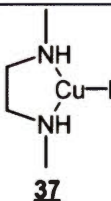
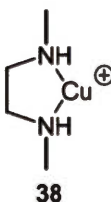
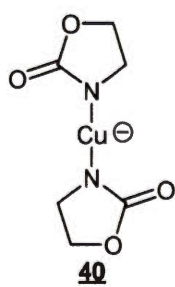
Finalement, le quatrième graphique (Figure 4.6) est celui de l'addition oxydante par l'espèce  $\text{Cu}^-$ -Dinucléophile **40**. L'étape de la complexation est plus difficile pour cette espèce, sans surprise puisqu'il faut approcher le cuivre chargé négativement d'une liaison double riche en électrons. Sa barrière d'énergie est entre 25,08 et 26,62 kcal/mol, ce qui est relativement bas considérant le surplus de charges négatives dans l'état de transition. Cette situation est possiblement due à la coordination basse du cuivre, qui réduirait l'encombrement autour de celui-ci pour arriver à l'état de transition. À noter aussi qu'il y a une inversion entre les niveaux d'énergie des états de transition des isomères α et β par rapport aux autres espèces. Nous pensons que cela pourrait être dû à la présence du groupement R sur le même carbone que le cuivre pour l'isomère β. Celui-ci pourrait amortir la charge négative de l'état de



transition plus facilement que pour l'isomère  $\alpha$ . Encore une fois, considérant la faible concentration de cette espèce et sa barrière d'énergie qui est la deuxième plus haute, il est peu probable qu'elle soit la plus participative à la réaction.

Pour nous en assurer, nous avons utilisé la même équation que Guo (Équation 4.5) afin de déterminer la réactivité relative de chacune des espèces en fonction de sa concentration et de sa barrière d'énergie. Dans l'équation,  $R$  est la constante des gaz parfaits et la température  $T$  a été fixée à 328K. Les informations pertinentes à ce calcul, ainsi que les résultats, sont répertoriés dans le tableau 4.4. Nous pouvons ainsi constater, sous toute réserve que c'est l'addition oxydante qui est l'étape limitante, que c'est l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile **39** qui est la plus réactive. C'est la même espèce qui était la plus réactive pour Guo (Zhang *et al.*, 2007), ainsi que celle prévue par Buchwald (Strieter *et al.*, 2005) dans son étude cinétique de la réaction d'amidation d'aryle.

**Tableau 4.4**  
Concentrations relatives, barrières d'énergie et réactivité relative des quatre espèces de cuivre pour la réaction de couplage (Schéma 3.5)

| Espèces de cuivre                                                                                                   | Concentrations relatives | Barrières d'énergie | Réactivités relatives |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
|  <p align="center"><b>37</b></p>   | $7,8 \times 10^{-8}$     | 29,8 kcal/mol       | $4,9 \times 10^{-16}$ |
|  <p align="center"><b>38</b></p>   | $3,2 \times 10^{-32}$    | 4,1 kcal/mol        | $2,5 \times 10^{-23}$ |
|  <p align="center"><b>39</b></p>  | 1                        | 17,5 kcal/mol       | 1,0                   |
|  <p align="center"><b>40</b></p> | $2,8 \times 10^{-13}$    | 25,1 kcal/mol       | $2,4 \times 10^{-18}$ |

#### 4.3.3 Élimination réductrice

Maintenant pour compléter le mécanisme, il a fallu modéliser aussi l'élimination réductrice. Nous devons confirmer que la barrière énergétique de cette étape était plus basse que l'addition oxydante. Si tel n'était pas le cas, toutes nos conclusions sur la réactivité des espèces auraient pu être fausses. Nous avons donc modélisé

l'élimination réductrice de l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile **39**, puisqu'elle est celle dont la réactivité est maximale. Si son élimination réductrice est plus basse en énergie, il serait donc inutile de modéliser les autres modes, car l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile **39** serait effectivement la plus participative. Cette espèce possède cinq coordinations, ce qui nous force à tester les deux géométries possibles dans ce cas, soit la bipyramide trigonale ou la pyramide à base carrée. Il faut aussi réorienter un peu les ligands autour du cuivre afin que le nucléophile se place dans le même sens que les orbitales du carbone sur lequel il sera lié (Figure 4.7). Nous nommerons cette étape la pseudorotation.

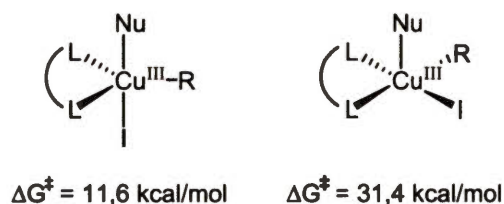


Figure 4.7 Géométrie de la pseudorotation bipyramidale triangulaire et pyramidale à base carrée ainsi que l'énergie pour l'élimination réductrice de chacun.

La pseudorotation n'est pas représentée dans les graphiques d'énergie, car malheureusement aucune géométrie optimisée n'a pu être obtenue sans imposer des contraintes à la structure. À chaque essai infructueux, nous obtenions le produit de l'élimination réductrice sans jamais obtenir de minimum avant l'élimination. Nous en avons donc conclu que cette étape était probablement plus basse en énergie que l'état de transition de l'addition oxydante. Mais elle n'est probablement pas assez basse par rapport à l'état de transition de l'élimination réductrice pour empêcher l'algorithme de passer par dessus durant l'optimisation géométrique.

De plus, comme mentionnée ci-haut, l'élimination réductrice peut se faire par deux géométries différentes. Après avoir modélisé l'état de transition des deux géométries, celui de la forme pyramidale carrée était beaucoup plus haut en énergie (environ 20 kcal/mol de plus) ce qui en fait un chemin non viable pour la réaction.

Nous avons conservé dans nos graphiques l'élimination réductrice de la géométrie bipyramidale triangulaire. Le graphique de l'élimination réductrice (Figure 4.8) montre deux courbes d'énergie, une pour chaque isomère de la réaction. Sur ces courbes sont inscrites des valeurs d'énergie libre de Gibbs pour chaque étape de l'élimination. La première valeur est relative aux réactifs de départ et la seconde entre parenthèses est la variation par rapport à l'étape précédente. Toutes les valeurs sont en kilocalorie par mole (kcal/mol). Comme nous nous y attendions, l'énergie de l'élimination réductrice est plus faible que celle de l'addition oxydante. Nous pouvons donc affirmer que l'addition oxydante est l'étape limitante de la réaction et que l'espèce Cu-Ligand-Nucléophile est celle par laquelle ce mécanisme se produit.



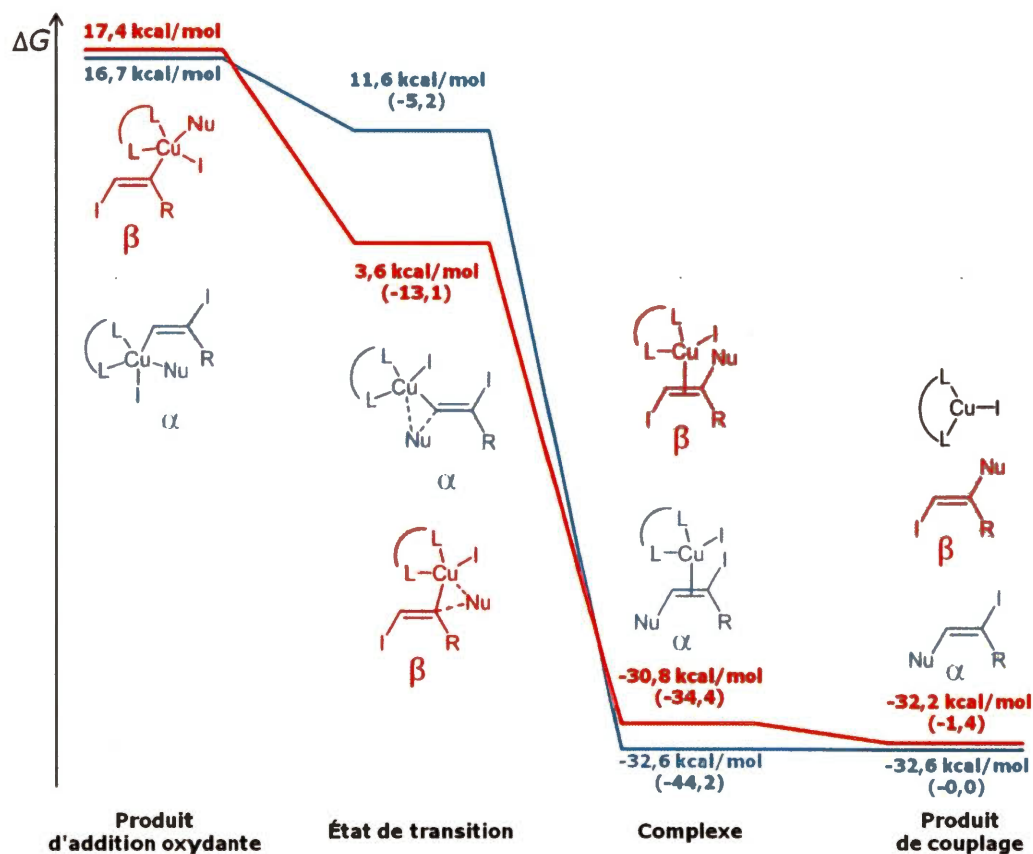


Figure 4.8 Graphique d'énergies relatives pour l'élimination réductrice de la réaction de couplage (Schéma 3.5)

Finalement, nous avons dressé deux courbes (Figure 4.9) qui suivent la production des deux isomères tout au long du mécanisme. Ces courbes mettent en évidence les barrières d'énergie de l'addition oxydante qui est l'étape limitante de la réaction et la stabilité des produits créés. Nous pouvons aussi affirmer que l'isomère  $\alpha$  est favorisé, puisque sa barrière d'énergie est plus basse que pour l'isomère  $\beta$ . Sur ce graphique les énergies indiquées sont la variation en kcal/mol par rapport à l'étape directement précédente.

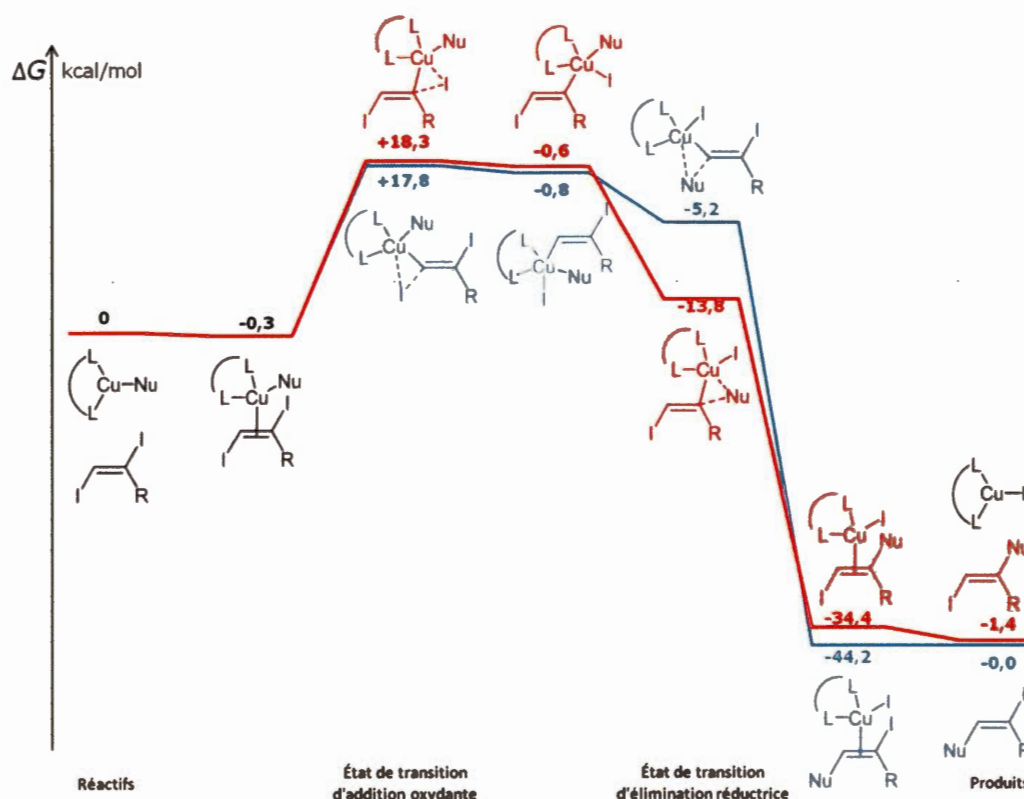


Figure 4.9 Graphique d'énergies relatives pour le cycle catalytique complet de la réaction de couplage (Schéma 3.5)

#### 4.3.4 États de transition

Maintenant que nous avons une meilleure idée du mécanisme, nous allons discuter un peu de la géométrie des états de transitions. Nous allons commencer par celui de l'addition oxydante (Figure 4.10). Par souci de clarté, la partie alkyle (*n*pentyl) a été effacée, nous avons seulement conservé une valence libre sur l'atome de carbone pour indiquer son emplacement. L'iode est en violet, le cuivre en orangé, l'azote en bleu, l'oxygène en rouge, le carbone en gris et finalement l'hydrogène en blanc. Finalement, certaines longueurs de liaison d'intérêt sont indiquées en Ångström.

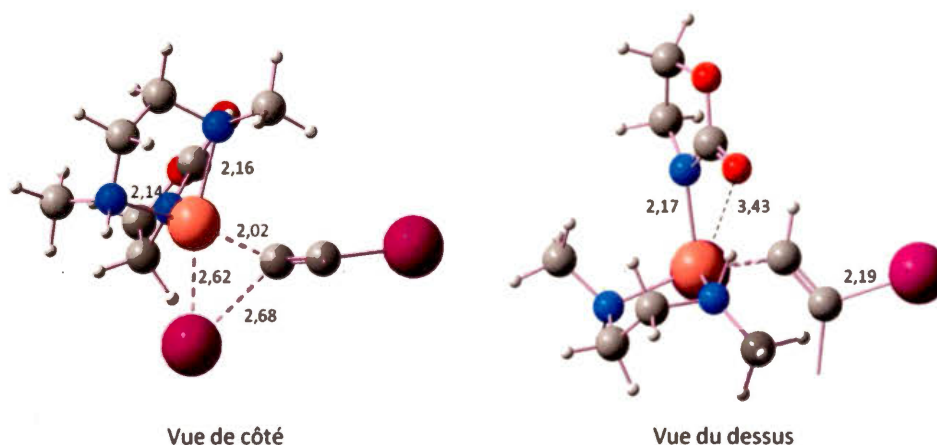


Figure 4.10 Image tridimensionnelle de l'état de transition de l'addition oxydante qui mène au produit **3(a)**

On constate premièrement que l'état de transition ressemble beaucoup plus au produit de l'addition oxydante qu'au complexe de coordination avec la liaison double. Cette étape du mécanisme étant endothermique, cette constatation est donc en accord avec le postulat de Hammond (Hammond, 1955). Ensuite, la distance de l'iode avec le carbone est de 2,68 Å, soit environ 0,5 Å plus long qu'une longueur de liaison carbone-iode typique, démontrant ainsi que cette liaison est en cours de rupture dans l'état de transition. Ce même atome d'iode est à une distance de 2,62 Å de l'atome de cuivre, montrant une liaison en cours de formation. D'ailleurs, la fréquence imaginaire observée est un mouvement de cisaillement entre le cuivre, le carbone et l'iode. La façon dont la molécule est placée dans la vision du dessus pourrait laisser penser que l'oxygène du carbonyle est assez près du cuivre pour qu'il y ait complexation. Mais dans les faits, ceux-ci sont espacés de 3,43 Å, ce qui est beaucoup trop long pour que ce soit le cas. Cette observation peut nous indiquer aussi la raison pour laquelle nous n'observons jamais de couplage à cette position expérimentalement. Finalement, comme on peut le voir avec la vue du dessus, le nucléophile est situé à l'équateur de la bipyramide trigonale en formation, empêchant un mécanisme concerté. Il est nécessaire pour obtenir le produit que le nucléophile se positionne dans le même axe que les orbitales du carbone sur lequel

il sera couplé. Ainsi l'étape de pseudorotation, afin que le nucléophile soit au sommet de la bipyramide, est nécessaire avant l'élimination réductrice.

L'état de transition de l'élimination réductrice est illustré à la Figure 4.11. Comme pour l'état de transition de l'addition oxydante, la partie alkyle (*n*pentyl) a été effacée pour dégager la figure. Nous avons seulement conservé une valence libre sur l'atome de carbone pour indiquer son emplacement. L'iode est en violet, le cuivre en orangé, l'azote en bleu, l'oxygène en rouge, le carbone en gris et finalement l'hydrogène en blanc. Finalement, certaines longueurs de liaison d'intérêt sont indiquées en Ångström.

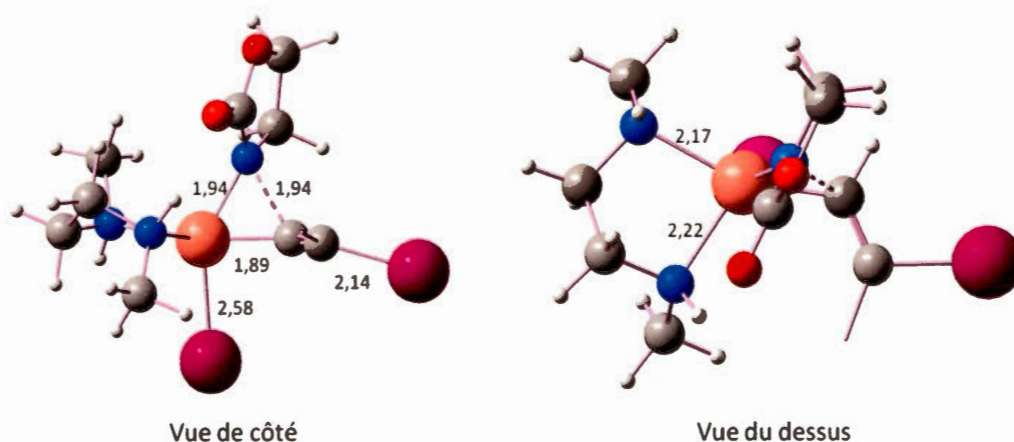


Figure 4.11 Image tridimensionnelle de l'état de transition de l'élimination réductrice qui mène au produit **3(a)**

Tout comme pour l'état de transition de l'addition oxydante, celui-ci ressemble beaucoup plus au produit de l'addition oxydante qu'au produit final. Cette étape du mécanisme étant exothermique, cette constatation est aussi en accord avec le postulat de Hammond (Hammond, 1955). Ensuite, la distance entre l'azote nucléophile et son futur carbone d'attache est de 1,94 Å, soit environ 0,5 Å plus long qu'une longueur de liaison carbone-azote typique, démontrant ainsi que cette liaison



est en cours de formation dans l'état de transition. La fréquence imaginaire observée est un mouvement de cisaillement entre le cuivre, le carbone et l'azote.

#### 4.3.5 Ratio d'isomères

Les barrières d'énergie de l'addition oxydante pour chacun des isomères nous donnent aussi une autre information. En effet, si changer de ligand pour ce couplage influence le ratio entre les deux isomères  $\alpha/\beta$ , il s'agit sûrement d'un effet cinétique et non thermodynamique. Ainsi, les barrières d'énergie calculées devraient nous permettre de prédire le ratio entre les deux isomères. À cette fin, nous avons utilisé l'équation de Eyring (Équation 4.10) pour calculer un ratio de constante de vitesse ( $k$ )

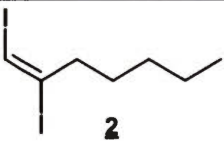
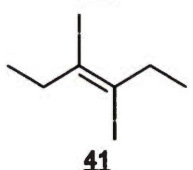
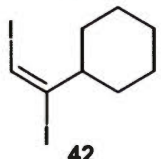
$$k = \frac{\kappa k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (4.10)$$

Dans cette équation,  $\kappa$  est le coefficient de transmission,  $k_B$  la constante de Boltzman et  $h$  la constante de Planck. Ceci étant dit, leurs valeurs ne sont pas nécessaires pour le calcul du ratio d'isomère, puisque les deux réactions sont très semblables, leurs valeurs seront les mêmes et donc tout le facteur préexponentiel s'annule. Ensuite,  $R$  est la constante des gaz parfaits et  $T$  la température en Kelvin. Finalement  $\Delta G^\ddagger$  est l'énergie libre de Gibbs de l'état de transition de l'addition oxydante. Les valeurs utilisées sont 17,8 kcal/mol pour l'isomère  $\alpha$  et 18,3 kcal/mol pour l'isomère  $\beta$  (Figure 4.9). Nous obtenons donc avec nos résultats un ratio d'isomère théorique de 2,2/1 en faveur de l'isomère  $\alpha$ . Le ratio expérimental étant de 5,5/1 (Ricard *et al.*, 2018), cela représente un écart d'à peine 0,6 kcal/mol au niveau des barrières d'énergie. Cet écart très faible entre nos résultats et les résultats expérimentaux vient renforcer encore plus la validité de notre méthode.

#### 4.3.6 Changement de substrat

Afin de pouvoir utiliser notre méthode à des fins prédictives, nous avons voulu tester différents substrats du couplage. Au lieu de diiodohept-1-ène (**2**) nous avons aussi modélisé trois autres diiodures. Le 1,2-diiodoéthène (**25**), le 3,4-diiodohex-3-ène (**41**) et le 1-cyclohexyl-1,2-diiodoéth-1-ène (**42**). Nous avons voulu vérifier la barrière d'énergie et le ratio théorique pour le substrat asymétrique (le 1-cyclohexyl-1,2-diiodoéth-1-ène **42**). Nous avons aussi calculé la réactivité relative de ces diiodures par rapport au 1,2-diiodohept-1-ène avec l'équation 4.5. Les résultats de ces changements de substrat se trouvent dans le tableau 4.5.

Tableau 4.5  
Barrière d'énergie, ratio d'isomère théorique et réactivité relative de différent diiodure pour le couplage avec l'oxazolidinone

| Substrat                                                                                         | Barrière d'énergie | Ratio d'isomère ( $\alpha/\beta$ ) | Réactivité relative  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|
| <br><b>2</b>  | 17,5 kcal/mol      | 2,2/1                              | 1                    |
| <br><b>25</b> | 9,1 kcal/mol       | ---                                | $4,1 \times 10^5$    |
| <br><b>41</b> | 22,4 kcal/mol      | ---                                | $4,9 \times 10^{-4}$ |
| <br><b>42</b> | 27,4 kcal/mol      | 17790/1                            | $2,3 \times 10^{-7}$ |

Il n'est pas surprenant de voir la barrière d'énergie du 1,2-diiodoéthène (**25**) beaucoup plus basse que le diiodohept-1-ène (**2**) (9,1 kcal/mol pour le 1,2-diiodoéthène contre 17,5 kcal/mol pour le diiodohept-1-ène). Celui-ci étant largement moins encombré, l'état de transition est plus facile à atteindre pour le complexe de cuivre. De plus le 1,2-diiodoéthène (**25**) possède deux positions équivalentes pour le couplage. Au final, sa barrière d'énergie lui donne une réactivité relative par rapport au diiodohept-1-ène de  $4,1 \times 10^5$ . Ensuite nous avons regardé le 3,4-diiodohex-3-ène (**41**), qui a une barrière d'énergie pour le couplage de 22,4 kcal/mol, ce qui lui fait une réactivité relative de  $4,9 \times 10^{-4}$  par rapport au diiodohept-1-ène (**2**). Même si sa réactivité est inférieure, sa barrière d'énergie est suffisamment basse pour que le couplage puisse se faire. Par contre, expérimentalement, les conditions de couplage utilisées dégradent le 3,4-diiodohex-3-ène (**41**) (Ricard *et al.*, 2018). Sachant maintenant que ce couplage est possible, il suffirait de trouver des conditions qui ne dégradent pas le 3,4-diiodohex-3-ène pour pouvoir l'utiliser. Finalement le 1-cyclohexyl-1,2-diiodoéth-1-ène (**42**) a la plus haute barrière d'énergie des substrats étudiés dans ce projet (27,4 kcal/mol). Cette barrière d'énergie lui donne une réactivité relative de  $2,3 \times 10^{-7}$  par rapport au diiodohept-1-ène (**2**). Encore une fois, ceci n'empêche pas le couplage d'être réalisable. Comme ce diiodure est asymétrique, nous pouvons aussi calculer un ratio théorique entre les deux isomères possibles du couplage. Nous avons ainsi calculé un ratio théorique de 18000/1 en faveur de l'isomère  $\alpha$ , nous indiquant ainsi que l'isomère  $\beta$  sera virtuellement impossible à former. Ce résultat correspond aussi à des observations expérimentales du couplage d'un carbamate acyclique avec le 1-cyclohexyl-1,2-diiodoéth-1-ène (**42**). En effet, Ricard, lorsqu'il a fait ce couplage n'a pas trouvé de traces de l'isomère  $\beta$  (Ricard *et al.*, 2018).



## CHAPITRE V

### CONCLUSION

Pour conclure, nous pouvons dire que nous avons beaucoup appris pendant ce projet de recherche. Non seulement nous avons appris sur la chimie du cuivre, mais nous avons également intégré une grande quantité de connaissances sur la modélisation moléculaire. Ceci nous a permis de modéliser le cycle catalytique de la réaction de couplage au cuivre entre l'oxazolidinone **(1a)** et le 1,2-diiodohept-1-ène **(2)**. Maintenant que nous avons un modèle, nous allons pouvoir l'utiliser à des fins d'investigation au laboratoire.

Dans ce projet nous avons modélisé différents chemins par lesquelles le couplage peut se faire. Nous avons déterminé que le chemin le plus probable pour la réaction passe un complexe cuivre-ligand-nucléophile **39**. Nous avons aussi déterminé que l'étape limitante du mécanisme modélisé est l'addition oxydante, semblable aux réactions de couplage au palladium. Les états de transition modélisés respectent aussi le postulat de Hammond, un autre atout qui renforce la crédibilité de nos résultats. Ainsi la barrière d'énergie de la réaction de couplage entre l'oxazolidinone **(1a)** et le 1,2-diiodohept-1-ène **(2)** est de 17,5 kcal/mol. Comme on a trouvé que l'addition oxydante est limitante dans ce couplage, ce sont donc les états de transition de cette étape qui vont nous indiquer les ratios d'isomères  $\alpha/\beta$ . Nous avons pu calculer un ratio théorique, grâce à l'équation de Eyring, de 2,2/1 en faveur de l'isomère  $\alpha$ . Le ratio expérimental étant de 5,5/1 en faveur de l'isomère  $\alpha$ , cela représente un écart de 0,6 kcal/mol sur la barrière d'énergie. Ce résultat démontre une nouvelle fois la crédibilité de notre modèle.



