



HAL
open science

**RMN multinoyaux ^1H , $^6,7\text{Li}$, ^{15}N et calculs DFT :
structures d'agrégats mixtes de sulfoximine lithiée et
analyse du couplage scalaire $2j$ (Li-Li)**

Matthieu Hédouin

► **To cite this version:**

Matthieu Hédouin. RMN multinoyaux ^1H , $^6,7\text{Li}$, ^{15}N et calculs DFT : structures d'agrégats mixtes de sulfoximine lithiée et analyse du couplage scalaire $2j$ (Li-Li). Chimie analytique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMR082 . tel-03180979

HAL Id: tel-03180979

<https://theses.hal.science/tel-03180979>

Submitted on 25 Mar 2021

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie Analytique

Préparée au sein de l'Université de Rouen

RMN multinoyaux $\{^1\text{H}, ^6,7\text{Li}, ^{15}\text{N}\}$ et calculs DFT : structures des agrégats mixtes de sulfoximine lithiée et analyse du couplage scalaire $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

**Présentée et soutenue par
Matthieu Hedouin**

**Thèse soutenue publiquement le 20 Novembre 2020
devant le jury composé de**

Monsieur Olivier PARISEL	Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Université	Rapporteur
Monsieur Philippe LESOT	Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Saclay, ICMMO	Rapporteur
Monsieur Emmanuel MAGNIER	Directeur de recherche CNRS, Université de Versailles-St-Quentin	Examineur
Monsieur Jacques MADDALUNO	Directeur de recherche CNRS, Université de Rouen	Examineur
Monsieur Laurent JOUBERT	Professeur, Université de Rouen	Examineur
Madame Anne MILET	Professeur, Université de Grenoble Alpes	Examineur
Monsieur Hassan OULYADI	Professeur, Université de Rouen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par le professeur Hassan OULYADI, laboratoire COBRA



Normande de Chimie



"À vaincre sans péril, on triomphe sans gloire"

Pierre Corneille, Le Cid

Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse : Le Dr. Olivier PARISEL ainsi que le Dr. Philippe LESOT en leur qualité de rapporteurs, ainsi que le Dr. Emmanuel MAGNIER, le Dr. Jacques MADDALUNO, le Pr. Anne MILET et le Pr. Laurent JOUBERT en leur qualité d'examineurs.

Les travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrivent dans une thèse réalisée au sein de l'équipe Analyse et Modélisation, de l'UMR 6014, dirigée par le Professeur Hassan OULYADI, que je remercie pour sa confiance, mais également de m'avoir laissé une grande autonomie dans ma recherche, de son soutien, son expérience précieuse ainsi que la transmission des connaissances dont il a su faire preuve afin de me permettre de mener à bien les différents projets de ce manuscrit.

Je remercie le Dr. Jacques MADDALUNO pour ses conseils inestimables, pour ses encouragements tout au long de la thèse, et sa grande disponibilité pour différentes discussions qui ont fortement contribué à l'avancement des projets ainsi qu'à m'améliorer en tant que chercheur. Merci également au Dr. Emmanuel MAGNIER, pour sa confiance au cours des projets portant sur l'analyse de la sulfoximine lithiée, pour son aide, ses conseils au cours de la rédaction, et son expérience au cours des multiples réunions et présentations.

Je tiens également à remercier le Pr. Laurent JOUBERT pour m'avoir appris les fondamentaux de chimie théorique, connaissances ayant permis l'avancée de mes résultats sur les différents projets de recherche. Un très grand remerciement au Dr. Vincent TOGNETTI pour son expertise et ses conseils sur le travail de théorie ayant été effectué.

Un grand merci au Dr. Anne HARRISON-MARCHAND pour ses précieux conseils sur la partie synthétique, sa grande disponibilité ainsi que ses encouragements tout au long de la thèse. Merci également au Dr. Gabriella BAROZZINO CONSIGLIO pour son aide sur le marquage isotopique, indispensable aux résultats obtenus sur mes projets.

Merci à mes parents pour leur soutien, encouragement et leur capacité à me redonner le sourire en chaque instant. Merci à mes frères, ma belle-sœur, mes grands-parents, mes cousins, cousines, oncles et tantes ... En somme l'ensemble de ma famille pour leur soutien inconditionnel et les bons moments de détente.

J'exprime un profond remerciement à l'ensemble du groupe RMN et Modélisation : le Dr Muriel SEBBAN, le Dr Laure GUILHAUDIS, le Pr. Isabelle SEGALAS-MILAZZO et le Dr. Gaël COADOU.

Merci également à l'ensemble des collègues doctorants et post-doc que j'ai pu croiser : le désormais Dr. Mattia MIGLIORE, chanteur bien connu du bureau ainsi que le Dr. Asma BOURAFAI pour sa gentillesse et le Dr. Riham NAJJAR. Hend pour les longues discussions de chaque instant, les débats divers et variés. Aurélien pour sa gentillesse, sa ponctualité dans les différents moments de vie commune (« bonne après-midi »). Amélie pour sa bienveillance et sa capacité à ramené l'ordre dans un bureau parfois un peu trop indiscipliné ainsi qu'au Dr. Ghanem HAMDOUN pour ses connaissances, discussions et son humour.

Un grand merci à mes collègues de spectrométrie de masse et chimie théorique : Guillaume, Valentin, Oscar, Estelle, Clément, Olivier, Aël, Johann, Julien... ainsi qu'à l'ensemble des doctorants et post-docs que j'ai pu croiser au sein du laboratoire COBRA.

Et enfin, Merci surtout à Alexie pour son amour, son soutien et son aide au cours de ces deux ans. Pour m'avoir apporté beaucoup de tendresse, de réconfort notamment au cours de ces derniers mois, d'avoir supporté mon stress et mon humeur relativement insupportable. Sans elle, ce manuscrit et cette thèse n'auraient pas été les mêmes.

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons étudié le comportement en solution d'une sulfoximine S-perfluoroalkylée en tant que groupement ortho-directeur, en présence de différentes équivalences en *n*-Butyllithium, dans le THF à basse température. Les résultats obtenus par RMN multinoyaux $\{^1\text{H}, ^6,^7\text{Li}, ^{15}\text{N}\}$ et calculs DFT révèlent qu'en présence d'au moins 3 équivalents de *n*-butyllithium, la sulfoximine dilithiée forme deux agrégats mixtes sulfoximine dilithiée/*n*-BuLi dimère (1:1) et tétramère (1:3) dont les structures comportent un lithium monomère trisolvaté sur le cycle aromatique de la sulfoximine qui explique la réactivité importante de la sulfoximine dans ces conditions.

Dans une seconde partie, une méthode robuste a été proposée pour permettre la détermination de la constante de couplage effective $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans des agrégats d'alkyllithiens tétramériques. L'accès à cette valeur a permis d'évaluer l'influence sur la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ de nombreux paramètres, incluant la dynamique, la solvation, la présence d'hétéroatomes ainsi que l'encombrement stérique généré par la chaîne alkyle. Un travail complémentaire, utilisant des calculs DFT à l'aide du logiciel ADF, a montré le lien entre la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ et la distance entre les noyaux lithium.

Abstract

In this work, we studied the solution behaviour of an S-perfluoroalkylated sulfoximine as an ortho-directing group, in the presence of different *n*-Butyllithium equivalents, in THF at low temperature. The results obtained by $\{^1\text{H}, ^6,^7\text{Li}, ^{15}\text{N}\}$ NMR and DFT calculations reveal that in the presence of at least 3 equivalents of *n*-butyllithium, the dilithiated sulfoximine forms two mixed aggregates dilithiated sulfoximine/*n*-BuLi dimer (1:1) and tetramer (1:3). The structure of these mixed aggregates contains a trisolvated monomeric lithium on the aromatic ring of the sulfoximine, which explains the strong reactivity of the sulfoximine under these conditions.