Nous avons aussi testé différents diiodures et nos résultats concordent très bien avec des données expérimentales. Les résultats obtenus ouvrent aussi la voie à une réaction de couplage qui semblait au départ inefficace, mais qui pourrait être possible à la lumière de ce que nous avons trouvé.

Pour la suite de ce projet, nous voudrions continuer de tester notre modèle en changeant le ligand de couplage. Nous voudrions d'abord tester des ligands pour lesquels nous avons des données expérimentales. Il pourrait être possible de déterminer des ratios d'isomères  $\alpha/\beta$  théoriques comme pour le DMEDA. Nous voudrions aussi utiliser notre modèle afin d'optimiser certaines réactions, investiguer d'autres couplages avant de lancer des expérimentations au laboratoire. Bref, nous voudrions utiliser l'aspect prédictif que notre modèle peut nous apporter pour venir en aide à l'ensemble des membres de notre groupe de recherche.

## CHAPITRE VI

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Dans ce chapitre, nous allons décrire en quelques manipulations simples comment utiliser les différents programmes pour reproduire nos résultats. Nous ne couvrirons pas en détail les fonctionnalités de chacun de ces programmes. Pour traduire un résultat d'un programme à un autre, le moyen le plus facile est d'utiliser un programme de conversion tel Open Babel (O'Boyle *et al.*, 2011). Nous allons aussi mettre en annexe A à la fin de la Partie I une feuille de calculs typiques de format Gaussian afin de pouvoir expliquer les différentes lignes de commande.

#### 6.1 Remarques générales

L'ensemble des calculs effectués pendant ce travail ont été fait sur un ordinateur muni d'un processeur Intel Xeon X5570 possédant 4 cœurs cadencés à 2,93 GHz. L'ordinateur possède une mémoire de 24 Go. Les calculs d'optimisation géométrique et de fréquence ont pris entre quelques minutes pour les petites molécules et quelques jours pour les états de transition. Les calculs d'énergie ont pris entre quelques secondes et quelques heures.

#### 6.2 Recherche conformationnelle

La première étape consiste généralement à faire une recherche conformationnelle exhaustive. Lorsque les molécules étudiées possèdent plusieurs degrés de liberté,

un bon moyen d'y arriver sont les algorithmes Monte-Carlo de Spartan. Alors après avoir dessiné la molécule dans Spartan, il faut sélectionner le type de calcul «*Conformer Distribution*». Après avoir terminé, une grande quantité de conformères possibles sera obtenue pour la molécule. Suite à ce calcul, nous avons sélectionné une petite quantité de ces conformères en nous basant sur l'énergie et les structures plausibles. Comme règle générale, nous avons utilisé le 99% supérieur en contribution selon une distribution de Boltzman, ce qui nous donnait entre 10 et 20 conformères. Par la suite, nous avons effectué des optimisations géométriques semi-empiriques PM3/tm sur chacun d'eux afin de trouver le conformère menant au produit le plus stable avec un niveau de théorie adéquat pour ce genre de test préliminaire. Ensuite, nous avons sélectionné le conformère plausible de plus basse énergie comme étant le plus près du minimum global. Le reste des calculs ont été effectués sur cette structure.

### 6.3 Optimisation géométrique et calcul de fréquence

Après avoir trouvé le conformère de plus basse énergie, nous devons optimiser sa géométrie au niveau de théorie désiré dans Gaussian. Nous avons choisi Gaussian parce qu'il offrait plus de polyvalence au niveau des fonctionnelles, jeux de bases et modèles de solvation. Nous suggérons d'utiliser un programme de visualisation de structure afin d'obtenir les coordonnées cartésiennes de chacun des atomes. Il faut ensuite créer une feuille de calcul pour Gaussian. Certains programmes de visualisation peuvent aider à cette fin, mais les options sont limitées. Il est aussi possible de modifier les feuilles de calculs après les avoir créées avec un programme de visualisation. Pour créer nos feuilles de calcul, nous avons utilisé Avogadro ou GaussView et nous les avons modifiées avec le Bloc-Notes dans les accessoires Windows.

Dans une feuille de calcul Gaussian (*Gaussian Job File*, .gjf), il y a plusieurs zones dans lesquelles inscrire des informations précises (voir Annexe A). Au tout début se trouve la zone *Link 0*. C'est ici que l'on doit indiquer comment le programme doit



interagir avec l'ordinateur. Par exemple si plus d'un processeur ou un nombre limité de mémoires vives sont utilisés, c'est ici qu'il faut l'indiquer. Immédiatement après vient la zone *Route*, c'est ici que les détails du calcul sont indiqués. Cette ligne doit commencer par un #. Le type de calcul, le niveau de théorie et les différentes options choisies pour ce calcul sont indiqués à la suite du #. Il doit y avoir une espace après le *Route*. Ensuite, il y a une ligne qui doit contenir le titre du fichier et doit être intercalée d'une autre espace par après. Après cela, c'est la zone de spécification de la molécule. Elle commence par une ligne où est indiquée la charge et la multiplicité de la molécule. Par exemple, pour une molécule neutre à l'état singulet, cette ligne serait simplement 0 1. Les lignes suivantes sont celles des coordonnées de la molécule en commençant par le symbole atomique de chaque atome et suivi de ses coordonnées. Si désiré, après les coordonnées peuvent être incluses des informations de liaison (tel atome est lié à tel autre atome). Après cette zone, il doit y avoir une autre espace et après celle-ci, il doit y avoir les différentes options de certains mots-clés utilisés dans le *Route*. Par exemple si le mot-clé *GENECP* est spécifié, qui indique le jeu de base à utiliser pour chaque atome ainsi que les ECP à utiliser, c'est à ce moment que cela doit être fait. Il faut commencer la première ligne par identifier les atomes et terminer par un 0. Pour éviter les erreurs, nous suggérons d'utiliser un trait d'union avant chaque atome, ceci permet au programme d'ignorer un atome s'il n'est pas présent dans la molécule. Sur la deuxième ligne de l'entrée sera spécifié le jeu de base pour ces atomes. Chaque entrée doit être séparée par \*\*\*\* et une espace doit se situer entre la spécification des jeux de bases et des ECP.

Les mots clés utilisés dans le *Route* pour nos calculs d'optimisation sont :

- opt : pour faire un calcul d'optimisation.
- freq : pour faire un calcul de fréquence après l'optimisation.
- rb3lyp : indique le niveau de théorie (DFT avec la fonctionnelle B3LYP restreinte).
- genecp : pour spécifier les jeux de base et ECP à utiliser pour chaque atome.



- `scrf=(cpcm,solvent=thf)` : pour spécifier le modèle de solvation et le solvant utilisé.
- `geom=connectivity` : indique au programme qu'il y a des informations de liaison après les coordonnées de la molécule.

Nous avons utilisé comme jeux de base pour les optimisations et le calcul de fréquence le 6-31+G(d,p) pour les atomes H, C, N, O et le LANL2DZ pour les atomes de Cu, I, Cs ainsi que l'ECP du LANL2DZ pour les atomes de Cu, I, Cs.

#### 6.4 Calcul d'énergie (*single point calculation*)

Après avoir optimisé les structures, nous avons utilisé un niveau de théorie supérieur pour le calcul de l'énergie. Comme pour l'optimisation, il faut faire une feuille de calcul pour Gaussian. Les étapes sont les mêmes, exceptées pour les mots-clés du *Route* qui sont différents et que les coordonnées de la molécule doivent être celles du résultat du calcul d'optimisation.

Les mots-clés utilisés dans le *Route* pour nos calculs d'optimisation sont :

- `rm06` : indique le niveau de théorie (DFT avec la fonctionnelle M06 restreinte).
- `genecp` : pour spécifier les jeux de base et ECP à utiliser pour chaque atome.
- `scrf=(cpcm,solvent=thf)` : pour spécifier le modèle de solvation et le solvant utilisé.
- `geom=connectivity` : indique au programme qu'il y a des informations de liaison après les coordonnées de la molécule.

Ici l'absence de commande pour spécifier le type de calcul indique au programme le calcul par défaut, le *single point calculation*. Il s'agit d'un calcul d'énergie en gardant la géométrie de la molécule fixe. Nous avons utilisé comme jeux de base pour le

*Single point calculation* le 6-311+G(d,p) pour les atomes H, C, N, O et le LANL2DZ pour les atomes de Cu, I, Cs ainsi que l'ECP du LANL2DZ pour les atomes de Cu, I, Cs.

Finalement pour obtenir une valeur d'énergie libre de Gibbs, il faut combiner l'énergie électronique du *Single point calculation* (SCF done dans la feuille de résultat) avec la correction thermique à l'énergie libre de Gibbs du calcul de fréquence (*Thermal correction to Gibbs Free Energy* de la section *thermochemistry* de la feuille de résultat).

## 6.5 La recherche d'état de transition

La recherche d'état de transition est l'étape-clé dans ce genre de travaux. C'est aussi, malheureusement, la plus difficile. Il n'existe pas de méthode absolue qui permette de trouver un état de transition à tous les coups. C'est un travail qui nécessite souvent plusieurs essais avant de converger vers la solution voulue. Ici nous allons présenter une méthode générale qui a fonctionné pour nous.

La première étape est d'obtenir une structure optimisée pour le point de départ et le point final de l'état de transition (généralement les réactifs et les produits). Ensuite, il faut faire un balayage de l'énergie le long d'une coordonnée critique, qui est une liaison formée ou brisée. Il faut utiliser le mot-clé «opt=modredundant» dans le *Route* de la feuille de calcul. Ceci permet d'optimiser la structure tout en modifiant la coordonnée de façon séquentielle. Il faut alors spécifier après les coordonnées de la molécule les options pour «opt=modredundant». En premier il faut indiquer le type de coordonnée, ici B pour liaison (*bond*). Ensuite les numéros d'atome impliqué, suivi de S pour indiquer que c'est un balayage (*scan*). Finalement, le nombre d'incrémentes du balayage et la distance de chaque incrément doivent être spécifiés. Nous avons utilisé le niveau de théorie semi-empirique PM6 pour ce balayage, car compte tenu de la grande quantité d'incrémentes nécessaires pour ne pas passer à côté d'une structure de transition, le temps de calcul devenait rapidement trop élevé.

Nous avons donc séparé la distance entre deux longueurs de liaison (réactif et produit) entre 40 et 50 incréments et avons suivi la progression de l'énergie le long de ce balayage. La structure avec la plus haute énergie a été utilisée pour un calcul d'état de transition au même niveau de théorie que l'optimisation géométrique. Pour la feuille de calcul, la seule différence est au niveau du *Route*. Il faut changer le mot-clé «opt» pour «opt=(calcall,ts)» afin d'optimiser un état de transition plutôt qu'un minimum. Pour vérifier que nous avons bel et bien un état de transition, il faut vérifier le nombre de fréquences imaginaires. Une seule signifie que nous avons un état de transition. Si lorsque nous animons la fréquence imaginaire le mouvement correspond à la transformation voulue, l'état de transition est celui recherché.

Pour quelques structures, cette méthode relativement simple n'a pas réussi à converger vers un état de transition acceptable. Nous avons donc utilisé les algorithmes d'optimisation de Berny QST3. La construction d'une feuille de calcul est un peu plus complexe, mais sommairement il faut fournir les coordonnées de la structure de départ, de la structure finale et d'une approximation de l'état de transition recherché (voir annexe B). Si avec ces algorithmes on n'obtient pas de structure satisfaisante, souvent une petite modification au niveau de la géométrie de l'approximation de l'état de transition peut aider. Si par exemple on obtient plus d'une fréquence négative, un bon moyen de les éliminer est de faire une petite modification de la géométrie en suivant l'oscillation des fréquences à éliminer. Ensuite refaire le calcul d'état de transition avec cette nouvelle géométrie devrait régler le problème.



# ANNEXE A

## FEUILLE DE CALCUL GAUSSIAN 09

|                               |                                                                       |             |                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| <i>Link 0</i>                 | %nprocshared=4<br>%mem=18GB                                           |             |                         |
| <i>Route</i>                  | # opt freq rb3lyp/genecp scrf=(cpcm,solvent=thf)<br>geom=connectivity |             |                         |
| Titre                         | DMEDA                                                                 |             |                         |
| Charge et spin                | 0 1                                                                   |             |                         |
| Coordonnées<br>de la molécule | N                                                                     | -1.44555258 | -1.14683652 2.46368542  |
|                               | N                                                                     | -3.23115308 | -2.25061837 0.49785316  |
|                               | C                                                                     | -2.06549451 | -2.46648000 2.65107026  |
|                               | C                                                                     | -2.32814469 | -3.11004567 1.27686572  |
|                               | H                                                                     | -2.99154589 | -2.35431452 3.17523413  |
|                               | H                                                                     | -1.40209332 | -3.22221115 0.75270185  |
|                               | H                                                                     | -0.58008400 | -1.25166407 1.97381265  |
|                               | H                                                                     | -4.09662165 | -2.14579082 0.98772594  |
|                               | H                                                                     | -2.77939494 | -4.07060249 1.41326149  |
|                               | H                                                                     | -1.40820269 | -3.09204953 3.21810661  |
|                               | C                                                                     | -1.19484105 | -0.53252384 3.77542612  |
|                               | H                                                                     | -0.53754922 | -1.15809337 4.34246247  |
|                               | H                                                                     | -0.74359079 | 0.42803298 3.63903035   |
|                               | H                                                                     | -2.12089242 | -0.42035836 4.29958999  |
|                               | C                                                                     | -3.48186461 | -2.86493105 -0.81388753 |
|                               | H                                                                     | -3.93311486 | -3.82548787 -0.67749177 |
|                               | H                                                                     | -4.13915643 | -2.23936152 -1.38092388 |
|                               | H                                                                     | -2.55581324 | -2.97709653 -1.33805140 |
| Données de<br>liaison         | 1 3 1.0 7 1.0 11 1.0                                                  |             |                         |
|                               | 2 4 1.0 8 1.0 15 1.0                                                  |             |                         |



3 4 1.0 5 1.0 10 1.0  
 4 6 1.0 9 1.0  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10  
 11 12 1.0 13 1.0 14 1.0  
 12  
 13  
 14  
 15 16 1.0 17 1.0 18 1.0  
 16  
 17  
 18

---

Jeu de base  
 (genecp)

-H -C -N -O 0  
 6-31+G(d,p)  
 \*\*\*\*  
 -Cu -I -Cs 0  
 LANL2DZ  
 \*\*\*\*

---

ECP

---

-Cu -I -Cs 0  
 LANL2DZ

## ANNEXE B

## FEUILLE DE CALCUL GAUSSIAN 09 QST3

|                                      |                                                       |             |                         |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| <i>Link 0</i>                        | %nprocshared=4                                        |             |                         |
|                                      | %mem=18GB                                             |             |                         |
| <i>Route</i>                         | # opt=qst3 freq rb3lyp/genecp scrf=(cpcm,solvent=thf) |             |                         |
|                                      | geom=connectivity                                     |             |                         |
| Titre du produit de départ           | Calcul TS CuLigandNu vers produit A départ            |             |                         |
| <i>Charge et spin</i>                | 0 1                                                   |             |                         |
| Coordonnées de la molécule de départ | Cu                                                    | 1.04523000  | -0.12560000 0.40889000  |
|                                      | N                                                     | 1.52833000  | -1.54388000 1.94266000  |
|                                      | N                                                     | 0.92486000  | 1.32817000 2.25160000   |
|                                      | C                                                     | 1.98609000  | -0.74160000 3.09696000  |
|                                      | C                                                     | 1.02058000  | 0.40654000 3.40029000   |
|                                      | C                                                     | 1.98824000  | 2.34696000 2.22476000   |
|                                      | C                                                     | 0.61947000  | -2.63631000 2.32674000  |
|                                      | O                                                     | 5.06296000  | -0.34514000 -0.95362000 |
|                                      | C                                                     | 3.92150000  | -0.71556000 -0.23466000 |
|                                      | N                                                     | 2.92457000  | 0.15327000 -0.36898000  |
|                                      | C                                                     | 3.32107000  | 1.17710000 -1.33639000  |
|                                      | C                                                     | 4.84570000  | 0.98760000 -1.45666000  |
|                                      | O                                                     | 3.97319000  | -1.77838000 0.41972000  |
|                                      | C                                                     | -7.05926000 | 0.22135000 1.41417000   |
|                                      | C                                                     | -5.96526000 | 0.02735000 0.35708000   |
|                                      | C                                                     | -4.55368000 | -0.03241000 0.95702000  |
|                                      | C                                                     | -3.45517000 | -0.22744000 -0.09697000 |
|                                      | C                                                     | -2.05091000 | -0.28676000 0.53921000  |
|                                      | C                                                     | -0.92697000 | -0.43326000 -0.45492000 |
|                                      | C                                                     | -0.24242000 | 0.55104000 -1.12041000  |
|                                      | I                                                     | -0.70829000 | 2.64609000 -0.93631000  |
|                                      | I                                                     | -0.80973000 | -2.40204000 -1.41094000 |
|                                      | H                                                     | 2.36185000  | -1.92683000 1.47948000  |
|                                      | H                                                     | 0.02869000  | 1.80596000 2.28690000   |

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 2.97381000  | -0.34087000 | 2.85054000  |
| H | 2.10213000  | -1.36886000 | 3.99307000  |
| H | 1.34988000  | 0.92779000  | 4.31278000  |
| H | 0.02071000  | 0.00631000  | 3.59784000  |
| H | 2.04992000  | 2.91272000  | 3.16701000  |
| H | 2.95322000  | 1.87068000  | 2.03629000  |
| H | 1.79412000  | 3.04384000  | 1.40604000  |
| H | 0.35144000  | -3.21670000 | 1.44192000  |
| H | -0.30011000 | -2.23234000 | 2.76006000  |
| H | 1.08016000  | -3.30773000 | 3.06595000  |
| H | 2.82018000  | 1.02162000  | -2.30443000 |
| H | 3.06295000  | 2.18406000  | -0.99212000 |
| H | 5.40151000  | 1.69267000  | -0.82665000 |
| H | 5.22359000  | 1.04305000  | -2.47997000 |
| H | -6.91150000 | 1.15586000  | 1.96879000  |
| H | -7.05643000 | -0.60020000 | 2.14060000  |
| H | -8.05396000 | 0.25882000  | 0.95655000  |
| H | -6.01273000 | 0.84661000  | -0.37343000 |
| H | -6.15823000 | -0.89696000 | -0.20456000 |
| H | -4.50553000 | -0.85317000 | 1.68714000  |
| H | -4.36081000 | 0.89252000  | 1.51931000  |
| H | -3.48735000 | 0.59404000  | -0.82354000 |
| H | -3.64286000 | -1.15289000 | -0.65477000 |
| H | -2.01129000 | -1.10849000 | 1.26134000  |
| H | -1.87510000 | 0.63845000  | 1.10052000  |
| H | 0.31767000  | 0.37515000  | -2.02912000 |

Données de  
liaison de la  
molécule de  
départ

---

1 19 1.0 20 1.0 2 1.0 3 1.0 10 1.0  
2 4 1.0 7 1.0 23 1.0  
3 5 1.0 6 1.0 24 1.0  
4 5 1.0 25 1.0 26 1.0  
5 27 1.0 28 1.0  
6 29 1.0 30 1.0 31 1.0  
7 32 1.0 33 1.0 34 1.0  
8 9 1.0 12 1.0  
9 10 1.5 13 2.0  
10 11 1.0  
11 12 1.0 35 1.0 36 1.0  
12 37 1.0 38 1.0  
13  
14 15 1.0 39 1.0 40 1.0 41 1.0  
15 16 1.0 42 1.0 43 1.0  
16 17 1.0 44 1.0 45 1.0  
17 18 1.0 46 1.0 47 1.0  
18 19 1.0 48 1.0 49 1.0  
19 20 2.0 22 1.0

20 21 1.0 50 1.0  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50

| Titre du produit final           |    | Calcul TS CuLigandNu vers produit A final |             |             |  |
|----------------------------------|----|-------------------------------------------|-------------|-------------|--|
| Charge et spin                   |    | 0                                         | 1           |             |  |
| Coordonnées de la molécule final | Cu | -1.19352000                               | -0.59028000 | 0.35716000  |  |
|                                  | N  | -1.48966000                               | 0.24060000  | 2.28622000  |  |
|                                  | N  | -2.13928000                               | -2.29870000 | 1.14661000  |  |
|                                  | C  | -2.52993000                               | -0.62705000 | 2.89419000  |  |
|                                  | C  | -2.21045000                               | -2.08936000 | 2.61741000  |  |
|                                  | C  | -3.44388000                               | -2.61415000 | 0.52523000  |  |
|                                  | C  | -0.36460000                               | 0.53042000  | 3.19007000  |  |
|                                  | O  | -4.23564000                               | 2.26621000  | -0.90849000 |  |
|                                  | C  | -3.36339000                               | 1.62045000  | -0.03187000 |  |
|                                  | N  | -2.94556000                               | 0.44080000  | -0.47704000 |  |



|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -3.44051000 | 0.26684000  | -1.84372000 |
| C | -4.54139000 | 1.33863000  | -1.97043000 |
| O | -3.07872000 | 2.20894000  | 1.03664000  |
| C | 6.43711000  | -2.87989000 | 0.56798000  |
| C | 5.55740000  | -1.84163000 | -0.13904000 |
| C | 4.33049000  | -1.42883000 | 0.68544000  |
| C | 3.44682000  | -0.39420000 | -0.02475000 |
| C | 2.23610000  | 0.01938000  | 0.83325000  |
| C | 1.29033000  | 0.97434000  | 0.16405000  |
| C | 0.04236000  | 0.84056000  | -0.23814000 |
| I | -0.06741000 | -1.89657000 | -1.60908000 |
| I | 2.13726000  | 2.97446000  | -0.22357000 |
| H | -1.94551000 | 1.11799000  | 1.98166000  |
| H | -1.50608000 | -3.07194000 | 0.95268000  |
| H | -3.48951000 | -0.35689000 | 2.44533000  |
| H | -2.60399000 | -0.44645000 | 3.97428000  |
| H | -2.96114000 | -2.74798000 | 3.07252000  |
| H | -1.23611000 | -2.35080000 | 3.04060000  |
| H | -3.90511000 | -3.48811000 | 1.00169000  |
| H | -4.10795000 | -1.75333000 | 0.61119000  |
| H | -3.28647000 | -2.82338000 | -0.53439000 |
| H | 0.33229000  | 1.20656000  | 2.69500000  |
| H | 0.16312000  | -0.38951000 | 3.45427000  |
| H | -0.72094000 | 1.00688000  | 4.11285000  |
| H | -2.63451000 | 0.42690000  | -2.57554000 |
| H | -3.83345000 | -0.74186000 | -2.00866000 |
| H | -5.54279000 | 0.92776000  | -1.79476000 |
| H | -4.53382000 | 1.87876000  | -2.91964000 |
| H | 5.87400000  | -3.79706000 | 0.77926000  |
| H | 6.81398000  | -2.49431000 | 1.52307000  |
| H | 7.30247000  | -3.15424000 | -0.04548000 |
| H | 5.22375000  | -2.24262000 | -1.10599000 |
| H | 6.15590000  | -0.94888000 | -0.36686000 |
| H | 4.66406000  | -1.02202000 | 1.65132000  |
| H | 3.73387000  | -2.32299000 | 0.91695000  |
| H | 3.08712000  | -0.80316000 | -0.97633000 |
| H | 4.04453000  | 0.49341000  | -0.26386000 |
| H | 2.59187000  | 0.45579000  | 1.77492000  |
| H | 1.65359000  | -0.87376000 | 1.08826000  |
| H | -0.56566000 | 1.53247000  | -0.80530000 |

---

Données de  
liaison de la  
molécule final

1 20 1.0 21 1.0 2 1.0 3 1.0 10 1.0  
2 4 1.0 7 1.0 23 1.0  
3 5 1.0 6 1.0 24 1.0  
4 5 1.0 25 1.0 26 1.0  
5 27 1.0 28 1.0

6 29 1.0 30 1.0 31 1.0  
7 32 1.0 33 1.0 34 1.0  
8 9 1.0 12 1.0  
9 10 1.5 13 2.0  
10 11 1.0  
11 12 1.0 35 1.0 36 1.0  
12 37 1.0 38 1.0  
13  
14 15 1.0 39 1.0 40 1.0 41 1.0  
15 16 1.0 42 1.0 43 1.0  
16 17 1.0 44 1.0 45 1.0  
17 18 1.0 46 1.0 47 1.0  
18 19 1.0 48 1.0 49 1.0  
19 20 2.0 22 1.0  
20 50 1.0  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

| Titre de<br>l'approximation<br>de la TS |     | Calcul TS CuLigandNu vers produit A TS |             |             |
|-----------------------------------------|-----|----------------------------------------|-------------|-------------|
| Charge et spin                          | 0 1 |                                        |             |             |
|                                         | Cu  | -1.38768000                            | -0.38688000 | 0.53695000  |
|                                         | N   | -1.53987000                            | 0.10449000  | 2.51264000  |
|                                         | N   | -1.06711000                            | -2.30061000 | 1.15367000  |
|                                         | C   | -1.81866000                            | -1.18602000 | 3.22273000  |
|                                         | C   | -0.89608000                            | -2.27739000 | 2.64812000  |
|                                         | C   | -2.22018000                            | -3.16346000 | 0.70989000  |
|                                         | C   | -0.55046000                            | 0.96340000  | 3.23305000  |
|                                         | O   | -4.73958000                            | 1.44873000  | -0.61637000 |
|                                         | C   | -3.74962000                            | 0.96090000  | 0.24742000  |
|                                         | N   | -2.88988000                            | 0.10091000  | -0.38305000 |
|                                         | C   | -3.19272000                            | 0.09065000  | -1.83504000 |
|                                         | C   | -4.61609000                            | 0.70766000  | -1.89270000 |
|                                         | O   | -3.73784000                            | 1.31358000  | 1.44528000  |
|                                         | C   | 6.49948000                             | -2.30746000 | 0.85811000  |
|                                         | C   | 5.54578000                             | -1.39395000 | 0.05861000  |
|                                         | C   | 4.24682000                             | -1.08483000 | 0.83513000  |
|                                         | C   | 3.28925000                             | -0.17255000 | 0.03900000  |
|                                         | C   | 1.99555000                             | 0.13127000  | 0.83837000  |
|                                         | C   | 1.00512000                             | 0.97157000  | 0.07951000  |
| Coordonnées                             | C   | -0.19443000                            | 0.64372000  | -0.38803000 |
| de                                      | I   | 0.17444000                             | -1.65698000 | -2.00025000 |
| l'approximation                         | I   | 1.65839000                             | 3.03665000  | -0.29773000 |
| de la TS                                | H   | -2.42777000                            | 0.64111000  | 2.36033000  |
|                                         | H   | -0.21804000                            | -2.64336000 | 0.68722000  |
|                                         | H   | -2.86619000                            | -1.44990000 | 3.04133000  |
|                                         | H   | -1.67165000                            | -1.09279000 | 4.30573000  |
|                                         | H   | -1.11624000                            | -3.25468000 | 3.09505000  |
|                                         | H   | 0.14654000                             | -2.01681000 | 2.85468000  |
|                                         | H   | -2.15031000                            | -4.17337000 | 1.13251000  |
|                                         | H   | -3.16053000                            | -2.70025000 | 1.01605000  |
|                                         | H   | -2.19188000                            | -3.21131000 | -0.38017000 |
|                                         | H   | -0.41670000                            | 1.88774000  | 2.66753000  |
|                                         | H   | 0.41375000                             | 0.45296000  | 3.28973000  |
|                                         | H   | -0.89145000                            | 1.20163000  | 4.24903000  |
|                                         | H   | -2.46574000                            | 0.70681000  | -2.38081000 |
|                                         | H   | -3.15718000                            | -0.91924000 | -2.24164000 |
|                                         | H   | -5.38629000                            | -0.06885000 | -1.91752000 |
|                                         | H   | -4.75771000                            | 1.41086000  | -2.71241000 |
|                                         | H   | 6.01317000                             | -3.26266000 | 1.08938000  |
|                                         | H   | 6.78562000                             | -1.83219000 | 1.80396000  |
|                                         | H   | 7.41276000                             | -2.51746000 | 0.29056000  |
|                                         | H   | 5.28687000                             | -1.87358000 | -0.89403000 |

|   |             |             |             |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 6.05325000  | -0.45025000 | -0.18046000 |
| H | 4.50385000  | -0.60437000 | 1.79033000  |
| H | 3.73788000  | -2.03066000 | 1.07092000  |
| H | 3.00661000  | -0.65676000 | -0.90177000 |
| H | 3.79371000  | 0.77045000  | -0.20062000 |
| H | 2.26691000  | 0.61374000  | 1.78623000  |
| H | 1.50512000  | -0.82317000 | 1.07030000  |
| H | -0.71112000 | 1.26061000  | -1.10891000 |

---

|    |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
|----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|
| 1  | 10 | 1.0 | 20 | 1.0 | 2  | 1.0 | 3  | 1.0 | 21 | 1.0 |
| 2  | 4  | 1.0 | 7  | 1.0 | 23 | 1.0 |    |     |    |     |
| 3  | 5  | 1.0 | 6  | 1.0 | 24 | 1.0 |    |     |    |     |
| 4  | 5  | 1.0 | 25 | 1.0 | 26 | 1.0 |    |     |    |     |
| 5  | 27 | 1.0 | 28 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |
| 6  | 29 | 1.0 | 30 | 1.0 | 31 | 1.0 |    |     |    |     |
| 7  | 32 | 1.0 | 33 | 1.0 | 34 | 1.0 |    |     |    |     |
| 8  | 9  | 1.0 | 12 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |
| 9  | 10 | 1.5 | 13 | 2.0 |    |     |    |     |    |     |
| 10 | 11 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 11 | 12 | 1.0 | 35 | 1.0 | 36 | 1.0 |    |     |    |     |
| 12 | 37 | 1.0 | 38 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |
| 13 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 14 | 15 | 1.0 | 39 | 1.0 | 40 | 1.0 | 41 | 1.0 |    |     |
| 15 | 16 | 1.0 | 42 | 1.0 | 43 | 1.0 |    |     |    |     |
| 16 | 17 | 1.0 | 44 | 1.0 | 45 | 1.0 |    |     |    |     |
| 17 | 18 | 1.0 | 46 | 1.0 | 47 | 1.0 |    |     |    |     |
| 18 | 19 | 1.0 | 48 | 1.0 | 49 | 1.0 |    |     |    |     |
| 19 | 20 | 2.0 | 22 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |
| 20 | 50 | 1.0 |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 21 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 22 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 23 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 24 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 25 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 26 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 27 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 28 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 29 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 30 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 31 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 32 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 33 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 34 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 35 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 36 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |
| 37 |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |

Données de  
liaison de  
l'approximation  
de la TS



38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

|             |               |
|-------------|---------------|
|             | -H -C -N -O 0 |
|             | 6-31+G(d,p)   |
|             | ****          |
| Jeu de base | -Cu -I -Cs 0  |
| (genecp)    | LANL2DZ       |
|             | ****          |
|             | -Cu -I -Cs 0  |
| ECP         | LANL2DZ       |

## PARTIE II

### SYNTHÈSE DE COMPOSÉS N-VINYLES HÉTÉROAROMATIQUES VIA LA CHIMIE DU CUIVRE

## CHAPITRE VII

### INTRODUCTION

Cette partie du présent mémoire est plutôt axée sur la synthèse organique. Comme cité plus haut dans la section 3.3, nous nous intéressons beaucoup dans le laboratoire Daoust à la chimie des couplages au cuivre. Nous avons déjà fait une couverture de la base de cette chimie au chapitre 3 et nous ne reviendrons pas là-dessus dans le détail. Par contre, nous allons discuter un peu plus de ce que l'on fait dans le laboratoire Daoust.

Lorsqu'en 2008 Sanapo a effectué le couplage entre différents nucléophiles azotés **1** et le 1,2-diiodoéthène (**25**) par le cuivre (Sanapo, 2007; Sanapo et Daoust, 2008), il a ouvert la voie à ce champ de recherche pour nous. Il avait essayé à l'époque le couplage entre l'oxazolidinone (**1a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**) avec un très bon rendement de 94% (Schéma 7.1) (Sanapo et Daoust, 2008).

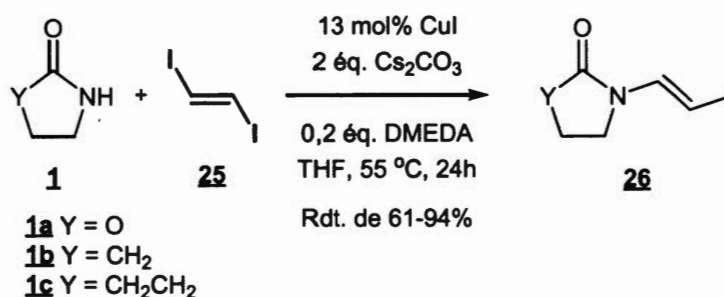


Schéma 7.1 Réaction de couplage au cuivre par Sanapo (Sanapo et Daoust, 2008)

Rahem (Rahem, 2010), en 2010, a aussi optimisé la réaction de couplage C-N et a dérivé à partir de celle-ci un outil de synthèse menant à la formation d'acides aminés non naturels. Cet outil de synthèse commence par un couplage C-N entre un nucléophile azoté **43** et un diiodure vinylique **25**. Ensuite il y a un couplage C-O à la position de l'iodure restant avec un alcool allylique **45**. Finalement avec un chauffage on induit un réarrangement de Claisen pour former un précurseur d'acide aminé non naturel **47** (Schéma 7.2).

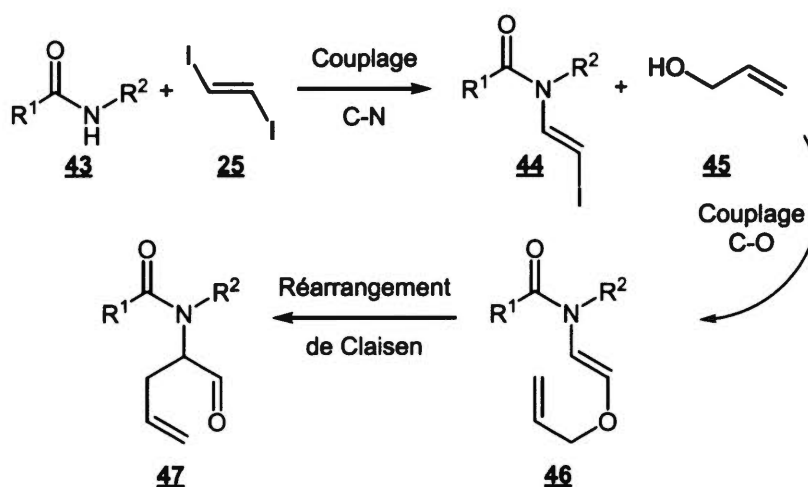


Schéma 7.2 Outil de synthèse du laboratoire Daoust pour la synthèse de précurseurs d'acides aminés non naturels

Ensuite, en 2014, Ricard (Ricard, 2014) et Bergeron (Bergeron, 2014) ont fait l'étude de réaction de couplage au cuivre intramoléculaire entre un azote et un diiodoalcène. L'objectif de leurs travaux était d'utiliser cet outil de synthèse pour former la (-)-xénovénine (**53**) (Schéma 7.3) et la (-)-monomorine (**59**) (Schéma 7.4) respectivement. En 2016, Bruneau (Bruneau, 2016) a aussi fait une étude méthodologique sur la synthèse des diénamides par un couplage au cuivre suivi d'une réaction de Heck.



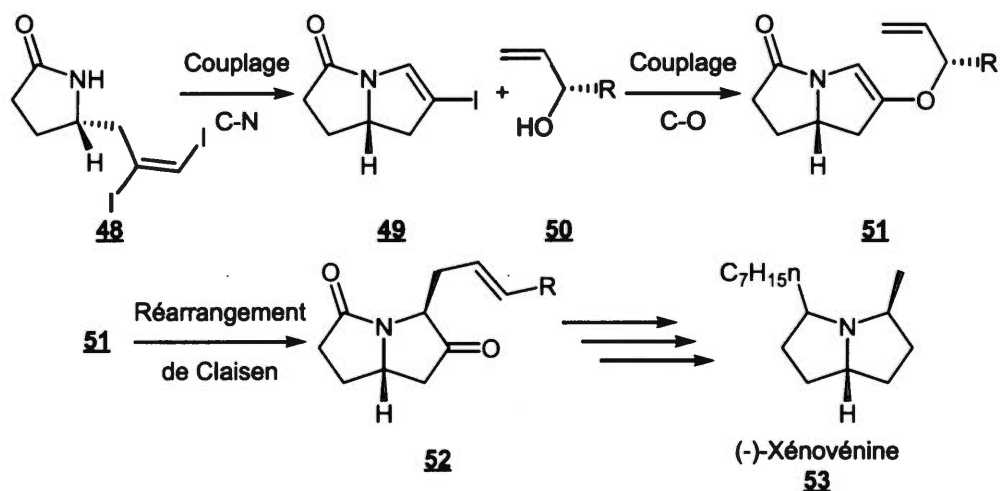


Schéma 7.3 Résumé de l'outil de synthèse du laboratoire Daoust appliqué à la synthèse de la (-)-xénovénine par Ricard

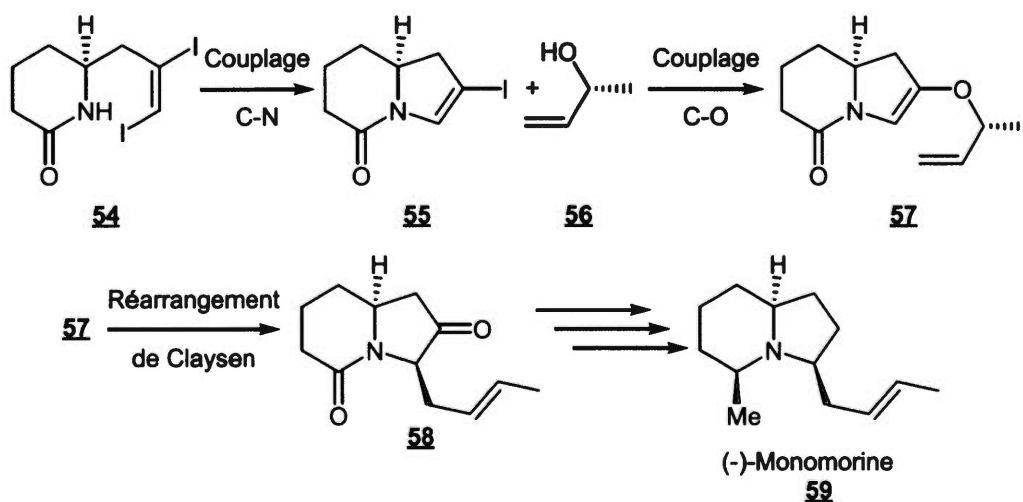


Schéma 7.4 Résumé de l'outil de synthèse du laboratoire Daoust appliqué à la synthèse de la (-)-monomorpine par Bergeron

Dans le but d'élargir la portée de cet outil, nous avons testé les couplages avec différentes molécules hétéroaromatiques **60**, comme l'indole (**60a**), le pyrrole (**60b**) et le carbazole (**60g**) avec un diiodure vinylique **25** (Schéma 7.5). Les résultats de ces couplages seront présentés dans le chapitre suivant.

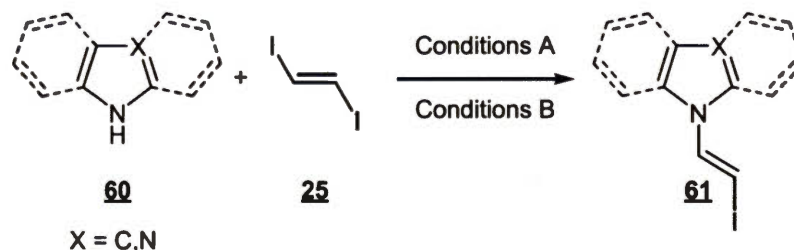


Schéma 7.5 Couplage C-N catalysé par le cuivre entre un composé hétéroaromatique **60** et un diiodure vinylique **25**.

La recherche sur les composés hétéroaromatiques azotés, comme l'indole (**60a**), est toujours d'actualité. Il existe beaucoup de composés naturels possédant un cœur indole. L'acide aminé tryptophane (**62**) par exemple, qui est un précurseur du neurotransmetteur sérotonine (**63**) et de l'hormone mélatonine (**64**), est dérivé de l'indole. La strychnine (**65**), que l'on connaît pour son effet très toxique, est un alcaloïde avec un cœur dérivé de l'indole. La vinblastine (**66**), toxine extraite de la pervenche du Madagascar, qui est utilisée en chimiothérapie possède aussi un cœur indole. Les mitosenes (**67**), qui sont les principes actifs des traitements anticancéreux mitomycines, possèdent un cœur dérivé de l'indole (Maliepaard *et al.*, 1997). De plus, plusieurs molécules synthétiques à effet thérapeutique sont fabriquées à partir de l'indole. Les furo[2,3-*b*]indoles (**68**), par exemple, sont de puissants antiallergènes (Unangst *et al.*, 1984). Certains N-aryles indoles, comme **69**, sont aussi utilisés pour le traitement des psychoses[104], alors que d'autres N-aryles indoles tel **70** ont des propriétés analgésiques[105] (Figure 7.1).

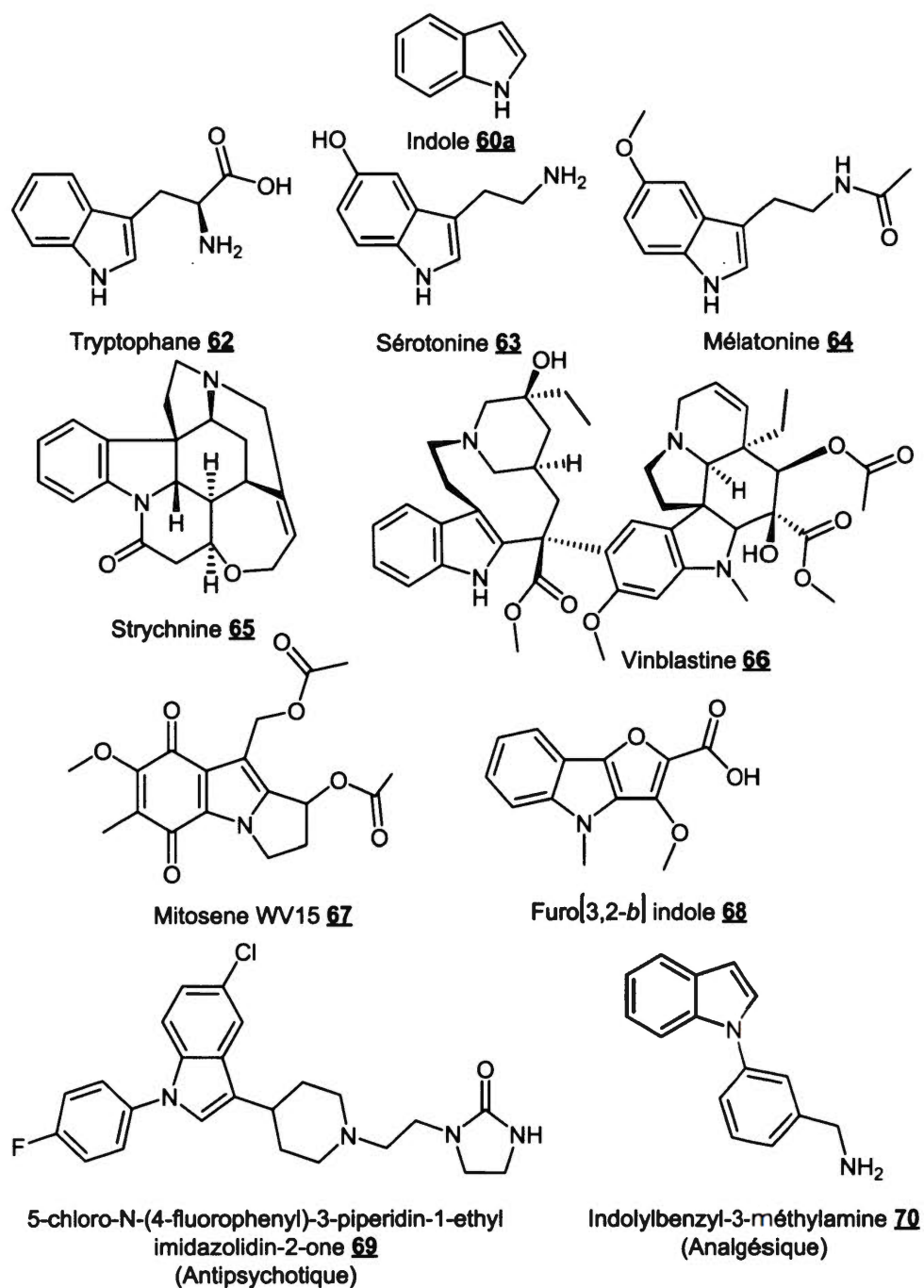


Figure 7.1 Indole et différents composés organiques contenant un cœur indole ou un dérivé.

Nous avons donc commencé à étudier le couplage C-N avec un diiodure vinylique **25** sur l'indole (**60a**), produit stable et peu coûteux. Dans le prochain chapitre, nous allons présenter nos résultats d'optimisation de cette réaction ainsi que quelques tests de nos conditions optimisées sur différents composés similaires à l'indole.



## CHAPITRE VIII

### COUPLAGE SUR LES MOLÉCULES HÉTÉROAROMATIQUES

Comme mentionné dans le chapitre 7, nous avons effectué une optimisation de la réaction de couplage C-N sur l'indole (**60a**) (Schéma 8.1). Nous souhaitons commencer notre étude avec le pyrrole (**60b**), puisque c'est le composé le plus simple de cette famille. Par contre le pyrrole s'est avéré être trop sensible à l'oxydation et à la lumière pour être un bon candidat à l'optimisation. Il nécessitait une distillation avant chaque utilisation afin de le purifier. Nous avons donc opté pour l'indole, composé beaucoup plus stable et facile à manipuler.

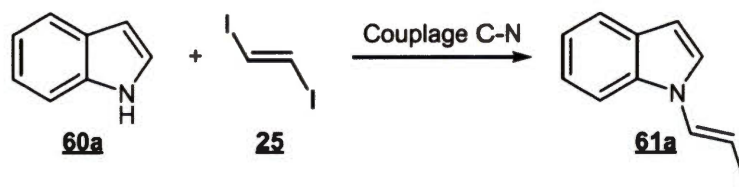


Schéma 8.1 Couplage C-N entre l'indole (**60a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**).

#### 8.1 Optimisation de la réaction de couplage C-N sur l'indole (**60a**)

Les résultats de notre optimisation sont présentés dans les figures 8.1 à 8.4. Les rendements ont été calculés au CPG-SM à l'aide d'un standard interne de 4-diméthylaminopyridine. Sur chaque graphique, il y a en bleu le rendement du produit de couplage, et en rouge le pourcentage d'indole récupéré.

Lorsque nous avons testé la réaction pour la première fois, nous avons utilisé les conditions optimisées de Simon Ricard (Ricard *et al.*, 2018) pour le couplage C-N de l'oxazolidinone **1a**) et le 1,2-diiodohept-1-ène (**2**) par le cuivre. Celles-ci sont 1 éq. de nucléophile (indole **60a**), 1,2 éq. du diiodure (1,2-diiodoéthène **25**), 0,2 éq. de cuivre (CuI), 0,6 éq. de ligand (DMEDA **23**), 2,4 éq. de base (carbonate de césium, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), une concentration de 1M (1,4-dioxane), et une température de 55 °C pendant 24 heures. À chaque optimisation, nous avons gardé la variable la plus efficace pour l'optimisation suivante.

La première variable que nous avons testée est la base. Les résultats sont présentés dans la figure 8.1.

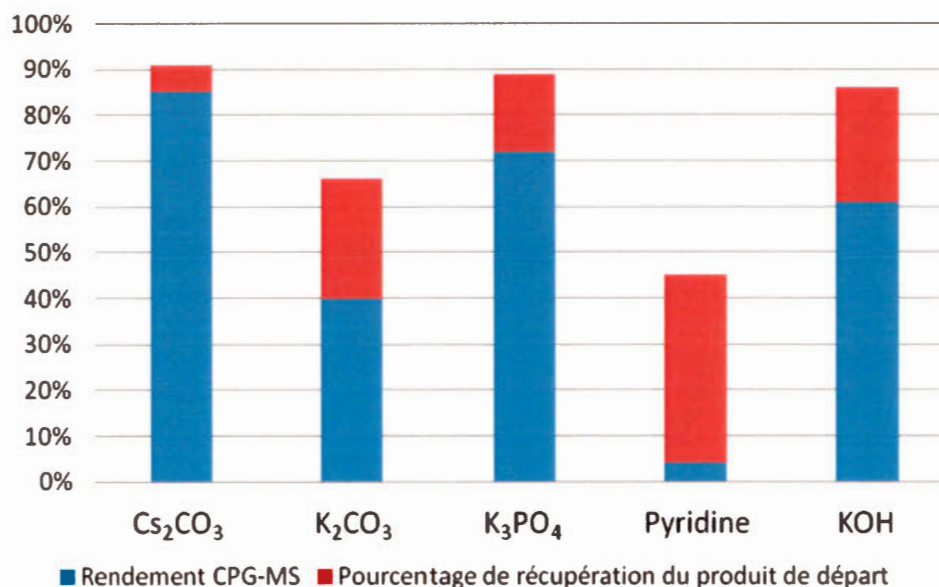


Figure 8.1 Rendements CPG-SM de l'optimisation de la base

Ici le carbonate de césium offre le meilleur rendement (85%), ce qui n'est pas surprenant étant donné que ces conditions avaient déjà été optimisées avec cette base. Le carbonate de potassium par contre nous donne un moins bon rendement (40%), démontrant ainsi l'importance du contre-ion de la base. Le rendement plus

élevé du carbonate de césium est probablement dû au fait que l'ion césium est plus soluble dans les solvants organiques (Lehmann, 2004). Le phosphate de potassium nous donne un meilleur rendement que le carbonate de potassium (72% pour le  $K_3PO_4$  contre 40% pour le  $K_2CO_3$ ). La pyridine ne nous donne malheureusement qu'un rendement médiocre (4%). D'après les résultats de Ricard (Ricard *et al.*, 2018), c'est aussi le cas pour plusieurs bases organiques qu'il a testées (<5%). Finalement, l'hydroxyde de potassium nous donne quand même un rendement intéressant (61%). Ceci nous a d'ailleurs donné une idée de tests à faire que nous verrons à la section 8.1.1.

Par la suite nous avons optimisé le solvant en commençant par le 1,4-dioxane (85%), qui était utilisé dans les conditions optimisées. Nos résultats sont présentés à la figure 8.2.