In a second part, a robust method was proposed to allow the determination of the effective scalar coupling constant $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ in tetrameric alkyllithium aggregates. This effective value enabled to evaluate the influence of numerous parameters, including dynamics, solvation, the presence of heteroatoms and the steric hindrance generated by the alkyl chain. Complementary work, using DFT calculations performed with the ADF software, has shown the link between the $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ scalar coupling constant and the distance between the lithium nuclei.

Abréviations

A	ADF	Amsterdam Density Functional
	LDA	Approximation de la Densité Locale
	GGA	Approximation des Gradients Généralisés
B	LiBr	Bromure de Lithium
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
	<i>n</i> -BuOLi	<i>n</i> -Butanolate de Lithium
	<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -Butyllithium
C	LCAO	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
	COSMO	COnductor like Screening MOdel of solvation
	FC	Contact de Fermi
	CT-COSY	Constant Time COrelated SpectroscopY
	COSY	COrelated SpectroscopY
	COSYLR	COrelated SpectroscopY Long Range
	CC	Coupled-Cluster
D	DOSY	Diffusion Ordered SpectroscopY
	DMM	DiMéthoxyMethane
	LiDMAE	DiMéthylAminoEthoxide de Lithium
	ED	Disques Expansés
	LDA	DiisopropylAmidure de Lithium
E	EtOLi	Ethanolate de Lithium
	EtLi	Ethyllithium
	EXSY	EXchange SpectroscopY
H	HMPA	HexaMéthylPhosphorAmide
	HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect SpectroscopY
	HF	Hartree-Fock
I	INADEQUATE	Incredible Natural Abundance Double QUantum Transfer Experiment
	CI	Interaction de Configuration
	LiI	Iodure de Lithium
M	MeLi	Méthyllithium
	MeOLi	Méthanolate de Lithium
	SCF	Méthode à Champ Auto-cohérent

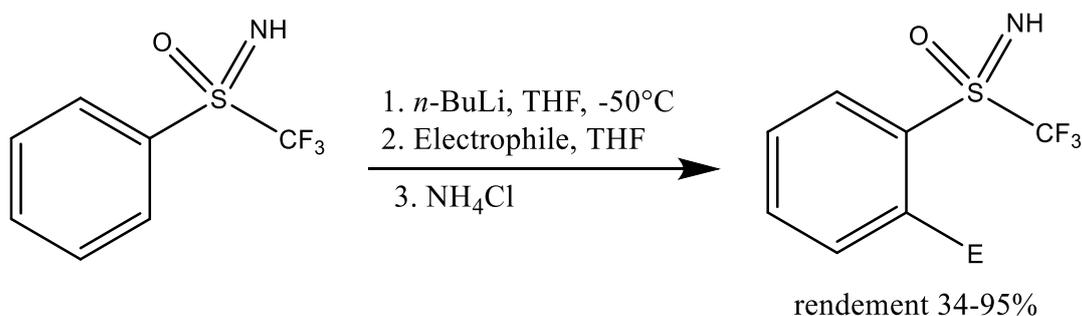
N	NOE	Nuclear Overhauser Effect
	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
O	OD	Orbitaux Diamagnétiques
	OM	Orbitale Moléculaire
	OP	Orbitaux Paramagnétiques
P	PhLi	Phényllithium
	PCM	Polarizable <i>Continuum</i> Model
	PFG-SE	Pulsed Field Gradient Spin Echo
R	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	RX	Rayons X
S	SCRf	Self-Consistent Reaction Field
	CS	Sphères Compactes
	DES	Sphères Dissipées et Ellipsoïdales
	SD	Spin-Dipôle
T	THF	TétraHydroFurane
	TMEDA	TétraMéthylEthyleneDiAmine
	LTMP	2,2,6,6-TétraMéthylPipéridinure de Lithium
	DFT	Théorie de la Fonctionnelle de Densité
	MBPT	Théorie de Perturbation Many-Body
	Tol	Toluène
V	VT	Variable Temperature

Avant-propos

Ce travail se situe dans le contexte de l'analyse des organolithiens, qui a fait l'objet de nombreuses études expérimentales comme théoriques ces dernières années. Plus précisément, ce travail concerne l'étude de la structure en solution des organolithiens ainsi qu'un possible nouvel outil permettant de mieux caractériser ce type d'espèce.

Les organolithiens sont des espèces couramment utilisées en chimie organique en tant que bases fortes pour des réactions de déprotonations et/ou en tant que nucléophiles pour des réactions d'additions. Cette compétition dépend de nombreux facteurs, tels que la basicité des espèces utilisées, l'encombrement stérique des deux partenaires ou encore les conditions expérimentales de la réaction. Cette dépendance de la réactivité des organolithiens aux conditions réactionnelles a conduit à l'analyse de ces derniers, afin d'aboutir à une meilleure compréhension de ces systèmes. Ces études ont permis de constater la tendance de ces espèces à s'agréger en solution, influant grandement leurs réactivités. Dans le cadre de ces études, la spectroscopie RMN s'est révélée être une méthode de choix permettant l'accès à de nombreuses informations sur les interactions en solution, la structure tridimensionnelle, mais également les mécanismes mis en jeu au cours de ces réactions.

Les sulfoximines S-perfluoroalkylées représentent une classe particulière des espèces fluorées, présentant des structures et réactivités plus diversifiées que leurs analogues sulfones, dues au remplacement d'un oxygène par un azote avec de multiples fonctionnalisations. Ces espèces ont notamment permis l'accès à de nombreuses synthèses de molécules asymétriques ainsi que de ligands pour la catalyse asymétrique, issues du centre stéréogène apporté par le soufre. La fonctionnalisation du soufre par au moins une chaîne perfluoroalkyle a montré de nombreuses différences, tant dans la synthèse que dans les applications. Ces propriétés uniques ont amené de nombreuses études à diversifier le squelette des sulfoximines à partir de N-fonctionnalisation et ortho-lithiation. En 2016, le groupe du Dr Emmanuel Magnier a développé la première utilisation de NH S-trifluoromethylsulfoximine en tant que groupement ortho-directeur dans la fonctionnalisation de cycle aromatique directement lié à l'atome de soufre. Cette réaction a permis l'accès à de nombreuses sulfoximines ortho-fonctionnalisées, avec l'introduction d'halogènes, d'alcools et d'allyles mais nécessite cependant au moins 3 équivalents de *n*-BuLi pour atteindre une conversion complète. Afin de mieux comprendre l'action de la sulfoximine en tant que groupement ortho-directeur ainsi que la nécessité d'un excès de *n*-BuLi, une étude expérimentale par spectroscopie RMN couplée à une étude théorique par DFT a été entreprise pour l'identification et la caractérisation de la structure des espèces présentes en solution et susceptibles d'être à l'origine de cette réactivité.



Dans une première partie, à l'aide des outils de RMN et de chimie théorique, nous avons entrepris la détermination des espèces présentes en solution pour différentes conditions réactionnelles. Les résultats obtenus montrent une déprotonation de l'amine pour un équivalent de *n*-BuLi ajouté, l'amidure ainsi formé s'agrégeant sous forme de dimères et tétramères. Ces agrégats ont montré expérimentalement une très forte dépendance à la stéréochimie apportée par le centre soufré, les agrégats dimériques étant exclusivement énantio pure, et le tétramère exclusivement racémique. L'ajout d'au moins 2 équivalents supplémentaires de *n*-BuLi permet la formation de trois agrégats majoritaires, dépendant de la quantité de *n*-BuLi et d'alcoolate dans le milieu.