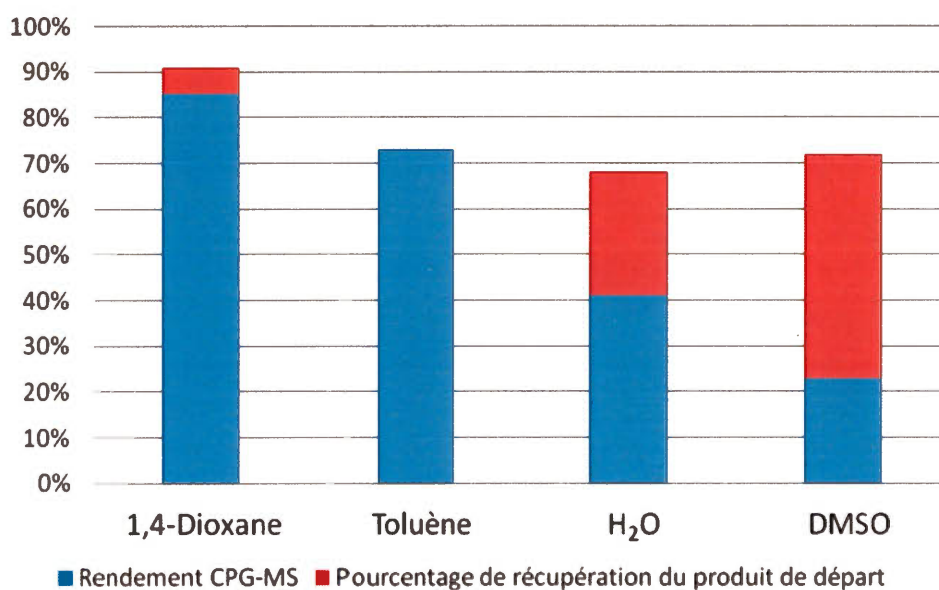


Figure 8.2 Rendements CPG-SM de l'optimisation du solvant

Le toluène nous donne tout de même un bon rendement (73%), mais pas autant que le 1,4-dioxane. Bien qu'il doit être un bon solvant pour l'indole, il n'est probablement

pas assez polaire pour la réaction. À l'inverse l'eau, qui est très polaire, n'offre pas de bon rendement (41%). Celle-ci n'étant pas idéale pour solubiliser des composés organiques. Finalement, le DMSO est encore moins efficace que l'eau pour ce couplage (23%).

Après avoir testé le DMSO, nous avons aussi voulu tester de nouvelles conditions pour le couplage C-N trouvé dans un article du groupe de Bhanage (Yadav *et al.*, 2014) pour la N-arylation d'indole. Ces conditions sont présentées au schéma 8.2. Malheureusement, elles ne sont vraiment pas efficaces pour notre couplage (4% de rendement seulement).

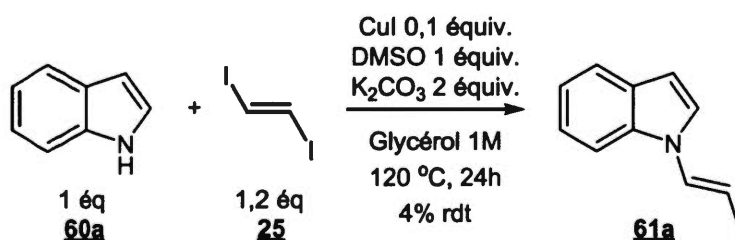


Schéma 8.2 Condition de couplage C-N entre l'indole (**60a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**) inspiré du groupe de Bhanage (Yadav *et al.*, 2014)

Par la suite nous avons testé quelques ligands pour ce couplage. Nous avons testé :

- Deux ligands diamminés, le DMEDA et l'EDA, car ces ligands sont reconnus pour bien fonctionner pour les couplages au cuivre (Antilla *et al.*, 2002).
- Un acide aminé, la glycine, qui a déjà été utilisé pour la N-arylation d'amine, d'amide et de carbamate (Ma *et al.*, 2003; Pan *et al.*, 2004).
- Un ligand dioxygéné, l'acétylacétone (acac), qui a aussi déjà été utilisé dans les couplages post-Ullmann (Strieter *et al.*, 2009).



Les résultats sont présentés à la figure 8.3. Encore une fois nos références sont les conditions optimisées auparavant pour une autre réaction de couplage (Ricard *et al.*, 2018).

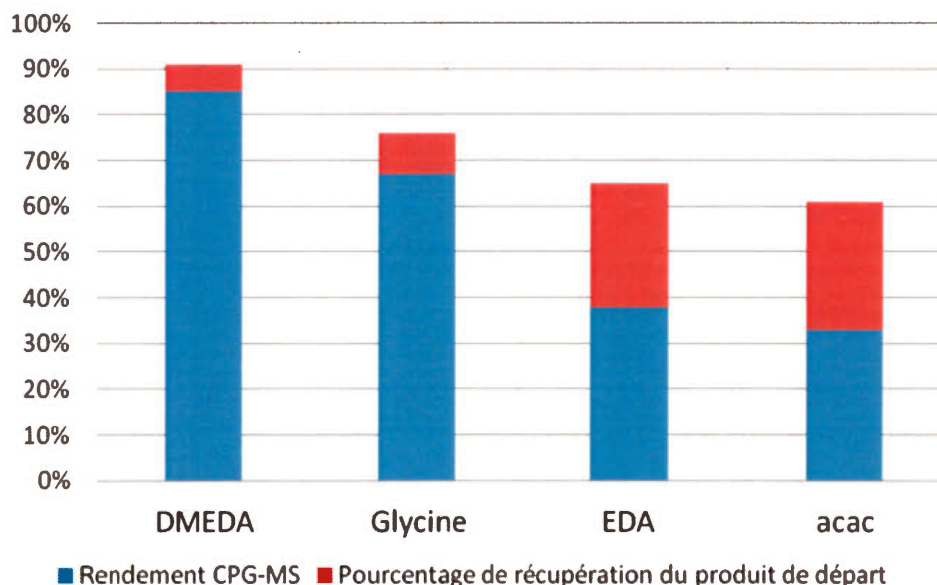


Figure 8.3 Rendements CPG-SM de l'optimisation du ligand

Ainsi le ligand qui nous offre le meilleur rendement est le DMEDA (**23**) (85%). Étrangement, l'autre ligand diaminé que nous avons testé, l'EDA, donne un bien moins bon rendement (38%). Ces résultats sont en accord avec les observations de Buchwald sur les ligands utilisés dans la réaction d'amidation d'halogénure d'aryle[67]. Ensuite, nous avons testé la glycine, qui est un ligand bidentate azote-oxygène. La glycine nous donne quand même un bon rendement (67%), comparable aux résultats obtenus par Ricard (Ricard *et al.*, 2018) lors du couplage de l'oxazolidinone avec un diiodure vinylique. Pour finir avec les ligands nous avons testé l'acétylacétone (acac). Ce ligand dioxygéné ne nous offre absolument pas de bon rendement (33%).

Finalement nous avons voulu tester deux autres températures pour voir l'influence sur le couplage. La température optimisée pour Simon Ricard était de 55 °C. Nous avons donc testé le couplage à 90 °C et à 25 °C, qui sont des températures couramment utilisées dans notre laboratoire pour ce type de couplage. Les résultats sont présentés à la figure 8.4.

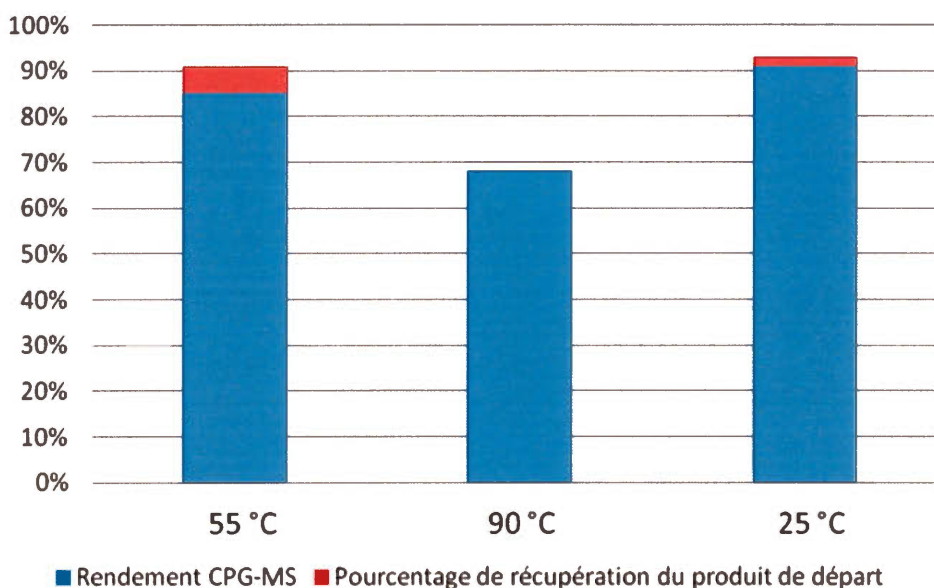


Figure 8.4 Rendements CPG-SM de l'optimisation de la température

En augmentant la température, on obtient une diminution somme toute importante du rendement (68% à 90 °C contre 85% à 55 °C). Alors quand réduisant la température, le rendement augmente (91% à 25 °C). C'est d'ailleurs les premières conditions qui nous ont permis d'avoir une amélioration du rendement. Cette relation inversement proportionnelle de la température et du rendement nous a indiqué qu'il y avait peut-être une réaction secondaire qui était en compétition avec notre couplage, et qu'en augmentant la température nous favorisons cette réaction au détriment du couplage. Après une petite investigation de notre brut de réaction à 90 °C, nous avons trouvé une certaine quantité de produits de double couplage, c'est-à-dire que deux molécules d'indole (**60a**) se sont couplées de chaque côté du 1,2-

diiodoéthène (**25**). Afin d'en être certains, nous avons effectué la même réaction en utilisant deux fois plus d'indole (**60a**) pour essayer d'arriver à complétion du double couplage. Au CPG-SM nous avons alors observé un inversement dans l'intensité des signaux. Nous avons des traces de produit de simple couplage et une grande majorité d'un produit ayant une masse qui correspondait au produit de double couplage. Donc limiter cette réaction le plus possible était le meilleur moyen pour nous de favoriser le simple couplage et ainsi d'augmenter le rendement. Nous avons décidé de garder les mêmes conditions, à l'exception de la température, et nous avons changé les proportions de l'indole (**60a**) et du 1,2-diiodoéthène (**25**) afin que l'indole soit le limitant. Ceci nous a finalement donné les conditions optimisées en milieu organique (Schéma 8.3), qui nous ont permis d'atteindre un rendement isolé de 95%.

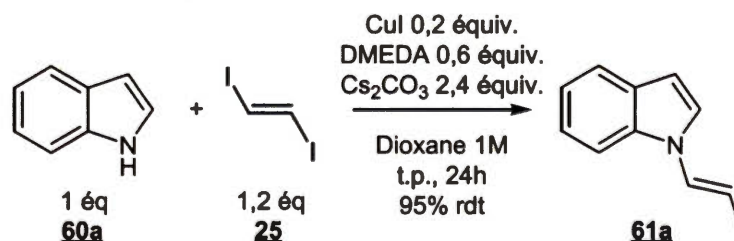


Schéma 8.3 Conditions optimisées pour le couplage C-N entre l'indole (**60a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**) en milieu organique.

#### 8.1.1 Réaction de couplage en milieu hydro-organique

Comme il est mentionné plus haut, après avoir testé le KOH comme base dans notre optimisation, son rendement, sans être extraordinaire, était tout de même intéressant. Celui-ci était assez intéressant pour que l'on tente le couplage avec cette base dans un solvant un peu plus adapté, l'eau. De plus, réussir la réaction de couplage avec du KOH et de l'eau permettait de réduire les coûts et l'impact environnemental de cette réaction. Nous nous sommes donc lancés dans une courte optimisation de conditions aqueuses.

Nous avons commencé par adapter nos conditions déjà optimisées pour le couplage en milieu organique en changeant seulement la base et le solvant. Nos conditions de départ sont 1 éq. de nucléophile (indole **60a**), 1,2 éq. du diiodure (1,2-diiodoéthène **25**), 0,2 éq. de cuivre (CuI), 0,6 éq. de ligand (DMEDA **23**), 2,4 éq. de base (hydroxyde de potassium, KOH), une concentration de solvant de 1M (Eau), une température de 25 °C pendant 24 heures.

Le premier paramètre que nous avons voulu tester est le ligand. Les résultats sont présentés à la figure 8.5.

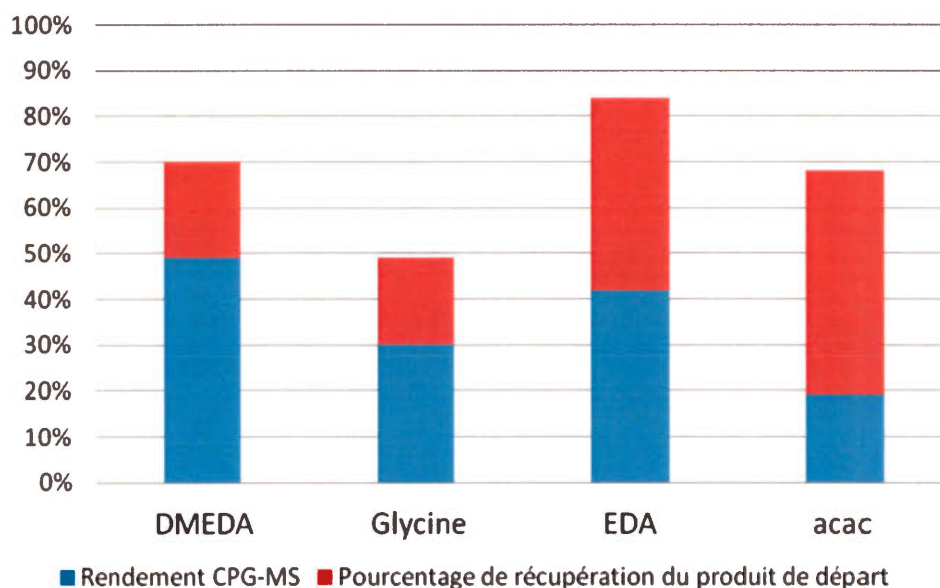


Figure 8.5 Rendements CPG-SM de l'optimisation du ligand en milieu aqueux

Peu importe le ligand utilisé, nous obtenons de faibles rendements malheureusement (Entre 19% et 49%). Ici malgré tout le DMEDA (**23**) est toujours notre meilleur choix. Nous allons donc le conserver dans nos conditions. On observe aussi que l'utilisation du KOH augmente le rendement du couplage avec l'eau comme solvant (49%) par rapport au carbonate de césium (41%, voir figure 8.2).



Mais pour obtenir des rendements compétitifs, nous avons eu l'idée d'utiliser un cosolvant organique dans l'eau afin de mieux solubiliser tous les composants du couplage. Nous avons donc mélangé l'eau et le cosolvant dans un ratio de 1:1 pour faire nos tests. Les résultats sont présentés à la figure 8.6

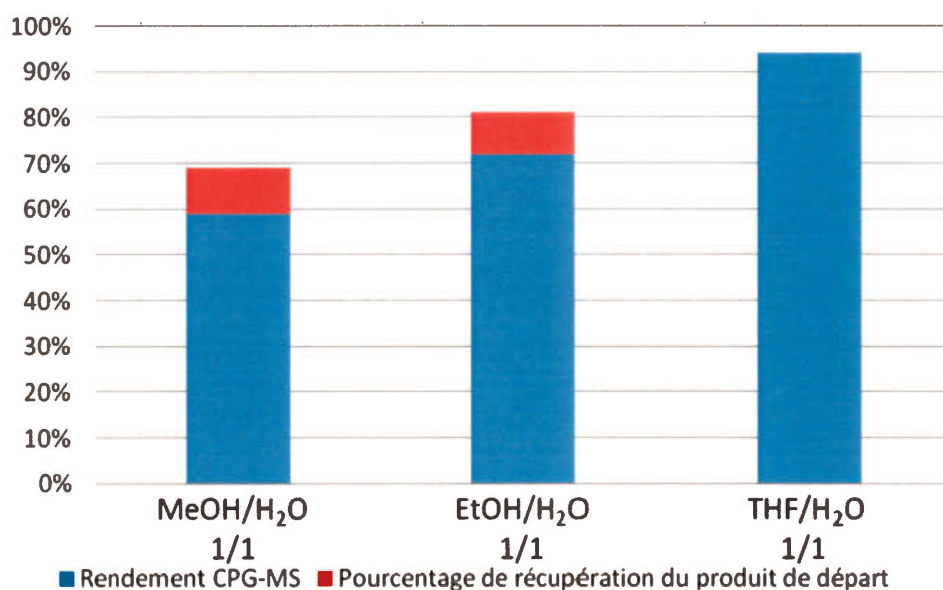


Figure 8.6 Rendement CPG-SM de l'optimisation d'un cosolvant pour le couplage en milieu aqueux

Le méthanol (MeOH) et l'éthanol (EtOH) sont deux solvants organiques polaires miscibles à l'infini dans l'eau, ils semblaient donc un bon choix comme cosolvant. Même si l'on peut observer une augmentation dans le rendement par rapport à l'eau seule (59% pour le mélange MeOH/H<sub>2</sub>O et 72% pour le mélange EtOH/H<sub>2</sub>O), c'est encore loin d'être optimal. C'est au troisième essai que nous sommes arrivés au tétrahydrofuranne (THF), et avec un mélange non-miscible 1:1 dans l'eau nous obtenions un rendement comparable à nos conditions organiques (95%). Mais comme l'idée de départ était de rendre ce couplage moins coûteux et le plus vert possible, nous avons aussi fait quelques essais afin de diminuer le ratio entre le THF et l'eau. Finalement, nous avons pu descendre jusqu'à 10% de THF dans l'eau,

toujours non-miscible, sans diminution de rendement. Ainsi nous avons obtenu nos conditions de couplage en milieu hydro-organique (Schéma 8.4), qui nous ont permis d'atteindre un rendement isolé de 94%.

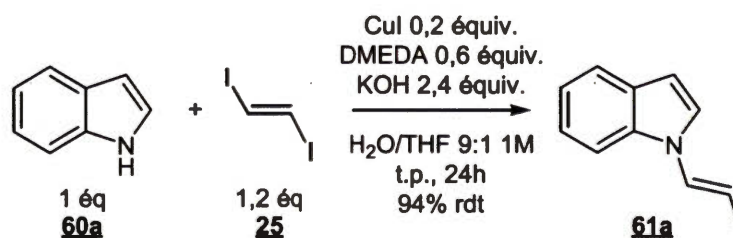


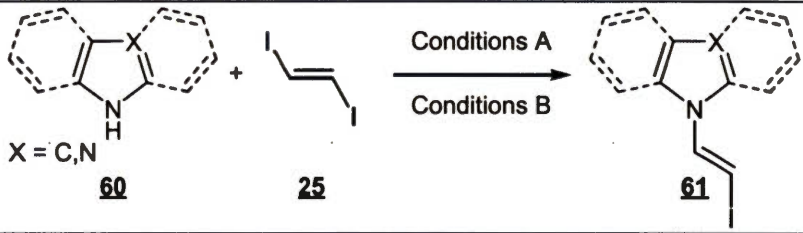
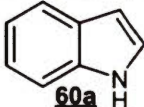
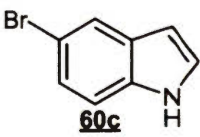
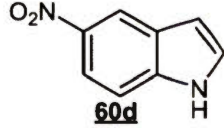
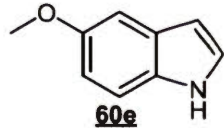
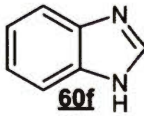
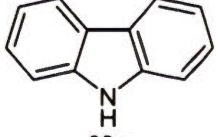
Schéma 8.4 Conditions optimisées pour le couplage C-N entre l'indole (**60a**) et le 1,2-diiodoéthène (**25**) en milieu hydro-organique.

Après avoir optimisé nos conditions, nous avons voulu tester ce couplage avec différents substrats hétéroaromatiques **60** de la même famille que l'indole. Ces résultats seront discutés à la section suivante (Section 8.2).

## 8.2 Couplage C-N d'autres composés hétéroaromatiques

Afin de vérifier si nos conditions sont polyvalentes, nous les avons testées sur quelques autres composés hétéroaromatiques azotés **60**. Les rendements obtenus pour chacun de ces couplages, autant organique qu'hydro-organique, sont rapportés dans le tableau 8.1. Nous avons inclus les couplages sur l'indole à titre de référence. Les conditions pour le couplage en milieu organique sont illustrées au schéma 8.3 et les conditions pour le couplage en milieu hydro-organique sont illustrées au schéma 8.4. L'autre partenaire de couplage est le 1,2-diiodoéthène (**25**) pour tous les résultats présentés au tableau 8.1.

Tableau 8.1  
Rendements isolés des couplages en milieu organique et hydro-organique pour des composés hétéroaromatiques azotés.

|  |                                                                                                   |                              |                |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| Entrée                                                                             | Composé hétéroaromatique <b>60</b>                                                                | Rendement isolé en <b>61</b> |                |
|                                                                                    |                                                                                                   | Conditions A*                | Conditions B** |
| 1                                                                                  | <br><b>60a</b>   | 95 %                         | 94 %           |
| 2                                                                                  | <br><b>60b</b>   | 82 %                         | 44 %           |
| 3                                                                                  | <br><b>60c</b>  | 73 %                         | 79 %           |
| 4                                                                                  | <br><b>60d</b> | 55 %                         | 93 %           |
| 5                                                                                  | <br><b>60e</b> | 73 %                         | 49 %           |
| 6                                                                                  | <br><b>60f</b> | 73 %                         | 48 %           |
| 7                                                                                  | <br><b>60g</b> | 81 %                         | 68 %           |

\*Conditions A : **60** 1 éq. **25** 1,2 éq. Cul 0,2 éq. DMEDA 0,6 éq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,4 éq. Dioxane 1M, t.p. 24h

\*\*Conditions B : **60** 1 éq. **25** 1,2 éq. Cul 0,2 éq. DMEDA 0,6 éq. KOH 2,4 éq. H<sub>2</sub>O/THF 9 :1 1M, t.p. 24h



Le pyrrole (**60b**) (Entrée 2) nous donne un rendement intéressant pour le couplage C-N en milieu organique. Par contre en milieu hydro-organique, le rendement chute de façon considérable. Le pyrrole est sensible à l'oxygène et doit être distillé avant chaque réaction, car il se dégrade rapidement. Il est aussi possible qu'il ne soit pas très stable dans des conditions de forte basicité aqueuse, car nous n'observons pas le signal du pyrrole au CPG-SM. Ensuite, nous avons testé trois analogues de l'indole substitué à la position 5. Le 5-bromo-indole (**60c**) (Entrée 3) nous donne des rendements plus bas que l'indole (**60a**), mais semblable dans nos deux jeux de conditions. Le groupement attracteur faible semble n'avoir qu'un effet limité sur le couplage de l'indole. Ce qui est intéressant de ce résultat, c'est que la présence d'un halogénure d'aryle ne gêne pas notre réaction de couplage. Il est toutefois possible que la diminution du rendement soit provoquée par une perte de l'indole au profit d'un peu d'homocouplages. Avec le 5-nitro-indole (**60d**) (Entrée 4) nous avons eu un piètre rendement en condition organique, mais un excellent rendement en milieu hydro-organique. Ici le groupement fortement attracteur favorise la réaction en milieu hydro-organique, mais diminue l'efficacité en milieu organique. Inversement, le 5-méthoxy-indole (**60e**) (Entrée 5) nous donne un meilleur rendement en milieu organique qu'en milieu hydro-organique. Donc le groupement électro-donneur favorise la réaction en milieu organique par rapport à hydro-organique. Malgré tout, ces trois analogues ont de moins bons rendements que l'indole, excepté le 5-nitro-indole (**60d**), qui nous donne un rendement comparable en milieu hydro-organique seulement. Ensuite, le benzimidazole (**60f**) (Entrée 6) nous donne aussi de moins bons rendements que l'indole (**60a**). L'hypothèse que nous avons à propos de ce résultat est que le benzimidazole (**60f**) peut agir comme ligand par la paire d'électrons disponible sur le deuxième azote (Stibrany *et al.*, 2004). Étant beaucoup plus présent que le DMEDA (**23**) dans le milieu réactionnel, il est possible qu'il y ait en réaction plus de complexes de cuivre avec le benzimidazole comme ligand. Peut-être qu'à ce moment-là l'échange de ligand qui mène à un produit est plus difficile. Le rendement est encore plus bas en milieu hydro-organique. Il est possible ici que la présence d'une base forte accentue le phénomène de ligation du benzimidazole (**60f**). Finalement, le carbazole (**60g**) (Entrée 7) nous donne un rendement



intéressant en milieu organique, mais plus bas que l'indole (**60a**) (81% pour le carbazole **60g** contre 95% pour l'indole **60a**). Étant plus gros que l'indole, il est possible que le couplage soit plus difficile à réaliser. Un temps plus long ou une température de réaction plus haute pourrait augmenter le rendement. Par contre le rendement baisse en milieu hydro-organique. Le carbazole (**60g**) étant moins soluble dans l'eau que l'indole (**60a**) (1,8 mg/L pour le carbazole (Ainsworth *et al.*, 1989) et 3560 mg/L pour l'indole (Yalkowsky et Banerjee, 1992)), il n'est pas surprenant de constater une baisse de rendement.

De façon générale, nos conditions organiques permettent d'obtenir de bons rendements pour le couplage C-N des composés hétéroaromatiques azotés **60**. Et lorsque ce n'est pas le cas, nos conditions hydro-organiques sont une très bonne alternative pour augmenter les rendements.

### 8.3 Second couplage

Pour conclure notre étude des composés hétéroaromatiques azotés, nous avons voulu tester un second couplage à la position de l'iodure vinylique restant. Nous nous sommes dirigés vers un couplage C-O, puisqu'une des réactions de l'outil de synthèse utilisé au laboratoire Daoust pour la synthèse d'acide aminé (voir schéma 7.2) est un couplage C-O. Afin de nous assurer de ne pas avoir de réarrangement de Claisen comme prévu dans l'outil de synthèse, nous avons opté pour un alcool aliphatique au lieu d'un alcool allylique. Par manque de temps nous n'avons pas optimisé les conditions de cette réaction. Nous avons donc utilisé les conditions optimisées d'un collègue du laboratoire Daoust pour un autre couplage C-O semblable (Ricard *et al.*, 2018). Celles-ci sont illustrées au schéma 8.5.

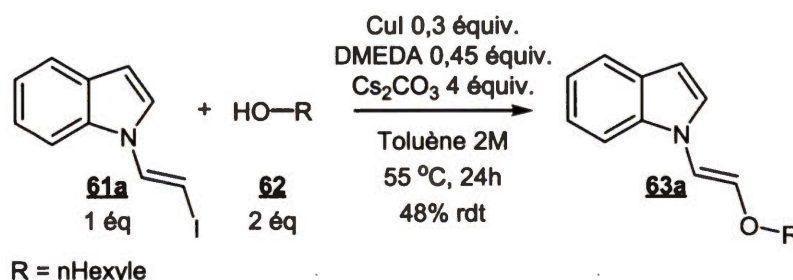


Schéma 8.5 Réaction de couplage C-O entre le (*E*) 1-(2-iodovinyl)indole **61a** et l'hexan-1-ol (**62**).

Le second couplage nécessite plus d'énergie et est théoriquement plus difficile à effectuer que le premier, puisque nous pouvons obtenir le produit de simple couplage **61a** sans le second. Au niveau du mécanisme, l'approche du complexe de cuivre vers la liaison double est probablement gênée par les substituants de celle-ci. De plus, le couplage C-O est reconnu dans notre laboratoire pour avoir de moins bons rendements que le couplage C-N (Bergeron, 2014; Ricard, 2014). Donc ici un rendement de 48% pour des conditions qui n'ont pas été spécifiquement optimisées pour notre couplage est très encourageant. Nous savons que le produit du premier couplage C-N **61a** entre l'indole (**60a**) et le diiodoéthène (**25**) est assez réactif. Cette réactivité a été démontrée par l'observation d'un second couplage C-N qui n'avait jamais été observé avec les amines, amides et carbamates testés dans notre laboratoire (Bergeron, 2014; Bruneau, 2016; Rahem, 2010; Ricard, 2014; Ricard *et al.*, 2018, 2016; Sanapo et Daoust, 2008). La réactivité élevée de ce premier produit de couplage **61a** est sans doute responsable de ce rendement élevé. Ceci est très encourageant pour la suite de ce projet.

#### 8.4 Autres réactions

Nous avons aussi tenté des couplages C-C de type Heck et Sonogashira. Malheureusement, les produits résultant de ceux-ci se sont avérés difficiles à isoler et par manque de temps nous n'avons pas pu aller plus loin dans cette voie.

## CHAPITRE IX

### CONCLUSION

Pour conclure, nous avons réussi à élargir la portée des réactions de couplage au cuivre en vue de l'utiliser dans la séquence de trois réactions utilisé comme outils de synthèse dans le laboratoire Daoust (Schéma 7.2). Maintenant nous savons que l'outil de synthèse peut s'adapter au couplage sur les molécules hétéroaromatiques.

Dans ce projet, nous avons fait une optimisation de la réaction de couplage C-N par le cuivre sur l'indole. Nous avons aussi développé des conditions de couplage en milieu hydro-organique, ce qui constitue un virage encore plus vert pour les réactions de couplage. Les conditions de couplage organique et hydro-organique que nous avons optimisées sont aussi complémentaires, c'est-à-dire qu'une de ces conditions est plus adaptée à certains substrats et vice-versa. Nous avons aussi testé nos conditions sur différents substrats de la famille des N-hétéroaromatiques à commencer par l'indole, le pyrrole, le benzimidazole et le carbazole, tous avec des rendements isolés satisfaisants (entre 73% et 95%).

Nous avons aussi eu le temps de faire un second couplage sur l'iodure vinylique préalablement couplé à l'indole. Bien que les conditions utilisées n'étaient pas optimisées pour notre produit, nous avons obtenu un rendement isolé très encourageant sur le couplage C-O (48%).

Pour la suite de ce projet, nous voudrions investiguer les réactions de couplage des composés N-hétéroaromatiques sur des diiodures autres que le 1,2-diiodoéthène.

Ayant déjà un rendement intéressant pour le second couplage C-O, nous voudrions aussi optimiser les conditions afin d'obtenir le meilleur rendement possible pour ce couplage. Finalement, nous voudrions aussi continuer d'investiguer les couplages C-C évoqués plus haut. Tout ceci permettrait de vraiment appuyer la force de notre méthode sur les composés hétéroaromatiques.



## CHAPITRE X

### PARTIE EXPÉRIMENTALE

#### 10.1 Remarques générales

Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez SigmaAldrich ou VWR et ont été utilisés sans purification, sauf le pyrrole qui a été distillé et le carbazole qui a été recristallisé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques d'aluminium recouvertes de 250  $\mu\text{m}$  de gel de silice de la compagnie Silicycle et contenant le révélateur F-254. Après élution, les produits ont été détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4$ . Les chromatographies éclair sur colonne ont été effectuées avec de la silice Silicycle 230–400 mesh (40–63 microns) et l'élution a été effectuée avec des solvants préalablement distillés.

Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un appareil Varian de 200 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm ( $\delta$ ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des spectres RMN  $^1\text{H}$  est décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublets), dt (doublet de triplets), t (triplet), td (triplet de doublets), tt (triplet de triplets), q (quadruplet), quint. (quintuplet) et m (multiplet).

Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre FTIR Thermo is10. Les liquides et les solides ont été déposés

directement sur la pointe en diamant de l'appareil. Les bandes d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les chromatographies en phase gazeuse couplées à un spectromètre de masse à basse résolution (CPG-SM) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 6890N avec détecteur de masse à impact électronique. Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un système ESI-TOF 6224 de la compagnie Agilent Technologies. La différence entre la masse calculée et la masse trouvée est indiquée comme la déviation et elle s'exprime en ppm.

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil Electrothermal IA9100 et n'ont pas été corrigés.

## 10.2 Modes opératoires

### (*E*)-1,2-diiodoéthène (**25**)



Mettre 30g de  $\text{I}_2$ , 42g d'alumine activée ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  Brockman 1 basique), un barreau magnétique et 500 mL d'hexanes dans un ballon de 1L. Buller de l'acétylène gazeux 3 fois par jour pendant 3 jours. Les bullages sont de 15 minutes suivi d'une heure d'intervalle. L'acétylène doit préalablement être séché en passant le flux gazeux dans un tube contenant du sulfate de calcium anhydre (Drierite). Fermer le ballon et agiter 24 heure. Filtrer et concentrer sous vide. Solubiliser le produit brut avec de l'acétate d'éthyle. Effectuer un lavage de la phase organique avec une solution aqueuse de thiosulfate. Purifier le produit brut par chromatographie éclair avec de l'hexane.

44% (15 g)

Solide très légèrement jaune

Point de fusion : 70,5 – 72,0 °C

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 7,09 (2H, s,  $\text{ICH=CHI}$ )

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2900 (moyen, CH alcène), 1724 (fort, C=C alcène)

Ces données sont conformes à ce qui est présent dans la littérature (Sanapo et Daoust, 2008).

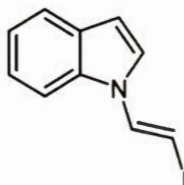
Procédure générale optimisée pour la préparation des composés N-iodovinyl hétéroaromatiques (**61a** à **61g**)

Procédure A (organique)

Dans une éprouvette vissable, mettre 1 équiv. de composé hétéroaromatique **60**, 1,2 équiv. de 1,2-diiodoéthène (**25**), 0,2 équiv. d'iodure de cuivre, 2,4 équiv. de carbonate de césium, 0,6 équiv. de DMEDA (**23**) et du 1,4-dioxane pour atteindre une concentration de 1M. Buller du  $\text{N}_2(\text{g})$  pendant 2 minutes dans la solution. Agiter à température ambiante pendant 24h. Filtrer sur Büchner en rinçant avec du dichlorométhane. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec une élution d'hexanes.

Procédure B (hydro-organique)

Dans une éprouvette vissable, mettre 1 équiv. du composé hétéroaromatique **60**, 1,2 équiv. de 1,2-diiodoéthène (**25**), 0,2 équiv. d'iodure de cuivre, 2,4 équiv. d'hydroxyde de potassium, 0,6 équiv. de DMEDA (**23**) et un mélange 10% v/v THF dans l'eau pour atteindre une concentration de 1M. Buller du  $\text{N}_2(\text{g})$  pendant 2 minutes dans la solution. Agiter à température ambiante pendant 24h. Filtrer sur Büchner en rinçant avec du dichlorométhane. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec une élution d'hexanes.

**(E)-1-(2-iodovinyl)-indole (61a)**

95% (486 mg)

Solide très légèrement jaune

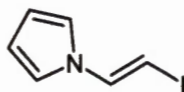
Point de fusion : 105 °C (dégradation)

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,13 (1H, d, J = 13,7,  $\text{NCH}=\text{CHI}$ ), 6,65 (1H d, J = 3,4,  $\text{NCH}=\text{CH}-\text{C}$ ), 7,06 – 7,38 (m, 3H), 7,47 (1H, dd, J = 8,2 et 1,1,  $\text{NCH}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}$ ), 7,62 (1H, dd, J = 7,5 et 1,5,  $\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}$ ), 7,71 (1H, d, J = 13,7,  $\text{NCH}=\text{CHI}$ ),

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 57,4 ( $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{I}$ ), 105,9 ( $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 109,5 ( $\text{N}-\text{C}=\text{CH}$ ), 121,3 ( $\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}$ ), 121,4 ( $\text{N}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}$ ), 123,1 ( $\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 123,2 ( $\text{N}-\text{CH}$ ), 128,8 ( $\text{N}-\text{C}-\text{C}$ ), 134,5 ( $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{I}$ ), 134,9 ( $\text{N}-\text{C}$ )

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3108 (faible, C-H aromatique), 3074 (moyen, C-H vinylique), 1617 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1519 (fort, C-C aromatique), 1455 (fort, C-N), 1318 (fort, C-H aromatique)

SMHR ( $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{IN}$ ) : m/z calculée = 268,9701 et m/z trouvée = 268,9703 (déviation = 0,55 ppm)

**(E)-1-(2-iodovinyl)-pyrrole (61b)**

Purifier le pyrrole par distillation fractionnée avant de faire le couplage



82% (64 mg)

Solide jaune

Point de fusion : 62 °C (dégradation)

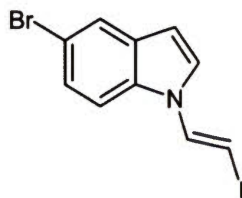
RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,05 (1H, d, J = 13,8,  $\text{NCH=CHI}$ ), 6,22 (2H t, J = 2,2,  $\text{NCH=CH}$ ), 6,80 (2H, t, J = 2,2,  $\text{NCH=CH}$ ), 7,31 (1H, d, J = 13,8,  $\text{NCH=CHI}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 58,0 ( $\text{N-CH=CH-I}$ ), 110,6 (2C,  $\text{N-CH=CH-CH=CH-N}$ ), 118,5 (2C,  $\text{N-CH=CH-CH=CH-N}$ ), 137,5 ( $\text{N-CH=CH-I}$ )

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3112 (faible, C-H aromatique), 3062 (moyen, C-H vinylique), 1617 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1522 (fort, C-C aromatique), 1480 (fort, C-N), 1288 (fort, C-C aromatique)

SMHR ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{IN}$ ) : m/z calculée = 219,96177 et m/z trouvée = 219,96241 (déviation = -2,91 ppm)

(E)-1-(2-iodovinyl)-5-bromoindole (**61c**)



79% (70 mg)

Solide beige

Point de fusion : 66,8 – 70,4 °C

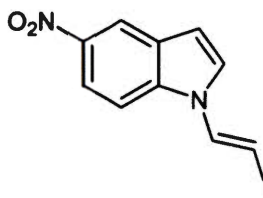
RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,15 (1H, d, J = 13,7,  $\text{NCH=CHI}$ ), 6,56 (1H, t, J = 3,4,  $\text{N-CH=CH-C}$ ), 7,42 – 7,20 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 13,8,  $\text{NCH=CHI}$ ), 7,72 (1H, s,  $\text{N-CH=CH-C=CH-CBr}$ )

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 58,7 (N-CH=CH-I), 105,2 (N-CH=CH-C), 110,8 (Br-C), 114,5 (N-C=CH), 123,8 (N-C-C=CH), 124,4 (N-C=CH), 125,9 (N-C=CH-C), 130,4 (N-C-C), 133,5 (N-C), 134,1 (N-CH=CH-I)

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3107 (faible, C-H aromatique), 3071 (moyen, C-H vinylique), 1615 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1524 (moyen, C-C aromatique), 1452 (fort, C-N), 1306 (fort, C-H aromatique), 1277 (fort, C-Br)

SMHR ( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrIN}$ ) : m/z calculée = 347,8879 et m/z trouvée = 347,8889 (déviation = -2,78 ppm)

(E)-1-(2-iodovinyl)-5-nitroindole (**61d**)



93% (71 mg)

Solide jaune

Point de fusion : 117,8 – 120,3 °C

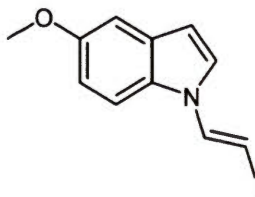
RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,39 (1H, d, J = 13,7, NCH=CHI), 6,82 (1H, d, J = 3,4, N-CH=CH-C), 7,41 – 7,57 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 13,8, NCH=CHI), 8,19 (1H, dd, J = 9,1 et 2,3 N-C=CH-CH=CNO<sub>2</sub>), 8,57 (1H, d, J = 2,3, N-CH=CH-C=CH-CNO<sub>2</sub>)

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 61,9 (N-CH=CH-I), 107,5 (N-CH=CH), 109,5 (N-C=CH), 118,3 (N-C-C=CH), 118,7 (N-C=CH-CH), 126,4 (N-CH), 128,1 (N-C-C), 133,6 (N-CH=CH-I), 137,3 (NO<sub>2</sub>-C), 142,8 (N-C)

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3100 (faible, C-H aromatique), 3068 (moyen, C-H vinylique), 1617 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1505 (fort, C-C aromatique), 1448 (fort, C-N), 1328 (fort, C-H aromatique), 1308 (fort, groupement nitro)

SMHR ( $C_{10}H_7IN_2O_2$ ) :  $m/z$  calculée = 314,9625 et  $m/z$  trouvée = 314,9613 (déviaton = 3,93 ppm)

(*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-méthoxyindole (**61e**)



73% (54 mg)

Solide jaune pâle

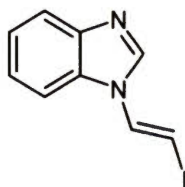
Point de fusion : 83 °C (dégradation)

RMN  $^1H$ ,  $\delta$  (ppm,  $(CD_3)_2CO$ ),  $J$  (Hz) : 3,81 (3H, s, O-CH $_3$ ), 6,45 (1H, d,  $J$  = 13,7, NCH=CHI), 6,59 (1H, d,  $J$  = 3,5, N-CH=CH-C), 6,89 (1H, dd,  $J$  = 9,0 et 2,5, N-CH=CH), 7,10 (1H, d,  $J$  = 2,5, N-CH=CH), 7,69 – 7,58 (2H, m), 7,91 (1H, d,  $J$  = 13,7, NCH=CHI)

RMN  $^{13}C$ ,  $\delta$  (ppm,  $CDCl_3$ ) : 55,8 (O-CH $_3$ ), 56,8 (N-CH=CH-I), 103,2 (N-C-C=CH), 105,5 (N-CH=CH), 110,3 (N-C=CH-CH), 112,9 (N-CH=CH), 123,9 (N-CH), 129,4 (N-C), 129,9 (N-C-C), 134,7 (N-CH=CH-I), 155,2 (CH $_3$ -O-C)

IR (pur),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 3109 (faible, C-H aromatique), 3067 (moyen, C-H vinylique), 2922 (moyen, Csp $^3$ ) 1610 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1472 (fort, C-C aromatique), 1448 (fort, C-N), 1247 (fort, C-H aromatique)

SMHR ( $C_{11}H_{10}INO$ ) :  $m/z$  calculée = 299,9880 et  $m/z$  trouvée = 299,9873 (déviaton = 2,18 ppm)

**(E)-1-(2-iodovinyl)-benzimidazole (61f)**

73% (84 mg)

Solide blanc

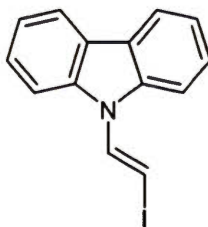
Point de fusion : 102,0 – 103,4 °C

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,60 (1H, d, J = 13,9,  $\text{NCH=CHI}$ ), 7,28 – 7,39 (2H, m,  $\text{N-C=CH-CH=CH}$ ), 7,43 – 7,54 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 13,9,  $\text{NCH=CHI}$ ), 7,76 – 7,85 (1H, m) 8,02 (1H, s,  $\text{N-CH=N}$ ),

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 65,2 ( $\text{N-CH=CH-I}$ ), 110,2 ( $\text{N-C=CH}$ ), 120,9 ( $\text{N-CH=N-C=CH}$ ), 123,5 ( $\text{N-C=CH-CH}$ ), 124,3 ( $\text{N-C=CH-CH}$ ), 131,8 ( $\text{I-CH=CH-N-C}$ ), 132,5 ( $\text{N-CH=CH-I}$ ), 140,1 ( $\text{N-CH=N}$ ), 143,7 ( $\text{I-CH=CH-N-C}$ )

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3121 (faible, C-H aromatique), 3064 (fort, C-H vinylique), 1636 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1490 (fort, C-C aromatique), 1457 (fort, C-N), 1281 (fort, C-H aromatique)

SMHR ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{IN}_2$ ) : m/z calculée = 270,9727 et m/z trouvée = 270,9727 (déviation = 0,15 ppm)

**(E)-1-(2-iodovinyl)-carbazole (61g)**



Purifier le carbazole par recristallisation dans le benzène avant de faire le couplage

81% (78 mg)

Solide blanc

Point de fusion : 105 °C (dégradation)

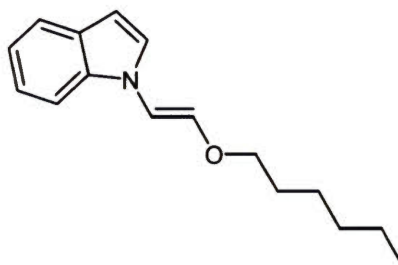
RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ), J (Hz) : 6,56 (1H, d, J = 13,8,  $\text{NCH=CH}$ ), 7,32 (2H, t, J = 7,6,  $\text{N-C=CH-CH=CH}$ ), 7,48 (2H, td, J = 7,6 et 1,1,  $\text{N-C=CH-CH}$ ), 7,62 (2H, d, J = 8,1,  $\text{N-C=CH}$ ), 7,83 (1H, d, J = 13,8,  $\text{NCH=CH}$ ), 8,06 (2H, d, J = 7,7,  $\text{N-C-C=CH}$ ),

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 63,9 ( $\text{N-CH=CH-I}$ ), 110,2 (2C,  $\text{N-C=CH}$ ), 120,4 (2C,  $\text{N-C=CH-CH=CH}$ ), 121,3 (2C,  $\text{N-C-C=CH}$ ), 123,9 (2C,  $\text{N-C-C}$ ), 126,5 (2C,  $\text{N-C=CH-CH}$ ), 134,2 ( $\text{N-CH=CH-I}$ ), 138,7 (2C,  $\text{N-C}$ )

IR (pur),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3075 (moyen, C-H vinylique), 3042 (faible, C-H aromatique), 1607 (fort, C=C vinylique disubstitué), 1489 (fort, C-C aromatique), 1478 (moyen, C-N), 1333 (fort, C-H aromatique), 1311 (fort, C-H aromatique)

SMHR ( $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}$ ) : m/z calculée = 319,9931 et m/z trouvée = 319,9937 (déviation = -1,97 ppm)

(*E*)-1-(2-hexyloxyvinyl)-indole (**63a**)



Dans une éprouvette vissable, mettre 1 équiv. de (*E*)-1-(2-iodovinyl)-indole (**61a**), 2 équiv. d'hexan-1-ol (**62**), 0,3 équiv. d'iodure de cuivre, 4 équiv. de carbonate de césium, 0,45 équiv. de DMEDA (**23**) et du toluène pour atteindre une concentration

de 2M. Buller du  $N_2(g)$  pendant 2 minutes dans la solution. Agiter à 55 °C pendant 24h. Filtrer sur Büchner en rinçant avec du dichlorométhane. Concentrer sous vide. Purifier par colonne chromatographique avec une élution d'hexanes.

48% (63 mg)

Huile rose pâle

RMN  $^1H$ ,  $\delta$  (ppm,  $CDCl_3$ ), J (Hz) : 0,97 (3H, t, J = 6,5, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,27 – 1,58 (6H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,77 (2H, quint, J = 6,5, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,86 (2H, t, J = 6,5, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6,57 (1H, dt, J = 3,3 et 1,1, N-CH=CH ) 6,64 (1H, d, J = 11,7, N-CH=CH-O), 6,89 (1H, d, J = 11,5, N-CH=CH-O), 7.10 – 7.31 (m, 3H), 7.42 (1H, d, J = 8.1, N-C=C=CH), 7.65 (1H, d, J = 7.9, N-C=CH)

RMN  $^{13}C$ ,  $\delta$  (ppm,  $CDCl_3$ ) : 14,1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22,6 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 25,6 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29,3 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31,6 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 71,0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 102,4 (N-CH=CH-O), 106,9 (N-CH=CH), 109,8 (N-C=CH), 119,9 (N-C-C=CH-CH), 120,9 (N-C-C=CH), 121,9 (N-C=CH-CH), 127,3 (N-CH=CH-C), 128,6 (N-C-C), 136,5 (N-C-C), 145,3 (N-CH=CH-O)

Les petits signaux à 30,1 ppm, 118,9 ppm, 121,4 ppm et 137,5 ppm sont attribués à une dégradation du produit dans le chloroforme

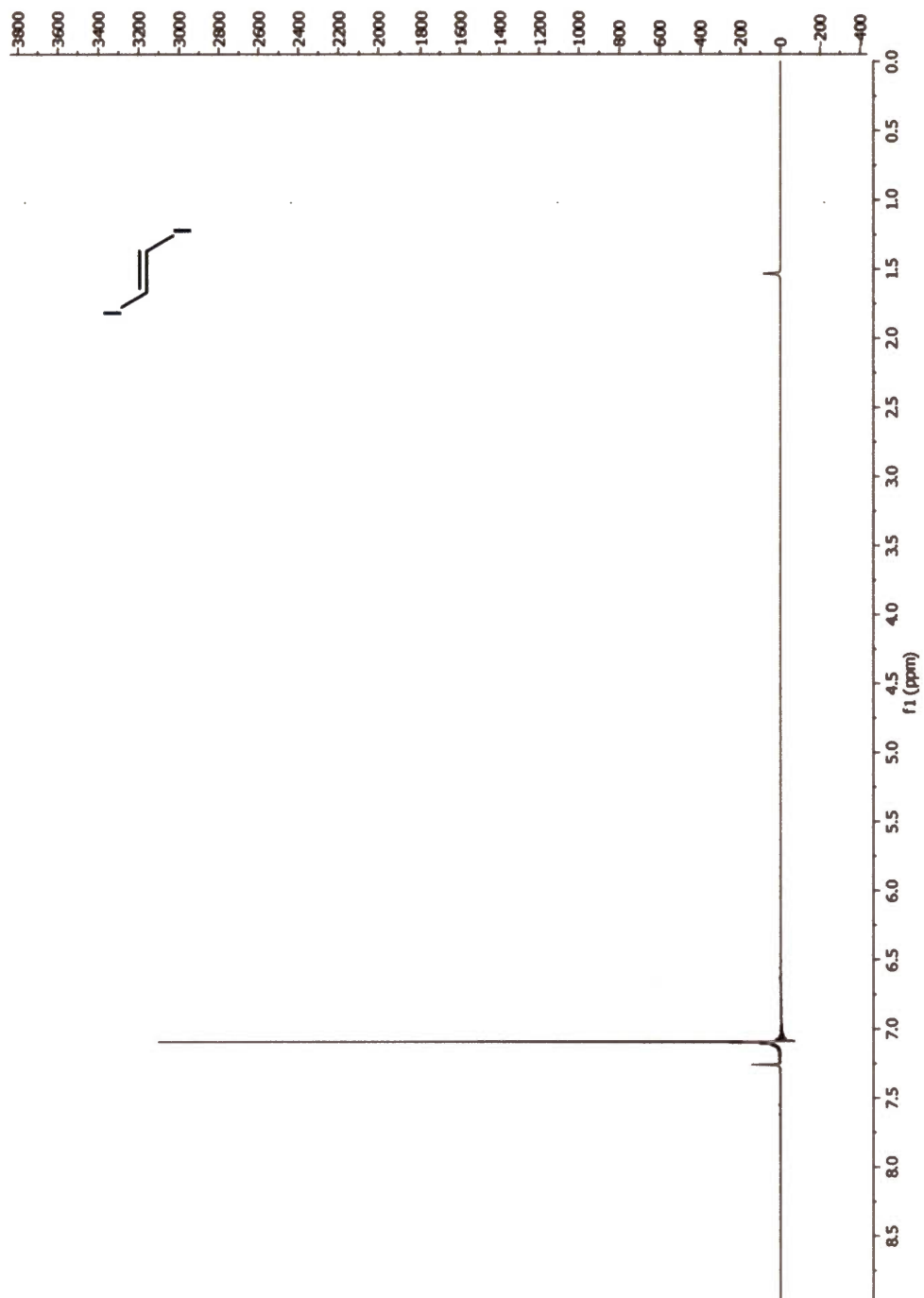
IR (pur),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 3049 (faible, C-H aromatique), 2928 (fort, C-H vinylique), 2857 (fort, C-H aliphatique), 1610 (moyen, C=C vinylique disubstitué), 1511 (moyen, C-C aromatique), 1461 (moyen, C-N) 1313 (moyen, C-H aromatique)

SMHR ( $C_{16}H_{21}NO$ ) : m/z calculée = 244,16959 et m/z trouvée = 244,16983 (déviation = -0,97 ppm)