En spectroscopie RMN, l'état d'agrégation d'un composé organolithié est analysé par l'observation de la multiplicité du signal du noyau X et la mesure de la constante de couplage $^1J_{6,7\text{Li-X}}$ ($X = {}^{13}\text{C}$ ou ${}^{15}\text{N}$) existant entre l'atome de lithium et l'atome X qui lui est directement lié. Cependant, dans le cas d'amidures non marqués à l'azote 15, d'alcoolates, énoates, halogénures etc..., l'accès à la constante de couplage et la multiplicité du signal est impossible et une étude plus détaillée est nécessaire, ne permettant souvent pas de conclure avec exactitude sur la structure de ces composés. Pour ce type d'espèces, l'accès à la mesure de la constante de couplage $^2J_{7\text{Li-7Li}}$, existant entre deux atomes de lithiums inéquivalents, pourrait constituer un outil supplémentaire pour la caractérisation de la structure des organolithiens par RMN. Dans la seconde partie de ce manuscrit, une étude des différents facteurs influant sur cette constante a été réalisée. L'observation de la dynamique a révélé une dépendance linéaire de la valeur de la constante $^2J_{7\text{Li-7Li}}$ à la constante d'échange $k_{\text{Li-Li}}$, permettant l'extraction par extrapolation de la constante de couplage à l'échange nul. L'accès aux valeurs des constantes de couplage, affranchis de la dynamique, ont permis l'étude de l'influence de l'encombrement stérique, de la présence d'hétéroatomes, de l'hybridation du carbone ainsi que de la solvataion sur la valeur mesurée.

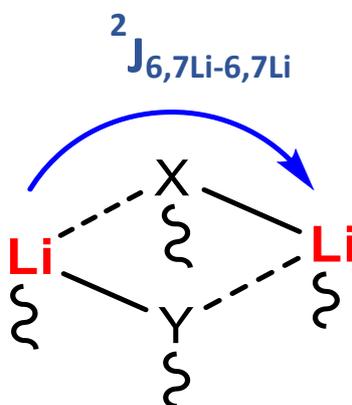


Table des matières

INTRODUCTION	1
A. LES ORGANOLITHIENS EN SYNTHÈSE	2
1. <i>Les alkylolithiens</i>	2
2. <i>Les amidures de lithiums</i>	4
3. <i>Les alcoolates de lithium</i>	6
B. LES ORGANOLITHIENS EN SOLUTION	7
1. <i>Agrégation des organolithiens</i>	9
2. <i>Dynamique de l'atome de lithium</i>	10
C. CARACTERISATION DE LA STRUCTURE DES ORGANOLITHIENS.....	13
1. <i>Caractérisation des organolithiens par RMN</i>	14
2. <i>Les expériences RMN à deux dimensions</i>	16
a) Principe général	16
b) Expériences RMN de couplage scalaire : 2D COSYr et INADEQUATE.....	16
c) Le couplage dipolaire homo et hétéronucléaire : Expériences 2D NOESY et HOESY	19
a) Mesure de distances inter-noyaux.....	21
b) Dynamique d'échange lithium-lithium : Expérience 2D EXSY	22
c) La RMN diffusionnelle	24
D. CHIMIE QUANTIQUE.....	29
1. <i>Principes généraux</i>	29
a) L'équation de Schrödinger	29
b) L'approximation de Born-Oppenheimer	30
c) L'approximation orbitale.....	30
2. <i>La méthode Hartree-Fock (HF) et post-HF</i>	31
3. <i>La théorie de la fonctionnelle de densité : DFT</i>	32
a) Les théorèmes d'Hohenberg-Kohn.....	32
b) La méthode de Kohn-Sham	32
c) L'approximation de la densité locale LDA	33
d) L'approximation des gradients généralisés GGA.....	33
4. <i>Méthodes de solvataion</i>	34
ETUDE STRUCTURALE PAR RMN MULTI-NOYAUX ET DFT DE LA SULFOXIMINE MONO ET DILITHIÉE	37
A. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	38
B. ÉTUDE STRUCTURALE DE LA SULFOXIMINE EN PRÉSENCE DE N-BULI	41
1. <i>Caractérisation structurale par RMN de la sulfoximine monolithiée</i>	42
2. <i>Étude structurale et conformationnelle par DFT</i>	48
C. ÉTUDE STRUCTURALE DE LA SULFOXIMINE EN PRÉSENCE D'UN EXCES DE N-BULI	52

1.	<i>Caractérisation structurale par RMN de la sulfoximine dilithiée</i>	52
a)	Etude structurale du 1 ^{er} agrégat formé.....	57
a)	Etude structurale du 2 nd agrégat formé	64
b)	Etude structurale du 3 ^{ème} agrégat formé	69
1.	<i>Etude structurale et conformationnelle par DFT</i>	76
D.	CONCLUSION.....	82
MESURE DE LA CONSTANTE DE COUPLAGE $^2J_{7Li-7Li}$ DANS DES AGREGATS D'ALKYLLITHIENS.....		83
A.	CONTEXTE DE L'ETUDE	84
1.	<i>La séquence « Constant-Time » COSY</i>	85
B.	MESURE DU COUPLAGE SCALAIRE $^2J_{7Li-7Li}$ DANS DES AGREGATS TETRAMERES D'ALKYLLITHIENS	88
1.	<i>Les effets de la dynamique d'échange sur le couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	88
2.	<i>Influence de l'encombrement stérique de la chaîne alkyle sur le couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	93
3.	<i>Influence de la solvation sur le couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	96
a)	Mélanges MeLi/EtLi (1 : 0.8) et MeLi/n-BuLi (1 : 1) dans l'éther (Et ₂ O-d ₁₀)	96
b)	Mélanges MeLi/EtLi et MeLi/n-BuLi dans le n-Bu ₂ O/Tol-d ₈ (80 : 20)	97
c)	Mesure du couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$ dans les agrégats MeLi/RLi (R=Et, n-Bu) dans le n-Bu ₂ O/Tol-d ₈	99
4.	<i>Influence de l'hybridation du carbone sur le couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	101
a)	Caractérisation du mélange MeLi/PhLi dans l'Et ₂ O-d ₁₀ et le n-Bu ₂ O/Tol-d ₈	101
b)	Mesure du couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$ du mélange MeLi/PhLi dans le Et ₂ O-d ₁₀ et le n-Bu ₂ O/Tol-d ₈	104
5.	<i>Influence de la présence d'hétéroatomes au sein du tétramère sur le couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	105
a)	Agrégats mixtes (RLi) ₃ (ROLi) ₁ (R = Et, n-Bu).....	106
b)	Agrégats mixtes (n-BuLi) ₃ (R ₁ R ₂ NLi) ₁	108
C.	RESULTATS PAR CHIMIE THEORIQUE	109
1.	<i>Calcul de la constante de couplage par Chimie Théorique</i>	110
2.	<i>Optimisation des géométries des agrégats tétramères</i>	112
3.	<i>Influence de l'encombrement stérique de la chaîne alkyle sur la constante de couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i> 114	
4.	<i>Influence de la solvation sur la constante de couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$</i>	116
D.	CONCLUSION.....	119
CONCLUSION GENERALE		121
BIBLIOGRAPHIE		124
EXPERIMENTAL PART		134
ANNEXE.....		141

CHAPITRE 1

Introduction

La famille des organolithiens est probablement la plus utilisée en chimie organique. Cette famille a été introduite par Schlenk et Holtz¹ en 1917 par la synthèse du méthyllithium, de l'éthyllithium et du phényllithium basée sur l'échange métal-métal entre le lithium métal et des composés mercurés. Cette banque d'alkyllithiens fut étoffée par Schlenk² en 1928 par la réaction du fluorène avec l'éthyllithium, marquant ainsi la première substitution d'un hydrogène sous l'action d'un alkyllithien. L'intérêt synthétique des organolithiens ne fut cependant révélé que plus tard avec notamment les travaux de Wittig sur la synthèse de cycles halogénés et lithiés^{3,4}.

Les travaux de Ziegler et Colonius⁵, sur la préparation des réactifs organolithiens, a permis l'utilisation d'alkyl halogéné pour la préparation des alkyllithiens, permettant ainsi de s'affranchir de l'utilisation des composés mercurés. Après évaporation du solvant de la solution filtrée, le composé organolithié cristallise et peut donc être purifié par une succession de recristallisation. Malheureusement, peu d'organolithiens possèdent la solubilité voulue dans un solvant apolaire ainsi qu'un point de fusion supérieur à la température ambiante. Les nombreux travaux de Seyferth⁶⁻⁹, utilisant un processus de transmétallation, ont permis l'accès à de nombreux composés sous forme de solide pur.