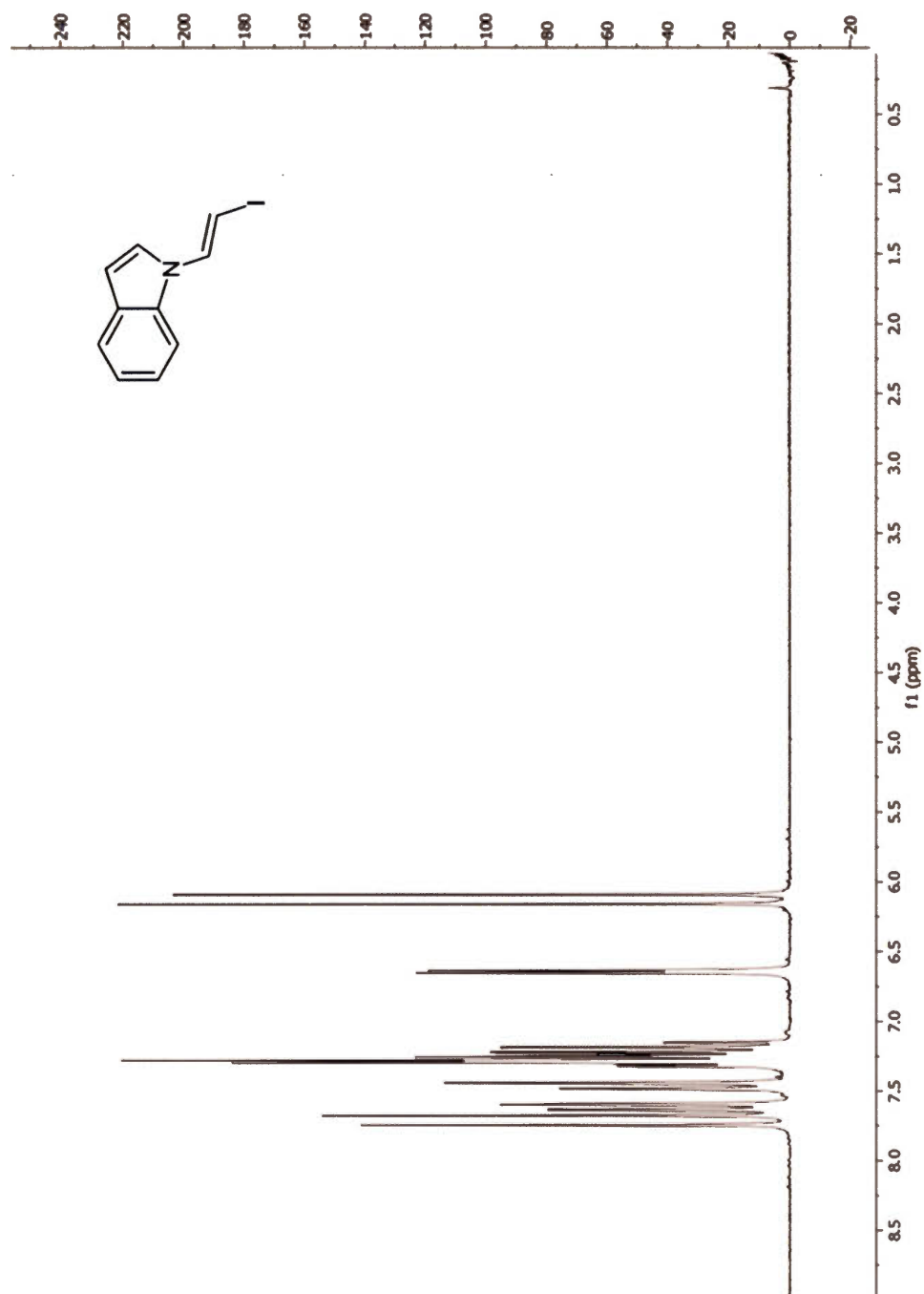
## ANNEXE C

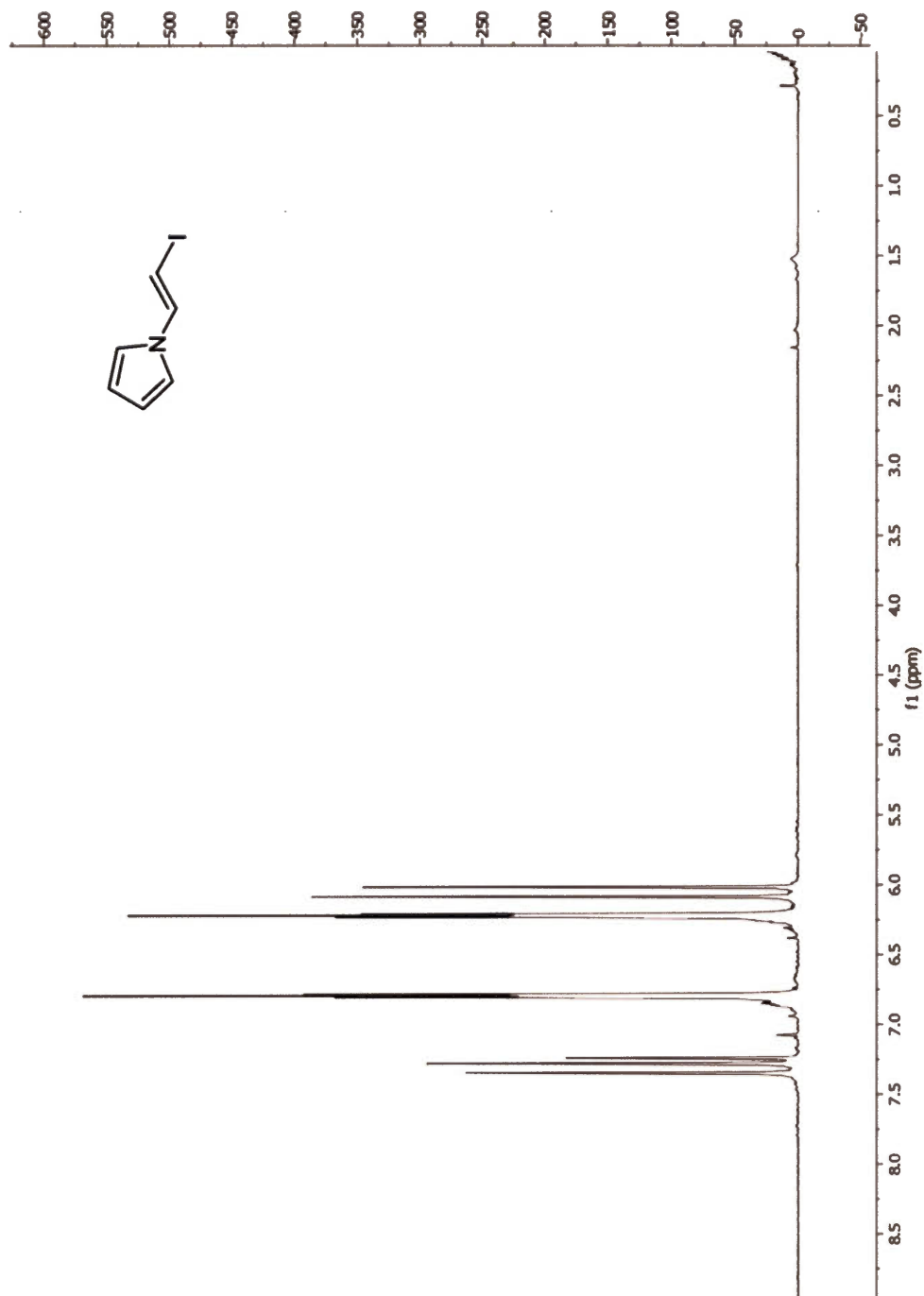
### SPECTRES RMN $^1\text{H}$ ET $^{13}\text{C}$

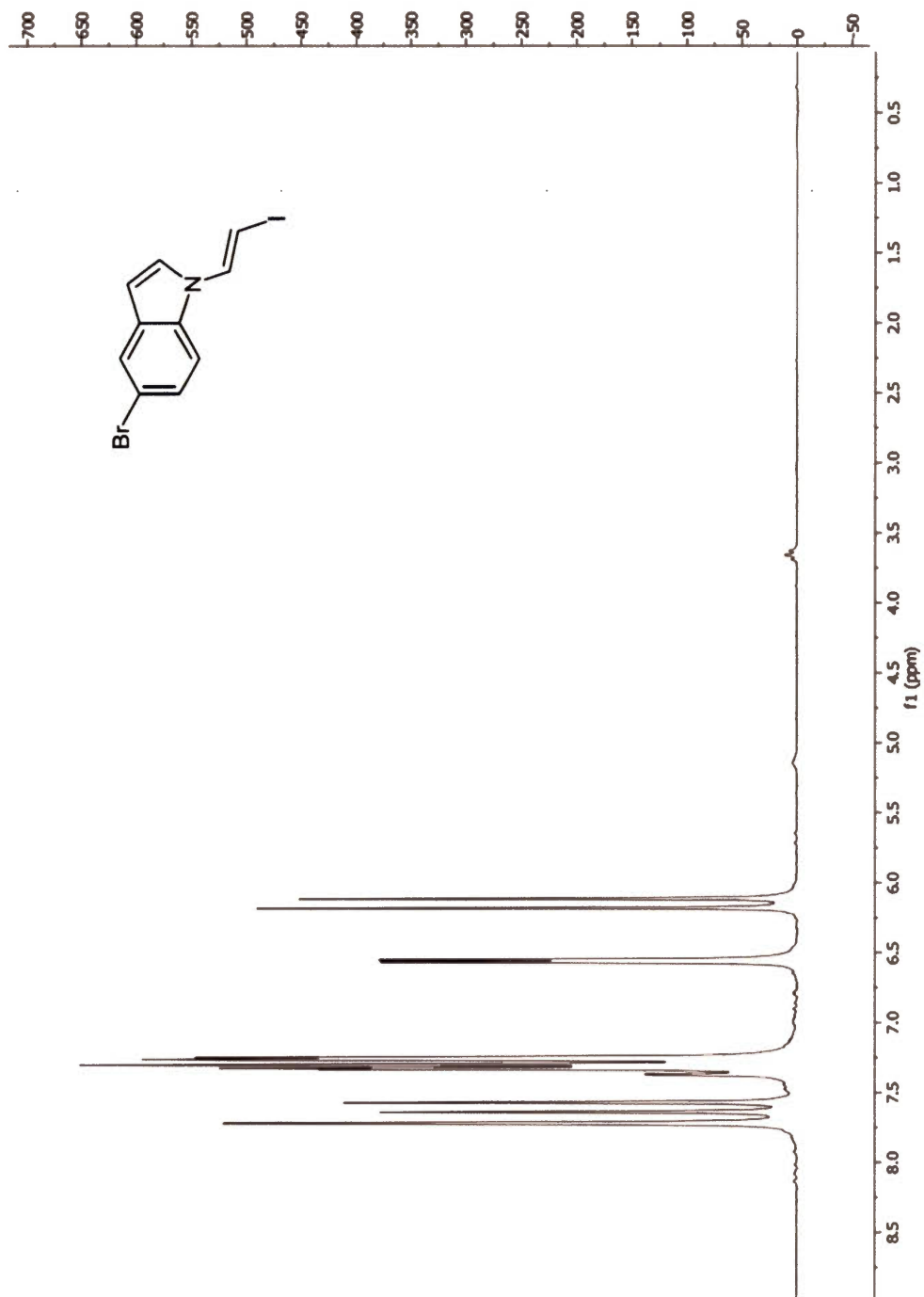
Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont tous présentés selon l'ordre de numérotation des composés. Ils sont suivis, dans le même ordre, des spectres RMN  $^{13}\text{C}$ . Le solvant utilisé pour la solubilisation de la plupart des produits est le  $\text{CDCl}_3$ , ce qui permet d'expliquer le pic à 7,26 ppm dans les spectres RMN  $^1\text{H}$  et les trois pics situés entre 77 et 80 ppm dans les spectres RMN  $^{13}\text{C}$ . L'autre solvant utilisé est le  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  ce qui permet d'expliquer le signal à 2,05 ppm dans les spectres RMN  $^1\text{H}$ .

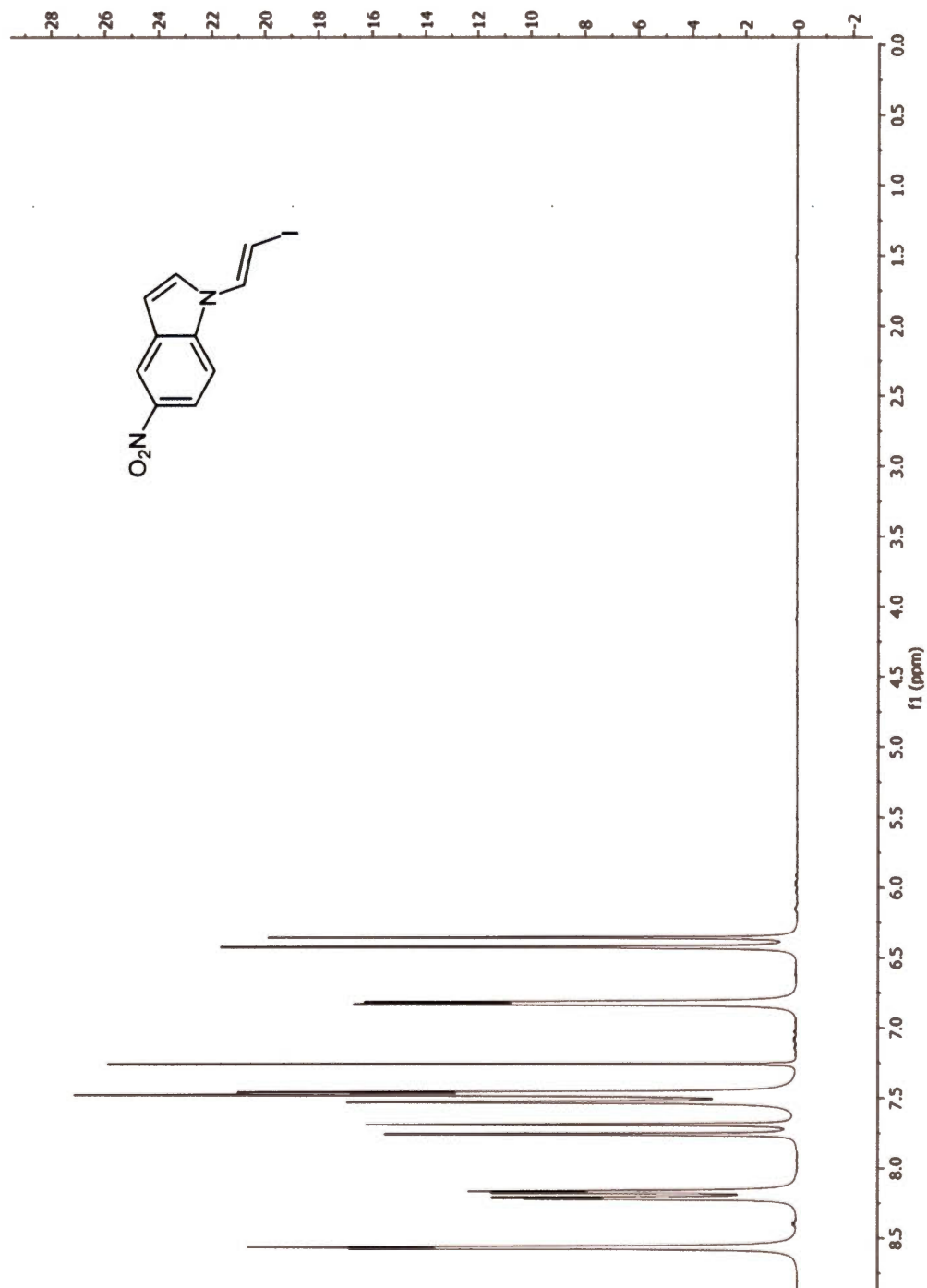
Spectre C.1  $^1\text{H}$  (*E*)-1,2-1,2-diiodoéthène (25)



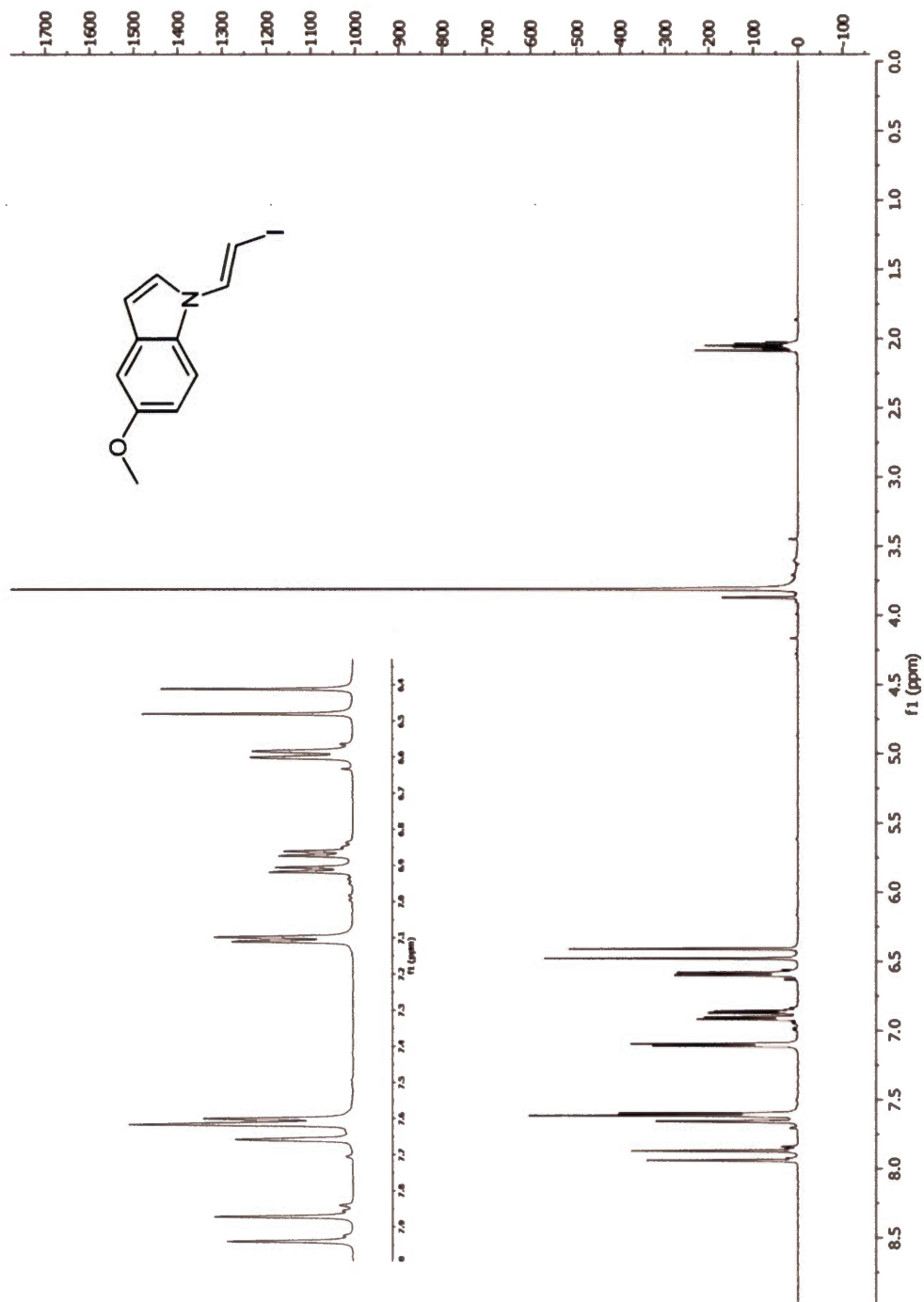
Spectre C.2  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-indole (**61a**)

Spectre C.3  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-pyrrole (**61b**)

Spectre C.4  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-bromoindole (**61c**)

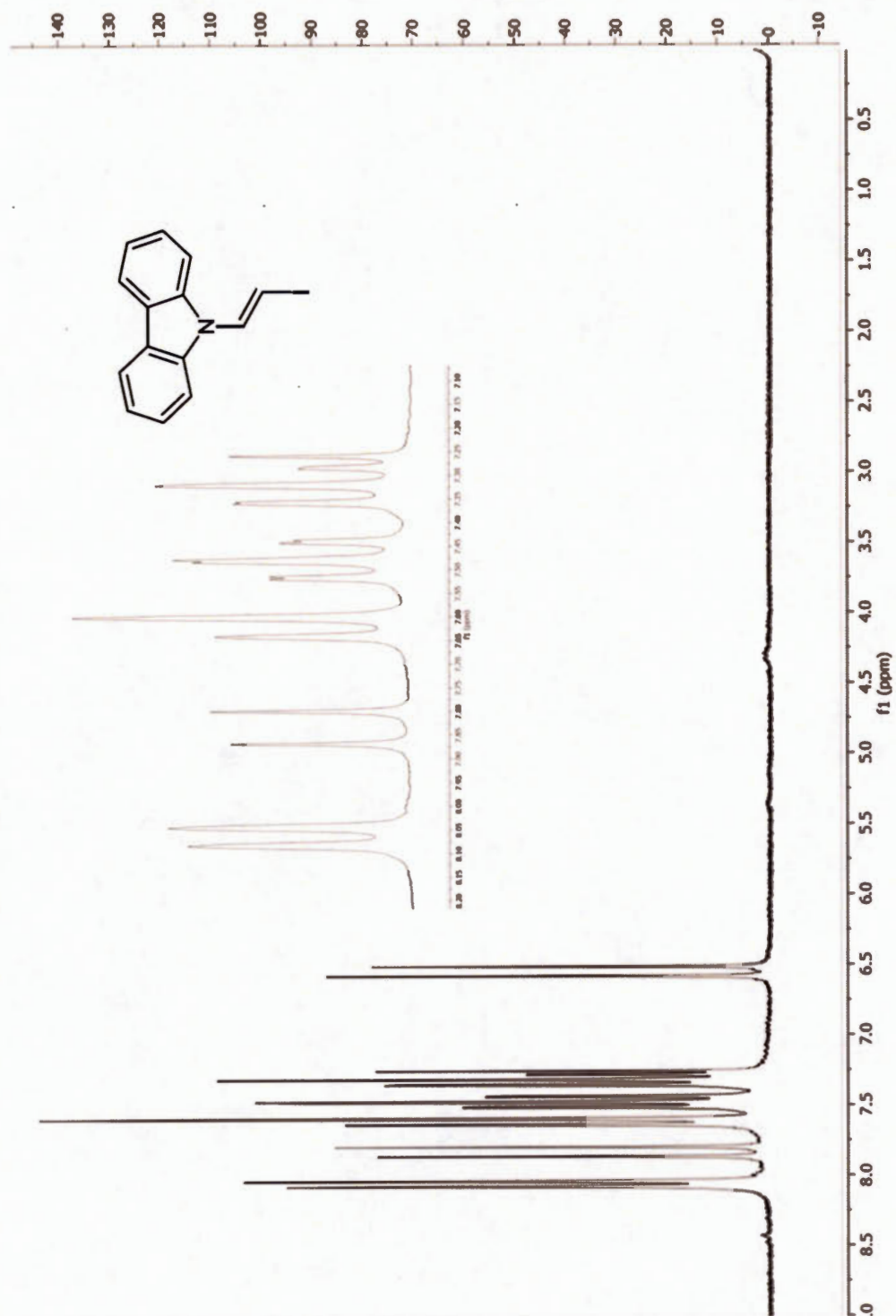
Spectre C.5  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-2-nitroindole (**61d**)

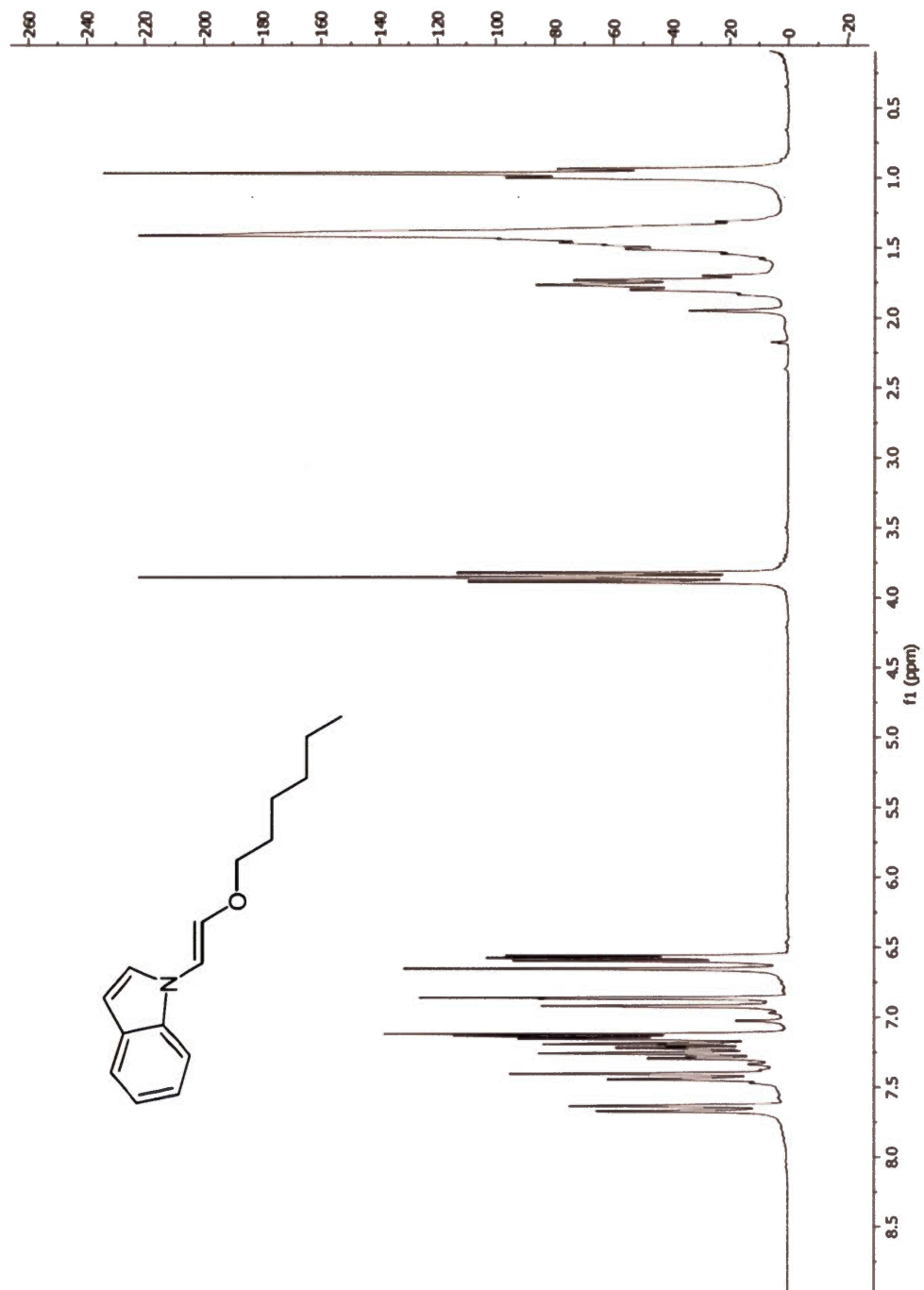


Spectre C.6  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-méthoxyindole (**61e**)