Le terme d'organolithien comprend une vaste famille, s'étendant à tout squelette organique possédant un atome de lithium. On peut ainsi citer les alkyllithiens (RLi), les amidures de lithiums (RR'NLi), les alcoolates de lithiums (ROLi) mais également les énolates de lithiums (RC=COLi). Les études réalisées dans ce mémoire ont essentiellement décrit des systèmes d'alkyllithiens, d'alcoolates de lithiums et amidures de lithiums. Ces composés présenteront ainsi une attention particulière au cours de cette introduction.

A. Les organolithiens en synthèse

1. Les alkyllithiens

Les alkyllithiens sont des composés primordiaux en chimie organique. Possédant un caractère très basique, ce type de composé peut réagir avec un substrat comportant des protons acides. Ces substrats peuvent être des amines conduisant ainsi à des amidures, un alcool permettant de former un alcoolate ou un dérivé aromatique. Cette réaction de lithiation permet ainsi d'étoffer la banque d'organolithiens permettant l'accès à de nombreux composés. Les alkyllithiens sont également de très bons nucléophiles utilisés pour la formation de liaisons Carbone-Carbone (Schéma 1).



Les alkyllithiens sont considérés comme la base de la chimie des organolithiens, étant à l'origine de bon nombre de composés lithiés. Les alkyllithiens les plus courants sont le MeLi^{1,10-13}, l'EtLi¹⁴⁻¹⁹, le *n*-BuLi^{11,20-24} et le *t*-BuLi^{11,19,25-28}. Ces composés sont généralement utilisés en tant que partenaires nucléophiles permettant de former des liaisons Carbone-Carbone. On peut notamment citer l'utilisation d'alkyllithiens sur des dérivés carbonylés, permettant l'accès à des alcools primaires ou secondaires²⁹⁻³³.

Les travaux de Buhler³⁴ ont permis de montrer l'importance de l'utilisation des alkyllithiens, notamment le *n*-Butyllithium et *t*-Butyllithium, dans la formation d'alcools à partir de cétones ainsi que la forte dépendance de la température sur les réactions secondaires, telles que la réduction et l'énolisation (Schéma 2). Ces résultats ont également mis en évidence le fort caractère nucléophile de ces espèces, donnant un alcool par addition nucléophile, par rapport au caractère basique conduisant à une énolisation. Ainsi pour chaque cétone utilisée, avec différentes variations de conditions et de partenaires alkyllithiens (*n*-BuLi ou *t*-BuLi), la formation de l'alcool, et donc l'attaque nucléophile, était privilégiée par rapport à la réaction de déprotonation.

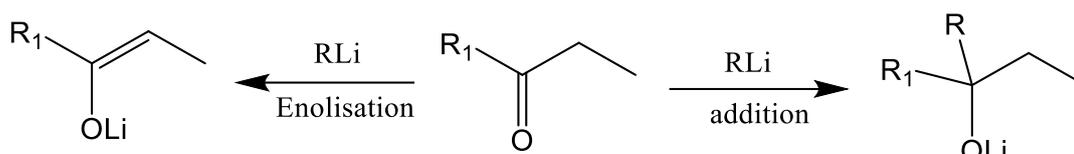


Schéma 2 : Réaction d'énolisation et d'addition d'un alkyllithien sur une cétone

Plus récemment, Wolters a utilisé des réactifs alkyllithiens dans des réactions nucléophiles permettant la fonctionnalisation de cétone à partir de benzamide³⁵. Cette approche a montré, en "one-pot", l'addition 1,2 d'alkyllithiens sur des benzamides, suivi d'une arylation alpha pallado-catalysée permettant l'accès aux cétones correspondantes. Cette méthode, étendue à de nombreux alkyllithiens primaires et secondaires, ne nécessite pas de base externe dû à la libération *in situ* d'un amidure de lithium (Schéma 3).

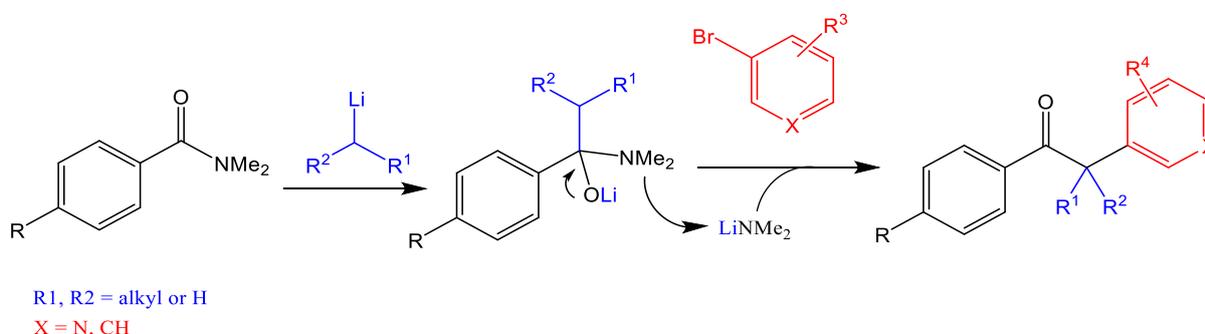


Schéma 3 : Réaction d'addition d'alkyllithien sur des benzamides suivi d'une réaction Pd-catalysée d'α-arylation

Les réactions de déprotonation-métallation, consistant en la substitution d'un hydrogène par un métal, sont des réactions fondamentales en chimie organique³⁶⁻³⁸. Ces réactions, faisant appel en majorité à des réactions acido-basiques, entrent en compétition directe avec le caractère nucléophile des agents de métallation. Dans une grande majorité de réactions, les caractères nucléophile et basique des espèces lithiées conduisent à des réactions secondaires, entraînant une diminution de l'efficacité et du rendement. Cette compétition a notamment conduit les chimistes organiciens à synthétiser de nouveaux organolithiens, présentant l'un ou l'autre des caractères, pouvant ainsi moduler leurs efficacités et leurs sélectivités. Parmi ces espèces, nous pouvons notamment citer les amidures de lithiums, composés phares des réactions de déprotonations sélectives.

2. Les amidures de lithiums

Les amidures de lithium sont des bases largement utilisées en synthèse organique, avec notamment le 2,2,6,6-tetraméthylpipéridinure de lithium (LTMP) ainsi que le diisopropylamidure de lithium (LDA) (Schéma 4). Les premiers travaux sur la préparation des amidures de lithiums ont été réalisés par Titherley³⁹, permettant l'accès au LiNH_2 par passage d'ammoniac sec sur une surface métallique constituée de lithium.

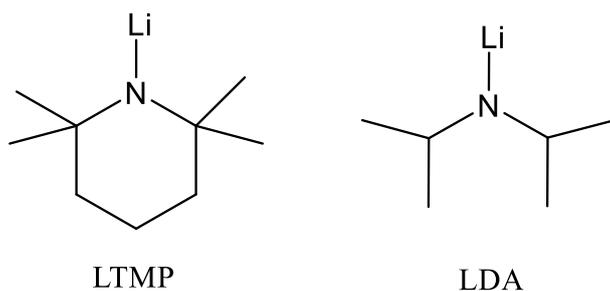


Schéma 4 : Structure de la LDA et LTMP

Les amidures de lithium sont des nucléophiles beaucoup plus faibles que leurs homologues carbonés et présentent également une basicité amoindrie. Néanmoins, leur caractère basique très fort en rapport à leur nucléophilie, en fait des composés de choix pour les réactions de métallations. Ils permettent ainsi l'accès à de très nombreux organolithiens, pouvant se réarranger par délocalisation de charge, tel que la formation d'énolates⁴⁰⁻⁴³. Hogeveen présente notamment dans des travaux l'utilisation d'un amidure de lithium pour la carboxylation énantiosélective de la 2,2,6-triméthylcyclohexanone⁴⁴. Cette méthode permet la synthèse d'ester énantiosélectif à partir d'un amidure, celui-ci pouvant être formé *in situ* par ajout de MeLi puis de l'amine correspondante sur un triméthylsilylénol éther (Schéma 5).

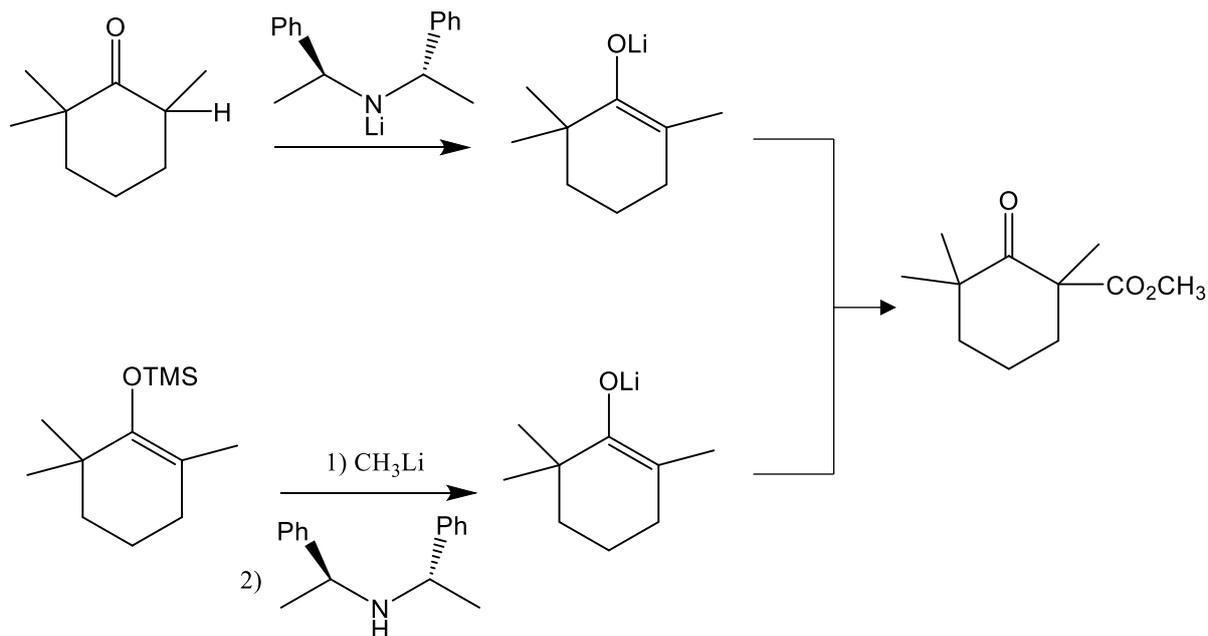


Schéma 5 : Synthèses d'esters énantiosélectifs par réaction d'amidure de lithium sur la cétone correspondante

Ce concept de fonctionnalisation énantiosélectif est crucial en chimie organique, notamment dans la chimie pharmaceutique. La synthèse asymétrique a ainsi permis le développement d'inducteurs de chiralité permettant de transposer une réaction en sa version énantiosélective. Parmi ces inducteurs de chiralité, les amidures de lithium sont couramment utilisés pour la déprotonation énantiosélective.

Une méthode courante en synthèse, permettant l'accès à des produits optiquement actifs, consiste en la déprotonation de cétones prochirales^{40,41,45-49}. Le groupe de Simpkins a permis d'utiliser des amidures de lithium chirales comme inducteurs permettant de discriminer les hydrogènes en α du carbonyle, conduisant à une réaction énantioselective⁴⁵ (Schéma 6). Il est notamment remarquable de noter que l'utilisation de deux amines chirales très proches, mais différenciées uniquement par la présence d'un groupement méthyle chiral, suffit à induire une déprotonation énantiosélective, montrant le fort pouvoir inducteur de ce type de composé.

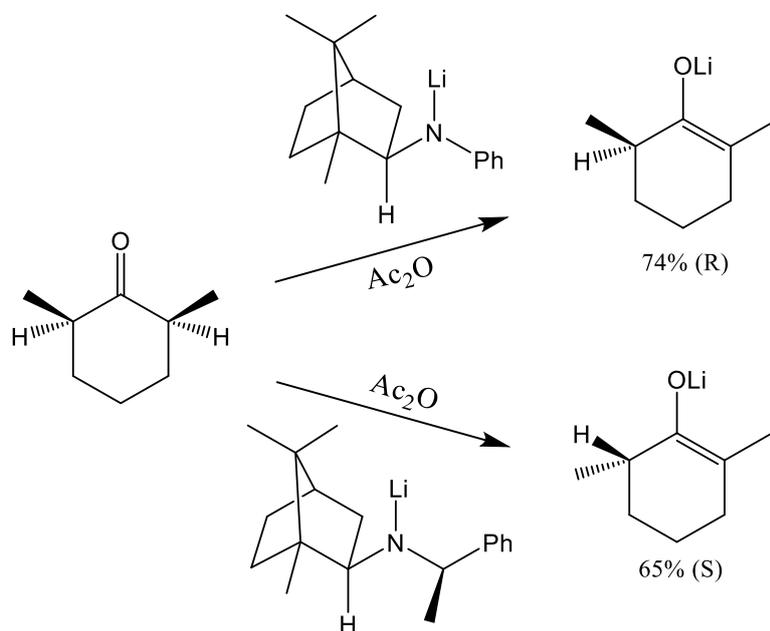


Schéma 6 : Réaction de déprotonation asymétrique utilisant deux amines chirales

L'ouverture d'époxyde en alcool allylique est également une utilisation majeure des amidures de lithium en chimie organique⁵⁰⁻⁵⁴. La déprotonation du proton *syn* par rapport à l'oxygène de l'époxyde, par action d'un amidure de lithium, a tout d'abord été initiée par les groupes de Duhamel^{55,56} et Whitesell⁵⁷, permettant de nouvelles méthodes de synthèses d'acides aminés α et l'accès à des alcools allyliques optiquement actifs (Schéma 7).

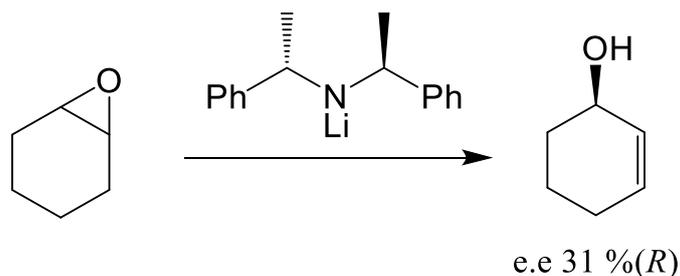


Schéma 7 : Déprotonation énantiosélective de l'oxyde de cyclohexène par un amidure chiral

Ces travaux pionniers ont ouvert la voie à la synthèse de nombreux amidures de lithiums chiraux, permettant l'obtention d'excès énantiomériques croissants. On peut notamment citer le travail d'Asami ayant utilisé des dérivés de proline comme copule chirale pour les réactions de déprotonations de composés *méso*-époxydes⁵⁸. Cette approche d'utilisation de dérivés d'acides aminés comme amidures chiraux a conduit à des excès énantiomériques bien plus importants mais également à un accès facilité à ce type de composé (Schéma 8).