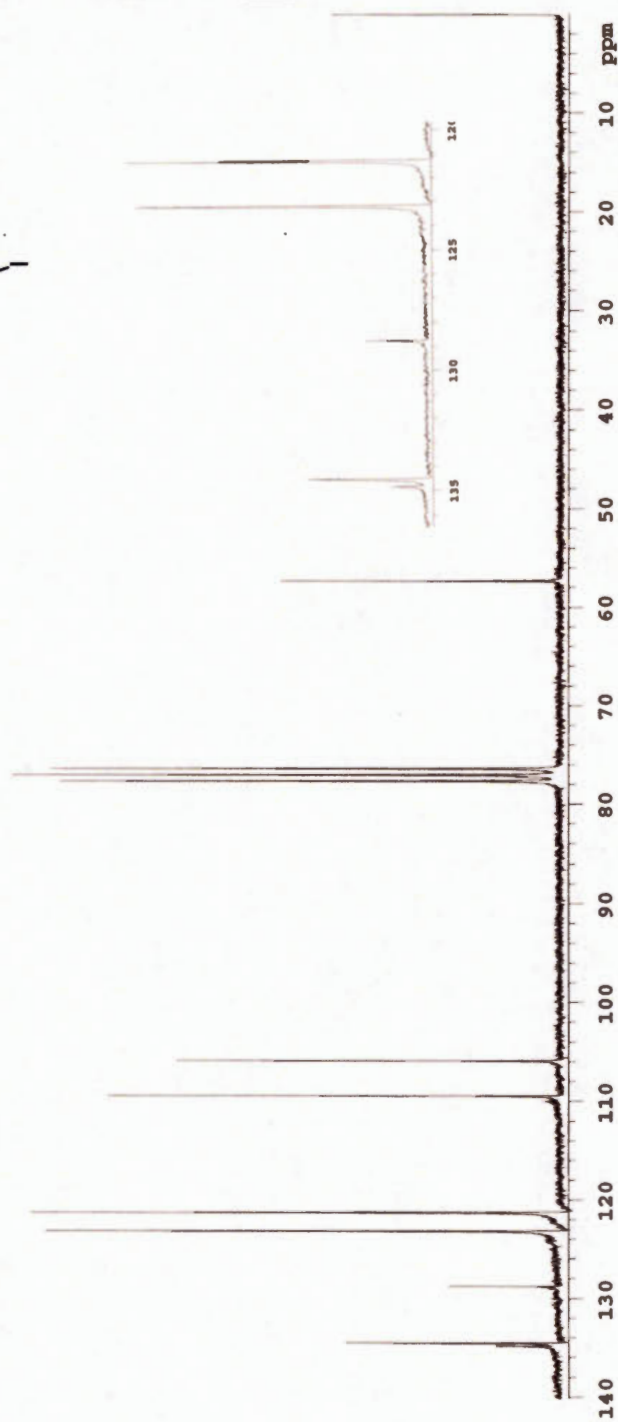
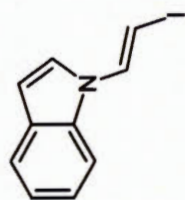
Chemical structure of 2-vinyl-1H-indole is shown in the inset. The  $^1\text{H}$  NMR spectrum displays the following peaks:

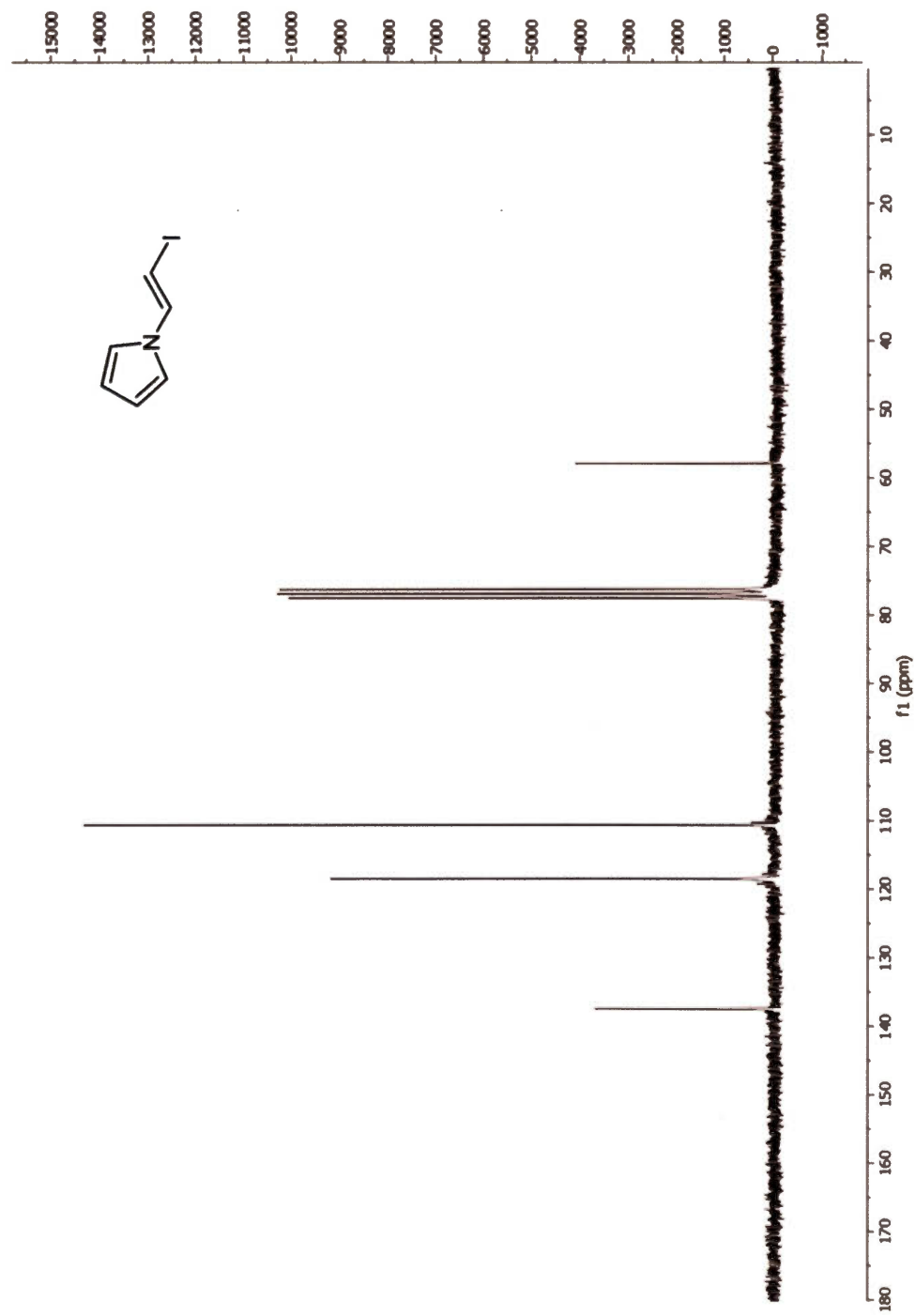
| Chemical Shift (ppm) | Integration |
|----------------------|-------------|
| 8.00 (d)             | 1.00        |
| 7.80 (d)             | 1.00        |
| 7.60 (d)             | 1.00        |
| 7.40 (d)             | 1.00        |
| 7.20 (d)             | 1.00        |
| 6.50 (d)             | 1.00        |
| 6.10 (d)             | 1.00        |
| 3.10 (m)             | 1.00        |
| 2.90 (m)             | 1.00        |
| 2.80 (m)             | 1.00        |

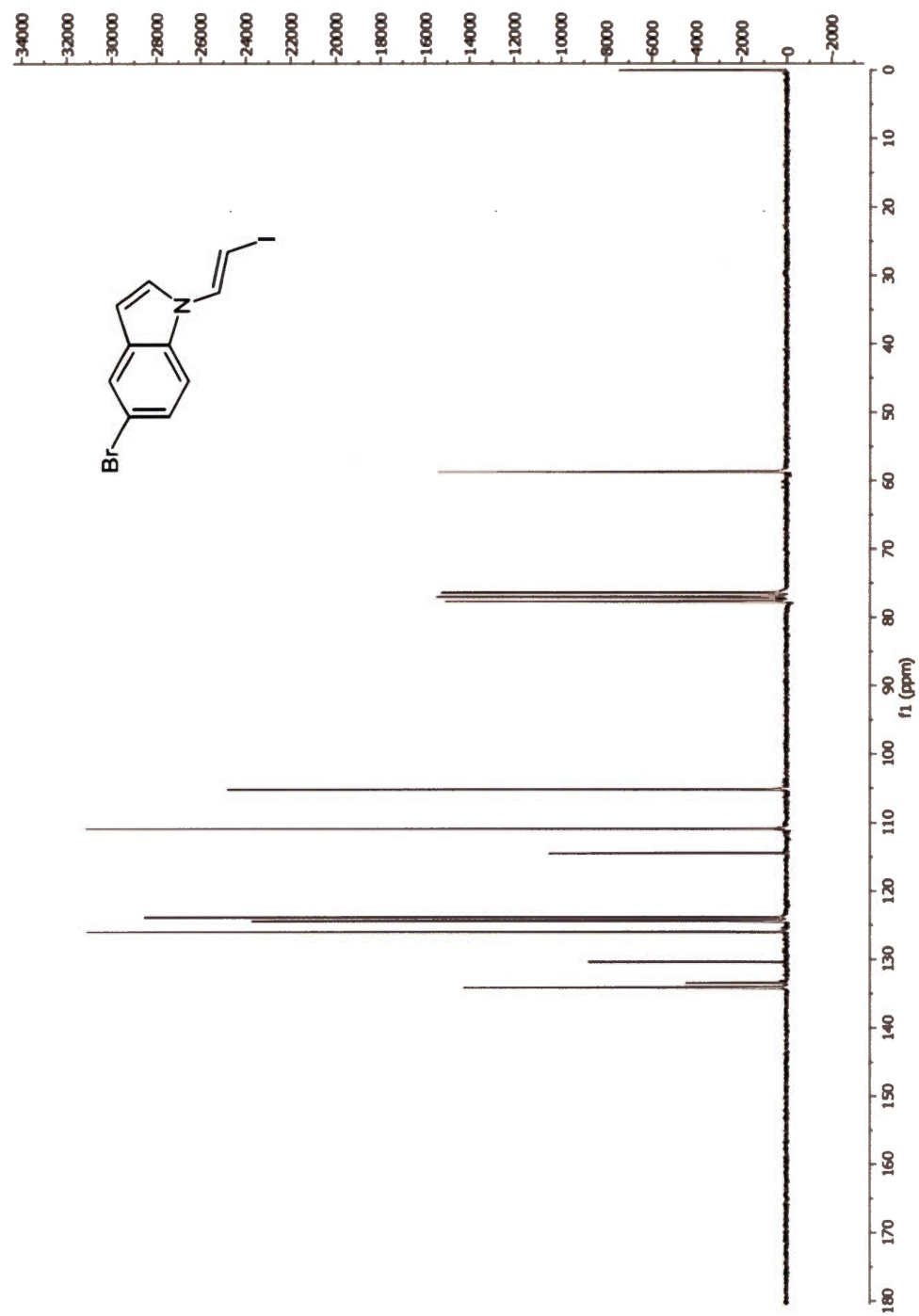
Spectre C.8  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-carbazole (**61g**)

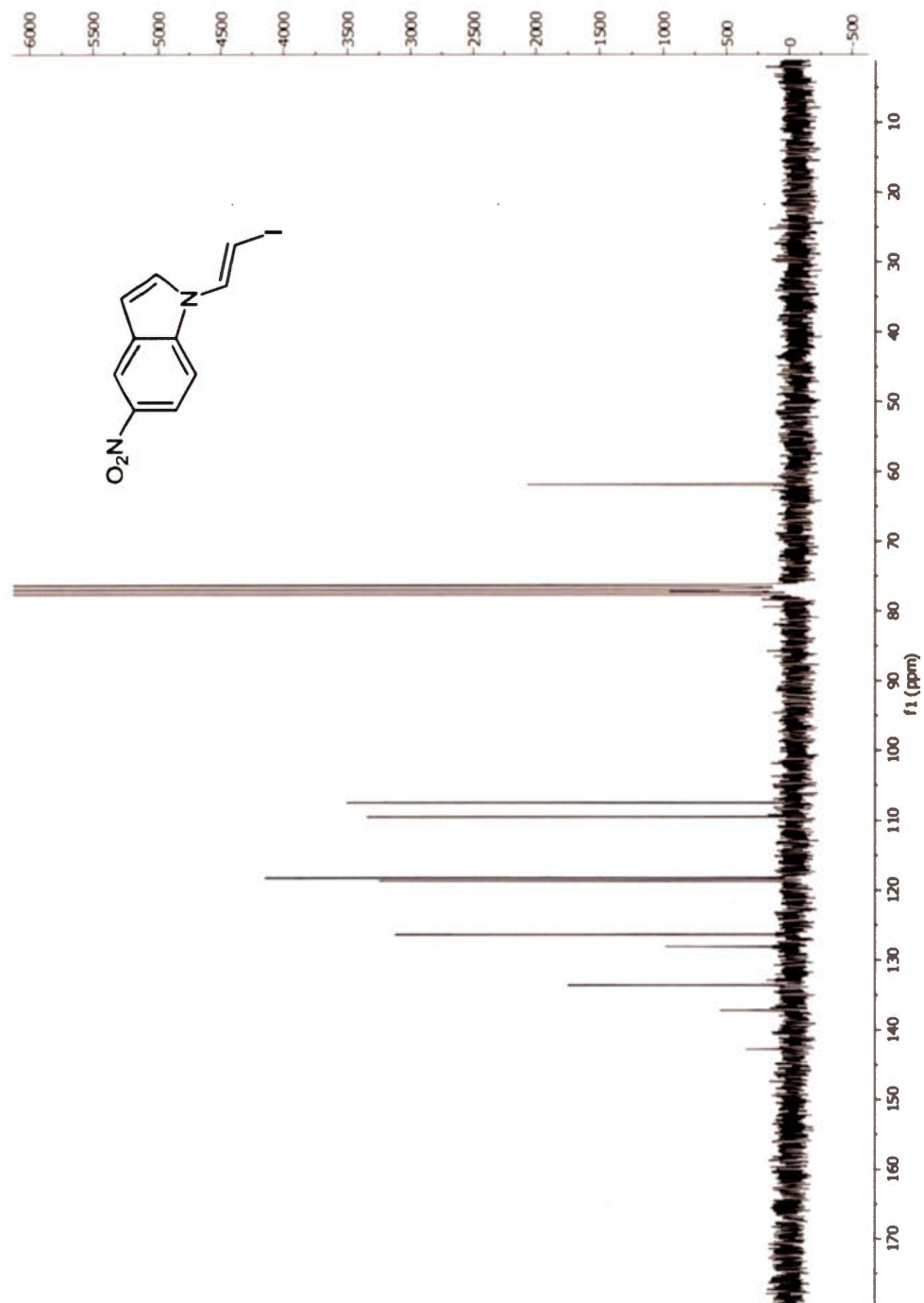
Spectre C.9  $^1\text{H}$  (*E*)-1-(2-hexyloxyvinyl)-indole (**63a**)



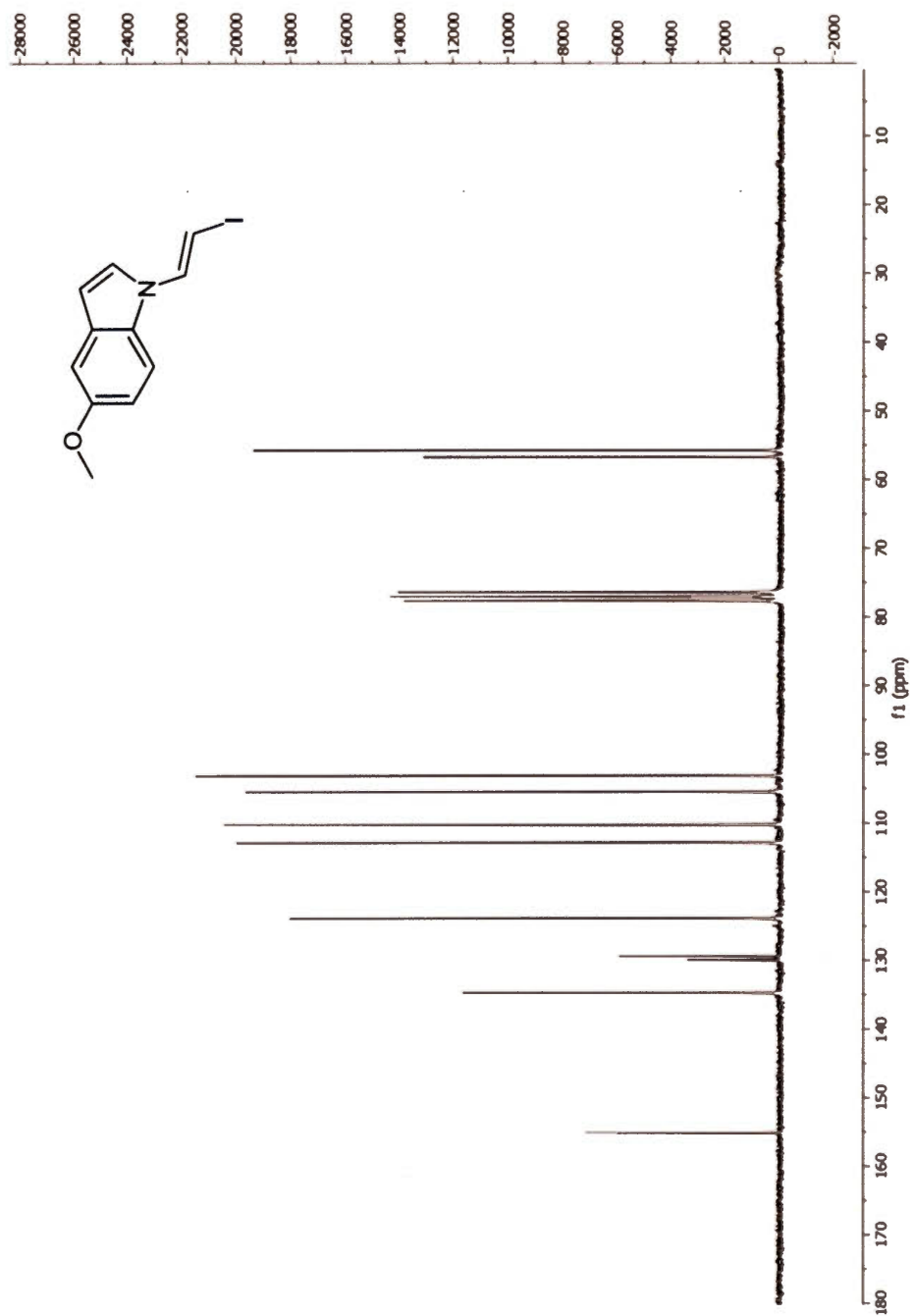
Spectre C.10  $^{13}\text{C}$  (E)-1-(2-iodovinyl)-indole (**61a**)

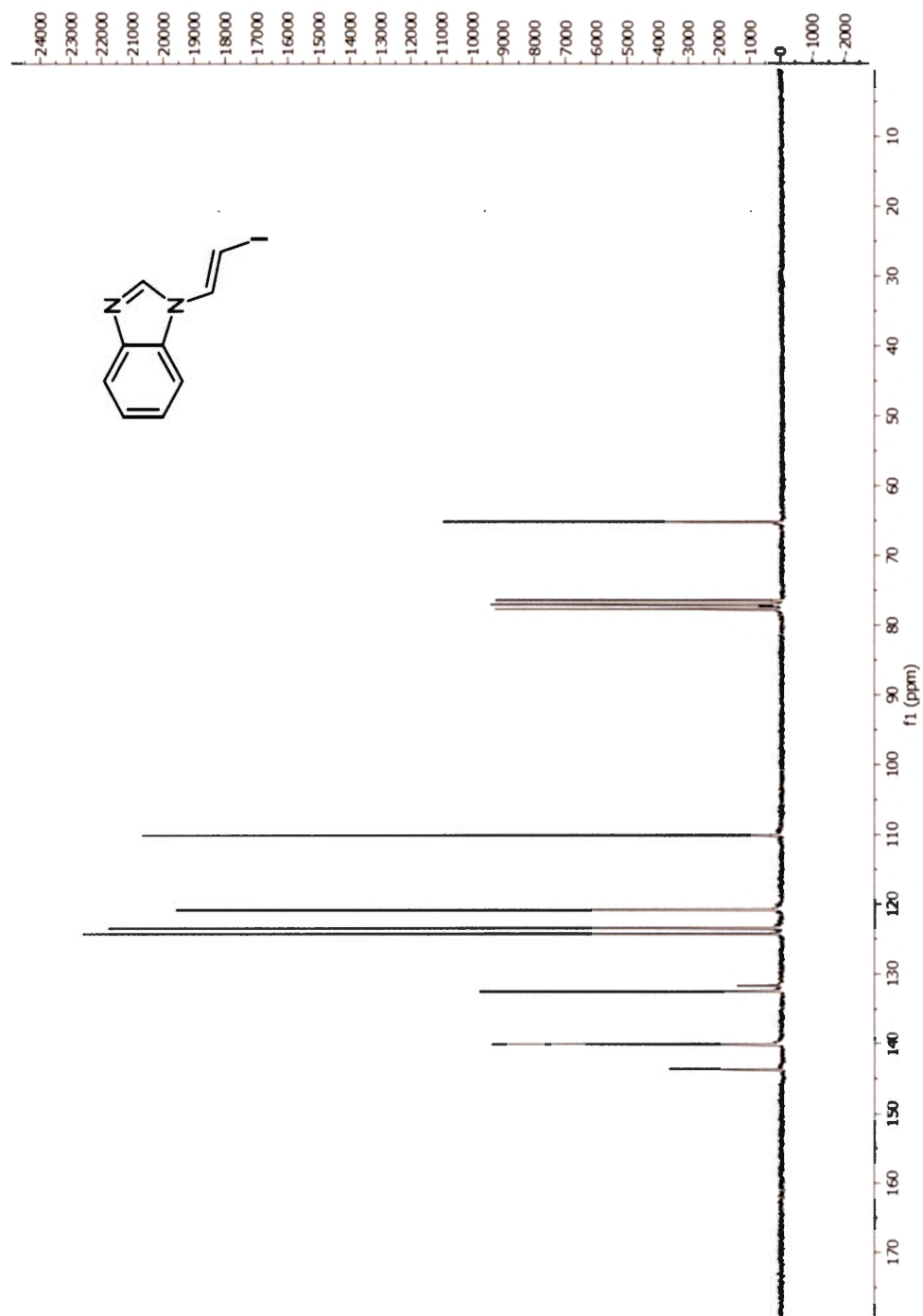
Spectre C.11  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-pyrrole (**61b**)

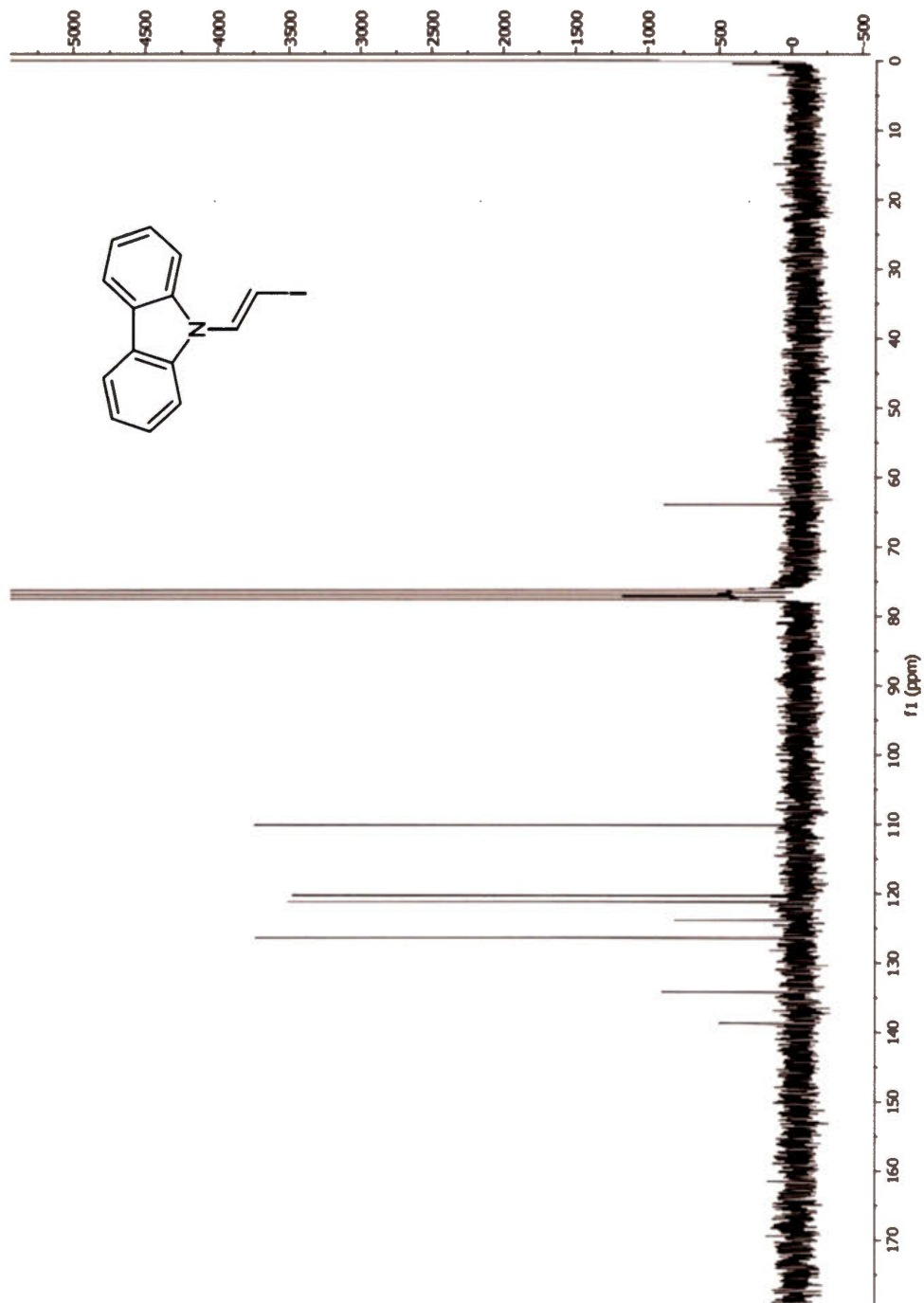
Spectre C.12  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-bromoindole (**61c**)