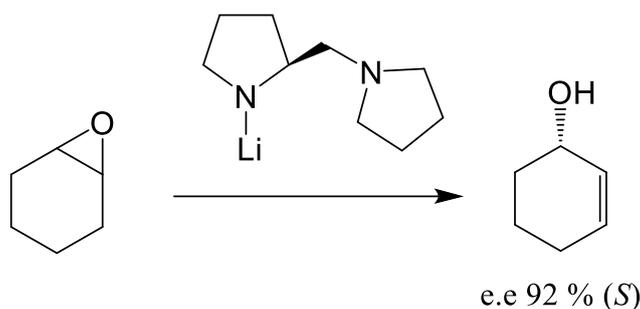


Schéma 8 : Déprotonation énantiosélective de l'oxyde de cyclohexène par un amidure chiral dérivée de la proline

3. Les alcoolates de lithium

Le premier travail sur les alcoolates de lithium a été réalisé par Chablay⁵⁹. Les alcoolates, par leurs fortes basicités et faibles nucléophilies, présentent des caractères très similaires aux amidures. Cependant, leurs utilisations diffèrent notamment par l'écart de basicité entre ces deux espèces ainsi que par l'accès plus contraignant à des alcoolates de lithium chiraux.

Les alcoolates de lithium ont été très utilisés depuis les années 1960 en tant que catalyseurs dans de nombreuses réactions de polymérisations⁶⁰⁻⁶³. Parmi ces différentes utilisations des alcoolates en polymérisation, on peut citer la polycondensation de dérivés d'acides aminés permettant l'obtention de polyamides. Le travail de Sanui et Ogata a permis d'étudier l'effet catalytique de nombreux alcoolates métalliques sur la polycondensation du N-(hydroxyéthyl)-β-alanine esters⁶⁴(Schéma 9). En effet, il a ainsi été montré que les alcoolates de lithium (ici le méthanolate de lithium) présentaient la meilleure activité catalytique pour cette polymérisation, supérieure au sodium, potassium et césium. De plus, cet effet catalytique était très fortement influencé par le solvant, le poids moléculaire le plus important étant obtenu dans le méthanol.

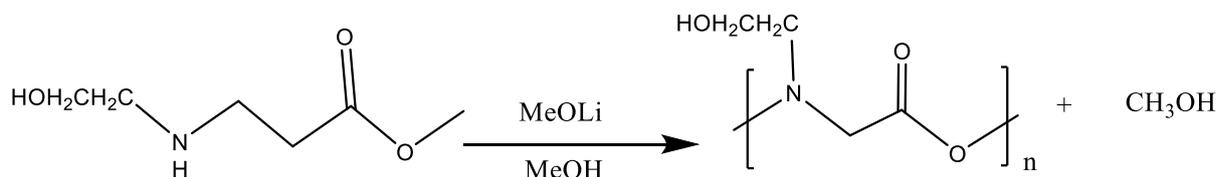


Schéma 9 : Réaction de polycondensation

Les alcoolates de lithium sont des nucléophiles beaucoup plus faibles que leurs homologues carbonés et présentent également une basicité amoindrie par rapport aux amidures⁶⁵⁻⁶⁷. Néanmoins, leur caractère basique fort en rapport à leur nucléophilie en fait des composés de choix pour les réactions de métallation. Ils permettent ainsi la lithiation de nombreux composés et font partie des bases couramment utilisées en chimie organique^{56,68-70}. De récentes études ont notamment montré l'utilisation des alcoolates de lithiums dans des réactions de substitutions énantiosélectives, les alcoolates jouant le rôle d'inducteurs de chiralité⁷¹⁻⁷⁴. Ces travaux ont également montré que l'utilisation d'alcoolates de lithium pour ce type de réactions permettait l'accès à des rendements énantiomériques équivalents voir meilleurs que leurs homologues azotées.

On peut citer l'étude du groupe de Venall⁷⁵ sur la synthèse de pyrrolidines substituées énantiosélectivement. Ce travail a permis la comparaison, pour ce type de réaction, entre des composés azotés tel que la spartéine, couramment utilisée en tant qu'inducteur chiral, et des alcoolates de lithiums chiraux. Les résultats ont montré que l'utilisation d'alcoolates en tant qu'inducteurs permettait d'accroître fortement le rendement énantiomérique, passant de 82% avec la spartéine à 97% avec le {(2S)-1-[(1-Méthyl-2-pyrrolidinyl)méthyl]-2-pyrrolidinyl}méthanolate de lithium (Schéma 10).

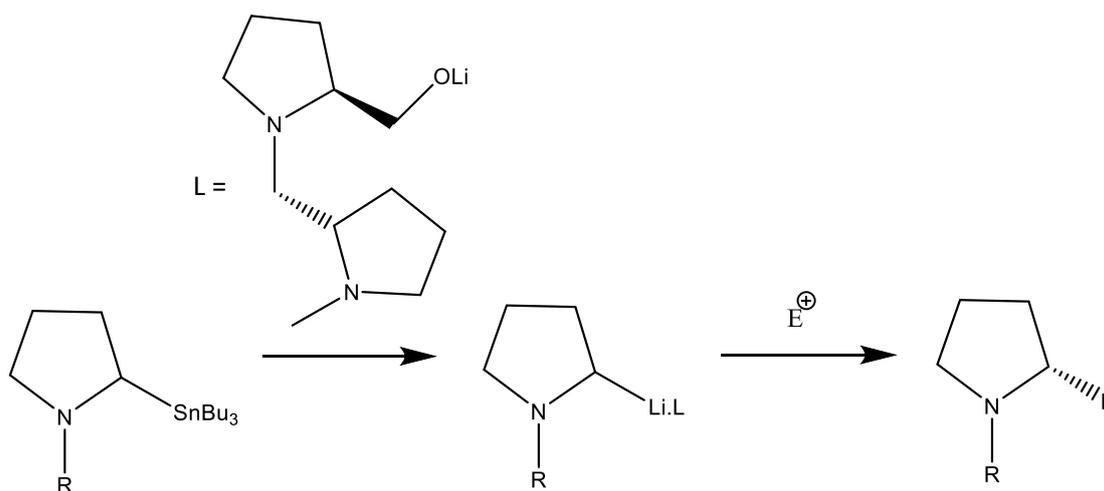


Schéma 10 : Synthèse de pyrrolidines substituées par un alcoolate de lithium chiral

B. Les organolithiens en solution

La réactivité des organolithiens est fortement impactée par le caractère basique et/ou nucléophile de l'espèce utilisée, conduisant à des réactions de déprotonations ou d'additions nucléophiles compétitives. Cependant, de nombreux facteurs permettent d'accroître fortement cette réactivité, tel que la formation *in situ* des organolithiens ou la présence d'halogénures de lithium afin d'amplifier la sélectivité de la réaction d'énolisation⁷⁶⁻⁸⁰.

De même, les résultats d'une étude, réalisée par Eleveld et Hogeveen en 1984, sur l'addition de *n*-BuLi sur le benzaldéhyde en présence d'un inducteur chiral⁸¹, ont montré une forte dépendance de la pureté optique à la température mais également au solvant utilisé (Schéma 11). Ainsi, les auteurs ont pu obtenir des conditions expérimentales maximales à basse température (-120°C) avec un excès

énantiomérique allant à 90%, diminuant à 83% lorsque la réaction est effectuée à -100°C. La dépendance de cet excès au solvant est encore plus importante, la pureté optique chutant à 18% lorsque cette réaction est réalisée dans le toluène (Tableau 1).

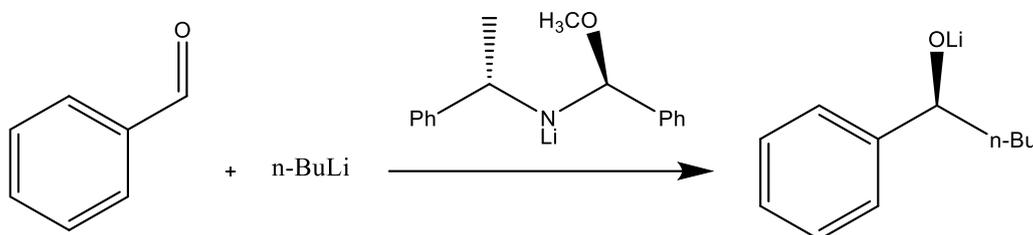


Schéma 11 : Addition du *n*-BuLi sur le benzaldéhyde en présence d'un inducteur chiral

Entrée	Solvant	Température	Excès enantio.
1	DMM	-100	83
2	DMM	-120	90
3	Toluène	-100	18

Tableau 1 : Excès énantiomériques obtenus pour différentes conditions réactionnelles⁸¹

La réactivité des organolithiens est également fortement influencée par la présence de composés lithiés ou non en solution. En effet, de nombreuses études ont pu mettre en évidence l'existence de superbases, définies par l'association de deux bases conduisant à une basicité supérieure à chaque entité prise séparément^{82,83}. Ainsi de nombreuses associations telles que RLi/ROLi ou encore RLi/ROM (M= Na, K, Cs et Rb) ont permis d'accroître fortement la réactivité des alkylolithiens ainsi que de modifier la régiosélectivité de certaines réactions. On peut notamment citer les travaux de Fort sur la lithiation de pyridines substituées⁸⁴, comparant la réactivité des amidures de lithiums à l'association *n*-BuLi/LiDMAE dans l'hexane. Cette étude a permis de montrer une substitution régiospécifique ainsi qu'une meilleure réactivité par l'utilisation de l'association *n*-BuLi/LiDMAE.

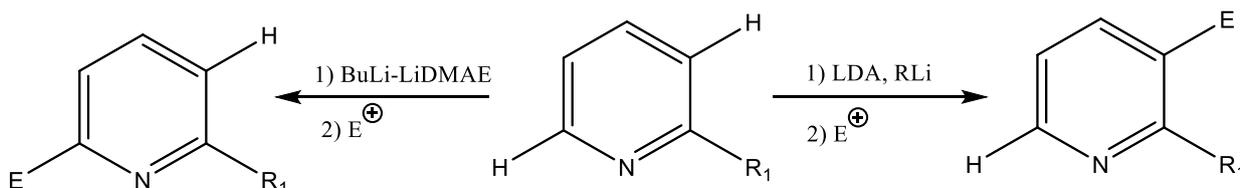


Schéma 12 : Régiospécificité des différentes conditions réactionnelles sur une pyridine

Cette forte dépendance de la réactivité des organolithiens aux conditions réactionnelles a amené bon nombre de travaux sur l'étude structurale et mécanistique des organolithiens en solution afin de mieux comprendre et prévoir leurs réactivités. Ces travaux ont permis de définir les organolithiens comme des espèces dynamiques, agrégées en solution à des degrés variables ayant une forte interaction avec le solvant.

1. Agrégation des organolithiens

En solution, les composés organolithiés existent sous la forme d'agrégats ou de polymères⁸⁵. Ces agrégats en équilibre, différent par leur structure électronique, leur degré de solvation ou encore leur état d'agrégation⁸⁶⁻⁹⁰. Les arrangements les plus observés sont les monomères, dimères, tétramères et hexamères (Figure 1). La formation des agrégats est fortement influencée par de nombreux facteurs, notamment l'encombrement stérique et donc la taille de la chaîne alkyle R^{86,91,92}. Le *n*-BuLi dans le THF forme, par exemple, un mélange de dimères et tétramères alors que le *t*-BuLi, ayant une chaîne alkyle présentant un encombrement stérique fort, forme uniquement un monomère.

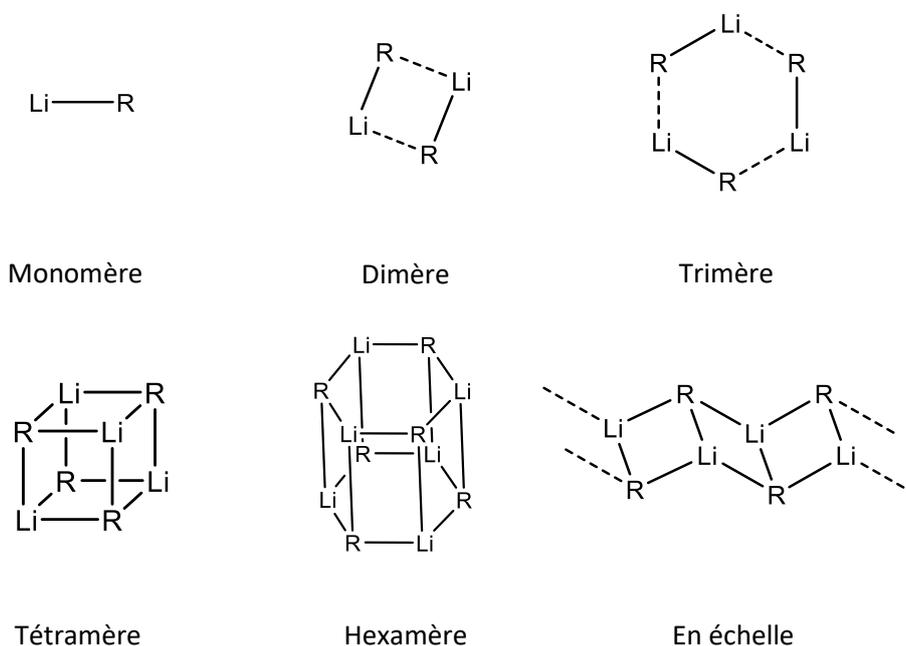


Figure 1 : Principaux états d'agrégation observés pour les organolithiens en solution

La coordination du solvant avec l'organolithien influe également sur l'état d'agrégation. La présence d'un solvant coordinant tel que le THF ou l'éther aura tendance à favoriser les agrégats de petites tailles, les solvants apolaires tel que le benzène ou le pentane conduisant à la formation d'agrégats plus volumineux^{93,94}. Le Phényllithium est constitué d'agrégats monomères et dimères dans le THF et d'agrégats dimères et tétramères dans l'éther⁹⁵. Le *n*-BuLi présente également des agrégats tétramères dans l'éther et hexamères dans le pentane. L'état d'agrégation observé présente également une forte dépendance envers la concentration de l'organolithien, une augmentation de cette dernière conduisant généralement à la formation d'agrégats volumineux. On peut notamment citer le *s*-BuLi présentant un mélange de monomères et dimères dans le THF à une concentration de 1.2M, tandis que les agrégats sont majoritairement monomères à une concentration de 0.2M^{92,96}.

De manière identique au solvant, la structure des organolithiens va également être fortement influencée par la présence de bases de Lewis additives, jouant le rôle de désagrégant. Parmi ces additifs, on peut citer la tetraméthyléthylènediamine (TMEDA)⁹⁷⁻¹⁰² ou encore l'hexaméthylphosphoramide (HMPA)¹⁰³⁻¹⁰⁶, couramment utilisées en synthèse afin d'accroître la réactivité des organolithiens. Cette augmentation significative de la réactivité provient notamment de la réactivité/cinétique plus importante des agrégats de petites tailles par rapport aux agrégats plus volumineux. Cependant, cette règle n'est pas générale et un accroissement de la réactivité est uniquement observé si le nouvel état d'agrégation présente une énergie d'activation réduite^{107,108}. On peut citer le travail de Collum sur la réaction entre le benzène et le *n*-BuLi dans l'hexane conduisant à la formation de phényllithium avec un rendement de 1%¹⁰⁹. L'ajout de TMEDA au cours de la réaction affecte significativement le rendement, avec un accroissement allant jusqu'à 92% (Schéma 13). Cette augmentation du rendement est permise par la forte affinité du TMEDA pour le lithium, conduisant à une désagrégation du *n*-BuLi et à une solvation par le TMEDA.