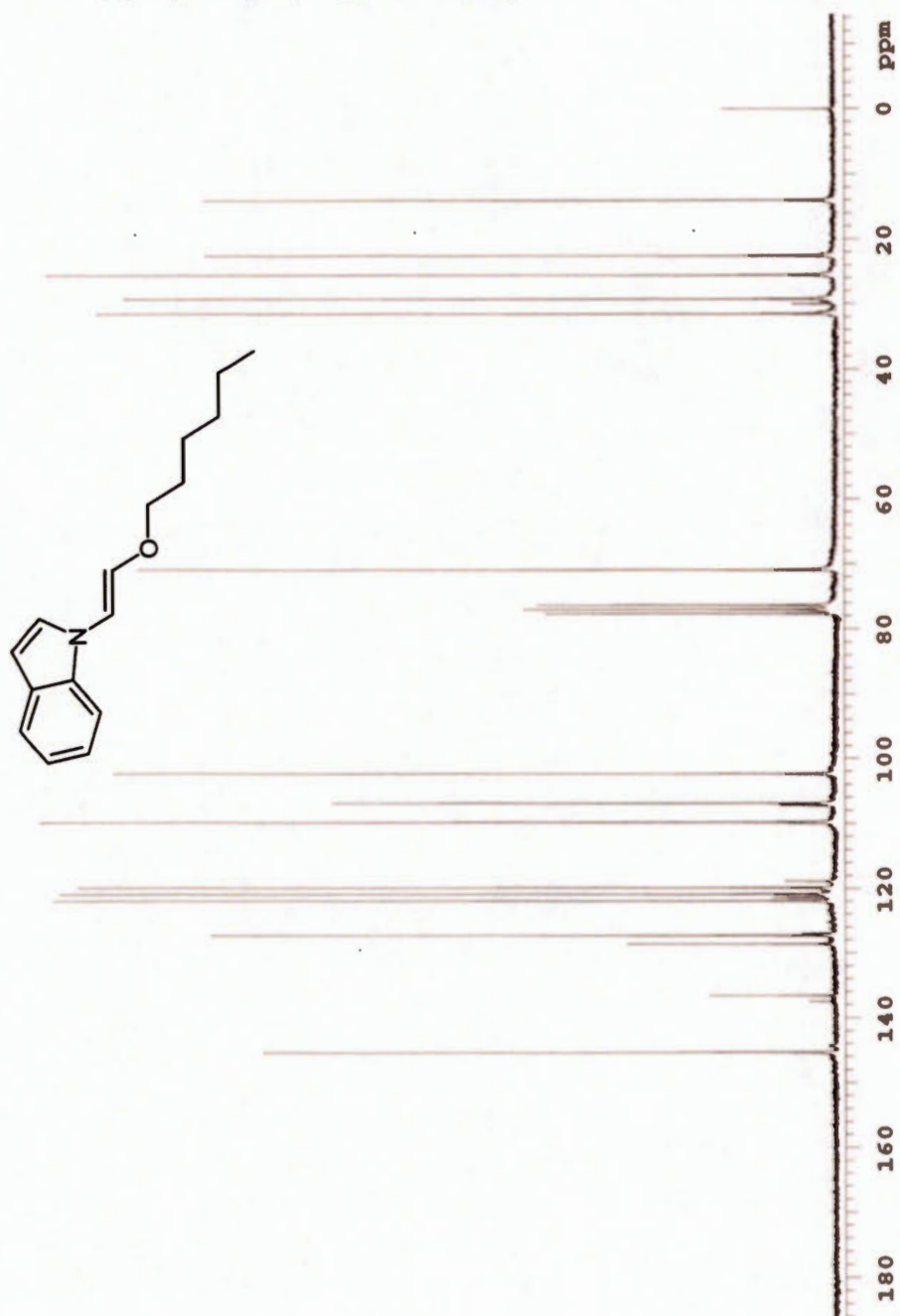
Spectre C.13  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-nitroindole (**61d**)



Spectre C.14  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-5-méthoxyindole (**61e**)

Spectre C.15  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-benzimidazole (**61f**)

Spectre C.16  $^{13}\text{C}$  (*E*)-1-(2-iodovinyl)-carbazole (**61g**)

Spectre C.17  $^{13}\text{C}$  (E)-1-(2-hexyloxyvinyl)-indole (**63a**)



## RÉFÉRENCES

- Ainsworth, C., Zachara, J. et Smith, S. (1989). Carbazole Sorption by Surface and Subsurface Materials: Influence of Sorbent and Solvent Properties. *Soil Science Society of America Journal*, 53(5), 1391. doi : 10.2136/sssaj1989.03615995005300050015x
- Antilla, J. C., Klapars, A. et Buchwald, S. L. (2002). The Copper-Catalyzed N - Arylation of Indoles. *Journal of the American Chemical Society*, 124(39), 11684-11688. doi : 10.1021/ja027433h
- Aranyos, A., Old, D. W., Kiyomori, A., Wolfe, J. P., Sadighi, J. P. et Buchwald, S. L. (1999). Novel Electron-Rich Bulky Phosphine Ligands Facilitate the Palladium-Catalyzed Preparation of Diaryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 121(18), 4369-4378. doi : 10.1021/ja990324r
- Avogadro Chemistry. (2016). Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.2. Récupéré de <http://avogadro.cc/>
- Beaulieu, S. et Legault, C. Y. (2015). Mechanistic Insights on the Iodine(III)-Mediated  $\alpha$ -Oxidation of Ketones. *Chemistry - A European Journal*, 21(31), 11206-11211. doi : 10.1002/chem.201501177
- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, 38(6), 3098-3100. doi : 10.1103/PhysRevA.38.3098
- Becke, A. D. (1993). Density- functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. doi : 10.1063/1.464913
- Bergeron, J. (2014). *Synthèses d'alcaloïdes indolizidiniques : vers une nouvelle synthèse totale de la monomorpine via la chimie du cuivre*. . UQTR et UQAM.
- Born, M. et Oppenheimer, R. (1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik*, 389(20), 457-484. doi : 10.1002/andp.19273892002
- Brini, E., Paranehewage, S. S., Fennell, C. J. et Dill, K. (2016). Adapting the semi-explicit assembly solvation model for estimating water-cyclohexane partitioning with the SAMPL5 molecules. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 30(11), 1067-1077. doi : 10.1007/s10822-016-9961-9
- Bruneau, J. (2016). *Synthèse de prolines quaternaires et de diénamides : étude méthodologique des couplages au cuivre et de la réaction de Heck*. . UQTR et UQAM.

- Burke, K. et Wagner, L. O. (2013). DFT in a nutshell. *International Journal of Quantum Chemistry*, 113(2), 96-101. doi : 10.1002/qua.24259
- Busch, M. et Weber, W. (1936). Über Kohlenstoffverkettungen bei der katalytischen Hydrierung von Alkylhalogeniden. *Journal für Praktische Chemie*, 146(1-4), 1-55. doi : 10.1002/prac.19361460101
- Car, R. (2016). Fixing Jacob's ladder. *Nature Chemistry*, 8(9), 820-821. doi : 10.1038/nchem.2605
- Chung, C.-S. (1979). The entropy effect of chelation. *Inorganic Chemistry*, 18(5), 1321-1324. doi : 10.1021/ic50195a031
- Čížek, J. (1966). On the Correlation Problem in Atomic and Molecular Systems. Calculation of Wavefunction Components in Ursell-Type Expansion Using Quantum-Field Theoretical Methods. *The Journal of Chemical Physics*, 45(11), 4256-4266. doi : 10.1063/1.1727484
- Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W. et Schleyer, P. V. R. (1983). Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III.\* The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*, 4(3), 294-301. doi : 10.1002/jcc.540040303
- Cotton, F. A. (1999). *Advanced inorganic chemistry* (5th éd.). New-York : Wiley.
- Crabtree, R. H. et Mingos, D. M. P. (2007). *Comprehensive Organometallic Chemistry III* (1er éd.). Oxford : Elsevier Ltd.
- Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*. Essentials of Computational Chemistry. Chichester, West Sussex, England Hoboken, NJ : Wiley. doi : 10.1021/ci010445m
- Crawford, D. et Schaefer, H. (2007). An Introduction to Coupled Cluster Theory for Computational Chemists. Dans *Reviews in Computational Chemistry*. , 14 (p. 33-136). 14 vol. doi : 10.1002/9780470125915.ch2
- Evano, G. et Blanchard, N. (2013). *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*. Hoboken, NJ : Wiley. doi : 10.1002/9781118690659
- Fennell, C. J., Kehoe, C. W. et Dill, K. A. (2011). Modeling aqueous solvation with semi-explicit assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(8), 3234-3239. doi : 10.1073/pnas.1017130108
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... Fox, D. J. (2016). Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford CT : Gaussian Inc.
- Glamkowski, E. J., Fortunato, J. M., Spaulding, T. C., Wilker, J. C. et Ellis, D. B. (1985). 3-(1-Indoliny)benzylamines: a new class of analgesic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(1), 66-73. doi : 10.1021/jm00379a014
- Glaser, C. (1869). Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 2(1), 422-424. doi : 10.1002/cber.186900201183



- Goldberg, I. (1906). Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 39(2), 1691-1692. doi : 10.1002/cber.19060390298
- Gori-Giorgi, P. et Savin, A. (2008). Degeneracy and size consistency in electronic density functional theory. *Journal of Physics: Conference Series*, 117(1), 12017. doi : 10.1088/1742-6596/117/1/012017
- Guram, A. S. et Buchwald, S. L. (1994). Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *Journal of the American Chemical Society*, 116(17), 7901-7902. doi : 10.1021/ja00096a059
- Guram, A. S., Rennels, R. a. et Buchwald, S. L. (1995). A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(12), 1348-1350. doi : 10.1002/anie.199513481
- Hammond, G. S. (1955). A Correlation of Reaction Rates. *Journal of the American Chemical Society*, 77(2), 334-338. doi : 10.1021/ja01607a027
- Hartree, D. R. (1928). The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24(1), 89. doi : 10.1017/S0305004100011919
- Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E. et Lemaire, M. (2002). Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chemical Reviews*, 102(5), 1359-1470. doi : 10.1021/cr000664r
- Hay, P. J. et Wadt, W. R. (1985a). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 299-310. doi : 10.1063/1.448975
- Hay, P. J. et Wadt, W. R. (1985b). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 270-283. doi : 10.1063/1.448799
- He, Y. et Cremer, D. (2000). Assessment of higher order correlation effects with the help of Moller-Plesset perturbation theory up to sixth order. *Molecular Physics*, 98(18), 1415-1432.
- Hehre, W. J., Ditchfield, R. et Pople, J. a. (1972). Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5), 2257-2261. doi : 10.1063/1.1677527
- Hehre, W. et Ohlinger, S. (2014). *Spartan 14 Tutorial and User Guide*. (s. l.) : Wavefunction.
- Hennessy, E. J. et Buchwald, S. L. (2002). A General and Mild Copper-Catalyzed Arylation of Diethyl Malonate. *Organic Letters*, 4(2), 269-272. doi : 10.1021/ol017038g
- Hohenberg, P. et Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871. doi : 10.1103/PhysRev.136.B864

- Irelan, R. M., Henderson, T. M. et Scuseria, G. E. (2011). Long-range-corrected hybrids using a range-separated Perdew-Burke-Ernzerhof functional and random phase approximation correlation. *The Journal of Chemical Physics*, 135(9), 94105. doi : 10.1063/1.3630951
- Janesko, B. G. (2013). Rung 3.5 density functionals: Another step on Jacob's ladder. *International Journal of Quantum Chemistry*, 113(2), 83-88. doi : 10.1002/qua.24256
- Jiang, L., Job, G. E., Klapars, A. et Buchwald, S. L. (2003). Copper-Catalyzed Coupling of Amides and Carbamates with Vinyl Halides. *Organic Letters*, 5(20), 3667-3669. doi : 10.1021/ol035355c
- Jover, J. (2017). Quantitative DFT modeling of product concentration in organometallic reactions: Cu-mediated pentafluoroethylation of benzoic acid chlorides as a case study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(43), 29344-29353. doi : 10.1039/C7CP05709A
- Kepp, K. (2017). Comment on « Density functional theory is straying from the path toward the exact functional ». *Science*, 356(6337), 496.2-496. doi : 10.1126/science.aam9364
- Kiyomori, A., Marcoux, J.-F. et Buchwald, S. L. (1999). An efficient copper-catalyzed coupling of aryl halides with imidazoles. *Tetrahedron Letters*, 40(14), 2657-2660. doi : 10.1016/S0040-4039(99)00291-9
- Klapars, A., Antilla, J. C., Huang, X. et Buchwald, S. L. (2001). A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N -Arylation of Nitrogen Heterocycles. *Journal of the American Chemical Society*, 123(31), 7727-7729. doi : 10.1021/ja016226z
- Klapars, A., Huang, X. et Buchwald, S. L. (2002). A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, 124(25), 7421-7428. doi : 10.1021/ja0260465
- Korth, M., Pitoňák, M., Řezáč, J. et Hobza, P. (2010). A Transferable H-Bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(1), 344-352. doi : 10.1021/ct900541n
- Kosugi, M., Kameyama, M. et Migita, T. (1983). Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides with N,N-diethylamino-tributyltin. *Chemistry Letters*, (6), 927-928. doi : 10.1246/cl.1983.927
- Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R. et Pople, J. a. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, 72(1), 650-654. doi : 10.1063/1.438955
- Lee, C., Yang, W. et Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785-789. doi : 10.1103/PhysRevB.37.785
- Lehmann, F. (2004). Cesium Carbonate ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ). *Synlett*, (13), 2447-2448. doi : 10.1055/s-2004-834787



- Levy, M. (1979). Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(12), 6062-6065. doi : 10.1073/pnas.76.12.6062
- Louie, J. et Hartwig, J. F. (1995). Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents. *Tetrahedron Letters*, 36(21), 3609-3612. doi : 10.1016/0040-4039(95)00605-C
- Ma, D., Cai, Q. et Zhang, H. (2003). Mild method for ullmann coupling reaction of amines and aryl halides. *Organic Letters*, 5(14), 2453-2455. doi : 10.1021/ol0346584
- Ma, D., Zhang, Y., Yao, J., Wu, S. et Tao, F. (1998). Accelerating Effect Induced by the Structure of  $\alpha$ -Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with  $\alpha$ -Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8. *Journal of the American Chemical Society*, 120(48), 12459-12467. doi : 10.1021/ja981662f
- Maliepaard, M., de Mol, N. J., Tomasz, M., Gargiulo, D., Janssen, L. H. M., van Duynhoven, J. P. M., ... Reinhoudt, D. N. (1997). Mitosene-DNA Adducts. Characterization of Two Major DNA Monoadducts Formed by 1,10-Bis(acetoxy)-7-methoxymitosene upon Reductive Activation †. *Biochemistry*, 36(30), 9211-9220. doi : 10.1021/bi9700680
- Mann, G. et Hartwig, J. F. (1997). Palladium-catalyzed formation of diaryl ethers from aryl bromides. Electron poor phosphines enhance reaction yields. *Tetrahedron Letters*, 38(46), 8005-8008. doi : 10.1016/S0040-4039(97)10175-7
- Mann, G., Incarvito, C., Rheingold, A. L. et Hartwig, J. F. (1999). Palladium-Catalyzed C-O Coupling Involving Unactivated Aryl Halides. Sterically Induced Reductive Elimination To Form the C-O Bond in Diaryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 121(13), 3224-3225. doi : 10.1021/ja984321a
- Matell, A. (1967). *The Chelate Effect*. Advances in chemistry. 62 vol. doi : 10.1021/ba-1967-0062.ch019
- Medvedev, M. G., Bushmarinov, I. S., Sun, J., Perdew, J. P. et Lyssenko, K. A. (2017). Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. *Science*, 355(6320), 49-52. doi : 10.1126/science.aah5975
- Miertuš, S., Scrocco, E. et Tomasi, J. (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of Ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics*, 55(1), 117-129. doi : 10.1016/0301-0104(81)85090-2
- Miyaura, N., Yamada, K. et Suzuki, A. (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters*, 20(36), 3437-3440. doi : 10.1016/S0040-4039(01)95429-2

- Møller, C. et Plesset, M. S. (1934). Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Physical Review*, 46(7), 618-622. doi : 10.1103/PhysRev.46.618
- Myers, R. T. (1978). Thermodynamics of chelation. *Inorganic Chemistry*, 17(4), 952-958. doi : 10.1021/ic50182a032
- Nordmann, G. et Buchwald, S. L. (2003). A Domino Copper-Catalyzed C-O Coupling-Claisen Rearrangement Process. *Journal of the American Chemical Society*, 125(17), 4978-4979. doi : 10.1021/ja034809y
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T. et Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33. doi : 10.1186/1758-2946-3-33
- Paine, A. J. (1987). Mechanisms and models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. Single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triaryl amines. *Journal of the American Chemical Society*, 109(5), 1496-1502. doi : 10.1021/ja00239a032
- Palucki, M., Wolfe, J. P. et Buchwald, S. L. (1997). Palladium-Catalyzed Intermolecular Carbon-Oxygen Bond Formation: A New Synthesis of Aryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 119(14), 3395-3396. doi : 10.1021/ja9640152
- Pan, X., Cai, Q. et Ma, D. (2004). CuI/ N , N -Dimethylglycine-Catalyzed Coupling of Vinyl Halides with Amides or Carbamates. *Organic Letters*, 6(11), 1809-1812. doi : 10.1021/ol049464i
- Paul, F., Patt, J. et Hartwig, J. F. (1994). Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *Journal of the American Chemical Society*, 116(13), 5969-5970. doi : 10.1021/ja00092a058
- Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J. et Fiolhais, C. (1992). Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical Review B*, 46, 6671-6687. doi : 10.1103/PhysRevB.46.4978.2
- Perdew, J. P., Ruzsinszky, A., Tao, J., Staroverov, V. N., Scuseria, G. E. et Csonka, G. I. (2005). Prescription for the design and selection of density functional approximations: More constraint satisfaction with fewer fits. *The Journal of Chemical Physics*, 123(6), 62201. doi : 10.1063/1.1904565
- Perdew, J. P. et Schmidt, K. (2001). Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. Dans *AIP Conference Proceedings* (Vol. 577, p. 1-20). AIP. doi : 10.1063/1.1390175
- Perregaard, J., Arnt, J., Boegesoe, K. P., Hyttel, J. et Sanchez, C. (1992). Noncataleptogenic, centrally acting dopamine D-2 and serotonin 5-HT2 antagonists within a series of 3-substituted 1-(4-fluorophenyl)-1H-indoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(6), 1092-1101. doi : 10.1021/jm00084a014



- Raghavachari, K., Trucks, G. W., Pople, J. A. et Head-Gordon, M. (1989). A fifth-order perturbation comparison of electron correlation theories. *Chemical Physics Letters*, 157(6), 479-483. doi : 10.1016/S0009-2614(89)87395-6
- Rahem, N. (2010). *Synthèse de précurseurs carbonylés  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturés via un réarrangement de Claisen [3,3]: vers une nouvelle voie de synthèse d'acides aminés non naturels*. . UQTR et UQAM.
- Ratner, M. et Schatz, G. (2001). *Introduction to Quantum Mechanics in Chemistry*. Upper Saddle River, NJ : Prentice Hall.
- Ricard, S. (2014). *Synthèse d'alcaloïdes pyrrolizidiniques via la chimie du cuivre et un réarrangement de Claisen: vers une nouvelle voie de synthèse de la xénovénine*. . UQTR et UQAM.
- Ricard, S., Gagnon, A. et Daoust, B. (2018). Copper-Catalyzed  $\beta$ -Iodovinylolation of Carbamates: Expedient Access to Highly Functionalized Vinyl-Carbamates. *ChemistrySelect*, 3(17), 4923-4929. doi : 10.1002/slct.201800824
- Ricard, S., Sanapo, G. F., Rahem, N. et Daoust, B. (2016). Synthesis of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated  $\alpha$ -Aminoaldehydes Using a Copper-Catalyzed Vinylolation Reaction Followed by a Claisen Rearrangement. *Journal of Organic Chemistry*, 81(12), 5066-5073. doi : 10.1021/acs.joc.6b00512
- Sanapo, G. F. (2007). *Synthèse d'énamides 3-fonctionnalisés: vers une nouvelle voie de préparation stéréosélective des acides aminés non naturels*. . UQTR et UQAM.
- Sanapo, G. F. et Daoust, B. (2008). Copper-promoted iodovinylolation of amides: synthesis of  $\beta$ -functionalized enamides. *Tetrahedron Letters*, 49(26), 4196-4199. doi : 10.1016/j.tetlet.2008.03.157
- Sherrill, C. et Schaefer, H. (1999). The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches. Dans *Advances in quantum chemistry*. , 34 (p. 143-269). 34 vol. doi : 10.1016/S0065-3276(08)60532-8
- Sholl, D. S. et Steckel, J. A. (2009). *Density Functional Theory: A Practical Introduction*. Hoboken, NJ : Wiley.
- Slater, J. C. (1953). *Electronic Structure of Atoms and Molecules*. Solid-State and Molecular Theory Group. Alexandria, Virginia : Defense Documentation Center. Technical vol. doi : 10.1007/978-3-319-09982-8
- Sperotto, E., van Klink, G. P. M., van Koten, G. et de Vries, J. G. (2010). The mechanism of the modified Ullmann reaction. *Dalton Transactions*, 39(43), 10338. doi : 10.1039/c0dt00674b
- Stamper, J. G. (1967). Chapter 3. Theoretical chemistry. *Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: General Physical and Inorganic Chemistry*, 64(3), 23. doi : 10.1039/gr9676400023

- Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F. et Frisch, M. J. (1994). Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(45), 11623-11627. doi : 10.1021/j100096a001
- Stewart, J. J. P. (1989). Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 221-264. doi : 10.1002/jcc.540100209
- Stewart, J. J. P. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*, 13(12), 1173-1213. doi : 10.1007/s00894-007-0233-4
- Stibrany, R. T., Lobanov, M. V., Schugar, H. J. et Potenza, J. A. (2004). A Geometrically Constraining Bis(benzimidazole) Ligand and Its Nearly Tetrahedral Complexes with Fe(II) and Mn(II). *Inorganic Chemistry*, 43(4), 1472-1480. doi : 10.1021/ic030180o
- Strieter, E. R., Bhayana, B. et Buchwald, S. L. (2009). Mechanistic Studies on the Copper-Catalyzed N- Arylation of Amides. *Journal of the American Chemical Society*, 131(1), 78-88. doi : 10.1021/ja0781893
- Strieter, E. R., Blackmond, D. G. et Buchwald, S. L. (2005). The Role of Chelating Diamine Ligands in the Goldberg Reaction: A Kinetic Study on the Copper-Catalyzed Amidation of Aryl Iodides. *Journal of the American Chemical Society*, 127(12), 4120-4121. doi : 10.1021/ja050120c
- Surry, D. S. et Buchwald, S. L. (2010). Diamine ligands in copper-catalyzed reactions. *Chemical Science*, 1(1), 13. doi : 10.1039/c0sc00107d
- Thomas, L. H. (1927). The calculation of atomic fields. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23(5), 542. doi : 10.1017/S0305004100011683
- Tomasi, J., Mennucci, B. et Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 105(8), 2999-3094. doi : 10.1021/cr9904009
- Torraca, K. E., Huang, X., Parrish, C. a. et Buchwald, S. L. (2001). An Efficient Intermolecular Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 123(43), 10770-10771. doi : 10.1021/ja016863p
- Tye, J. W., Weng, Z., Johns, A. M., Incarvito, C. D. et Hartwig, J. F. (2008). Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, 130(30), 9971-9983. doi : 10.1021/ja076668w
- Ullmann, F. (1898). Ueber Synthesen in der Carbazolgruppe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31(2), 1697-1698. doi : 10.1002/cber.18980310266
- Ullmann, F. (1904). Ueber symmetrische Biphenyl-derivate. *Liebigs Annalen der Chemie*, 332(1-2), 38-81. doi : 10.1002/jlac.18882430111



- Ullmann, F. et Sponagel, P. (1905). Ueber die Phenylirung von Phenolen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 38(2), 2211-2212. doi : 10.1002/cber.190503802176
- Unangst, P. C., Carethers, M. E., Webster, K., Janik, G. M. et Robichaud, L. J. (1984). Acidic furo[3,2-b]indoles. A new series of potent antiallergy agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27(12), 1629-1633. doi : 10.1021/jm00378a017
- Wadt, W. R. et Hay, P. J. (1985). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 284-298. doi : 10.1063/1.448800
- Wavefunction. (2014). Spartan 14. Irvine CA.
- Weigend, F. (2006). Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(9), 1057. doi : 10.1039/b515623h
- Williams, A. L., Kinney, R. E. et Bridger, R. F. (1967). Solvent-assisted Ullmann ether synthesis. Reactions of dihydric phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 32(8), 2501-2505. doi : 10.1021/jo01283a030
- Yadav, D. K. T., Rajak, S. S. et Bhanage, B. M. (2014). N-arylation of indoles with aryl halides using copper/glycerol as a mild and highly efficient recyclable catalytic system. *Tetrahedron Letters*, 55(4), 931-935. doi : 10.1016/j.tetlet.2013.12.053
- Yalkowsky, S. et Banerjee, S. (1992). *Aqueous Solubility; Methods of Estimation for Organic Compounds*. New-York : Marcel Dekker.
- Young, D. C. (2001). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems*. New York : Wiley. doi : 10.1002/jat.1666
- Zhang, S., Liu, L., Fu, Y. et Guo, Q. (2007). Theoretical Study on Copper(I)-Catalyzed Cross-Coupling between Aryl Halides and Amides. *Organometallics*, 26(18), 4546-4554. doi : 10.1021/om700573h
- Zhao, Y. et Truhlar, D. G. (2006). A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of Chemical Physics*, 125(19), 194101. doi : 10.1063/1.2370993
- Zhao, Y. et Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3), 215-241. doi : 10.1007/s00214-007-0310-x