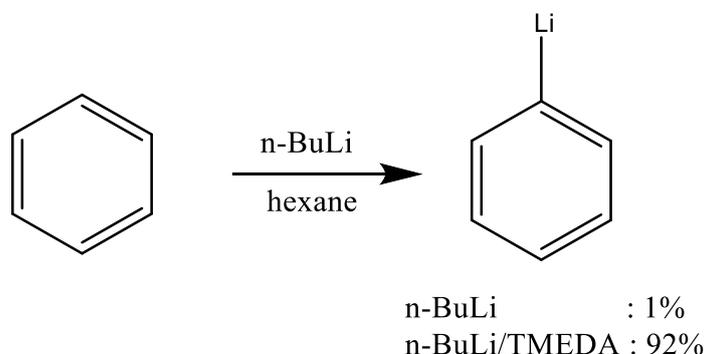


Schéma 13 : Réaction du *n*-BuLi dans l'hexane sur le benzène

2. Dynamique de l'atome de lithium

Les composés organolithiés sont bien connus pour être des espèces très dynamiques en solution. Les développements dans l'analyse de ces espèces ont permis d'étudier de nombreux processus dynamiques comme la solvation mais également les mécanismes d'échanges existant entre deux atomes de lithium^{110,111}. De nombreuses réactions, faisant intervenir des organolithiens, sont très rapides avec des barrières d'activations très faibles. Par conséquent, l'échange existant entre les atomes de lithiums ou avec le solvant est bien souvent plus lent que la formation ou la rupture de liaisons. Ces échanges entre atomes de lithium peuvent être séparés en deux types distincts : un premier correspondant à l'échange entre deux atomes de lithium provenant de deux agrégats différents (dit échange inter agrégat) et un second entre deux atomes de lithium provenant du même agrégat (dit échange intra agrégat)

La nature de l'échange entre atomes de lithium a été longuement étudiée¹¹² et différentes voies mécanistiques ont ainsi pu être proposées. La première voie a été proposée par Brown lors de l'étude de l'échange existant entre différents alkylolithiens¹¹³. L'observation de la cinétique de dissociation du *t*-BuLi a permis aux auteurs de déterminer un mécanisme permettant de passer du tétramère au dimère, puis à une recombinaison du dimère afin de former le tétramère (Schéma 14). Ce mécanisme a depuis lors été observé dans plusieurs études¹¹⁴⁻¹¹⁶.

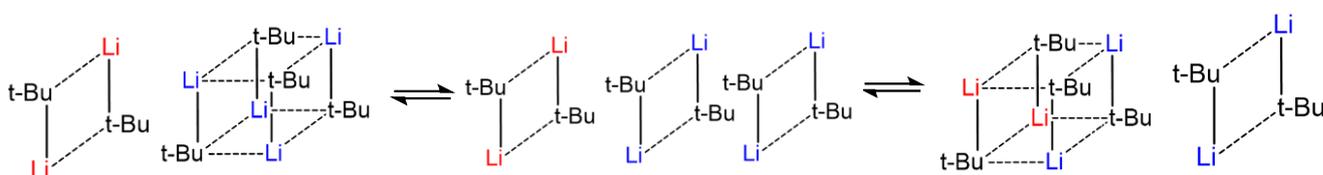


Schéma 14: Mécanisme dissociatif du *t*-BuLi dans le cyclopentane

Un second mécanisme d'échange inter agrégat a également été mis en évidence lors des travaux de Seebach sur l'analyse de la dépendance des composés organolithiés à la température et à la concentration¹¹⁷. Au cours de ce travail, un mécanisme associatif est proposé consistant en la combinaison d'un dimère avec une face du tétramère, formant un hexamère intermédiaire, puis à sa rupture conduisant à un nouveau couple dimère-tétramère (Schéma 15).

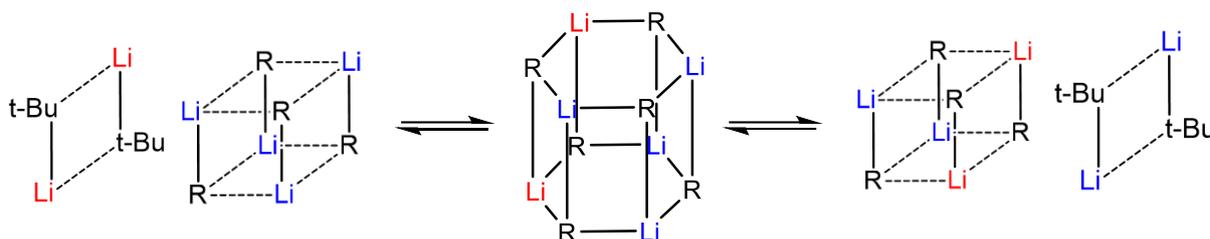


Schéma 15 : Mécanisme associatif d'un échange inter agrégat

Le second type d'échange entre atomes de lithium (échange intra agrégat) est beaucoup plus difficile à observer par RMN, nécessitant une différenciation des atomes de lithium, soit une dissymétrie au sein de l'agrégat. Cette différenciation est généralement observée lors de mélanges d'organolithiens, par la formation d'agrégats mixtes. Les différents travaux sur les échanges intra agrégats ont permis la proposition de 3 mécanismes distincts (Schéma 16) : le premier consiste en une dissociation du tétramère en dimères puis d'une recombinaison, soit un mécanisme très similaire au mécanisme dissociatif des échanges inter agrégats (voie 1)^{114,118} ; le second consiste en une rotation concertée des groupements constituant l'agrégat (voie 2)¹¹⁹ ; le troisième est un réarrangement en cycle à 8 à partir d'un tétramère (voie 3)¹²⁰.

Ce

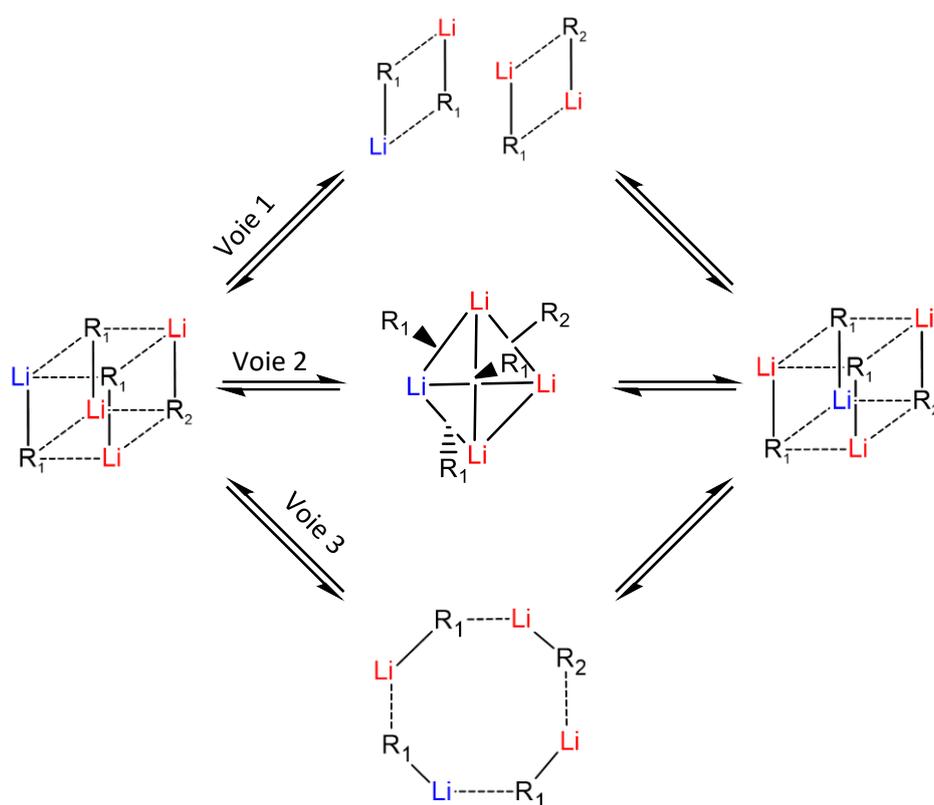


Schéma 16 : Mécanismes d'échanges intra agrégat

mécanisme a notamment été mis en évidence au cours de l'étude d'un agrégat formé par l'association d'un amidure de lithium avec du *n*-Butyllithium¹²¹. L'observation de la dynamique de cet agrégat tétramère a permis de proposer un mécanisme d'échange similaire à la voie 1, mais différent par une dissociation incomplète du tétramère et une rotation de la liaison restante entre les deux dimères (Schéma 17).

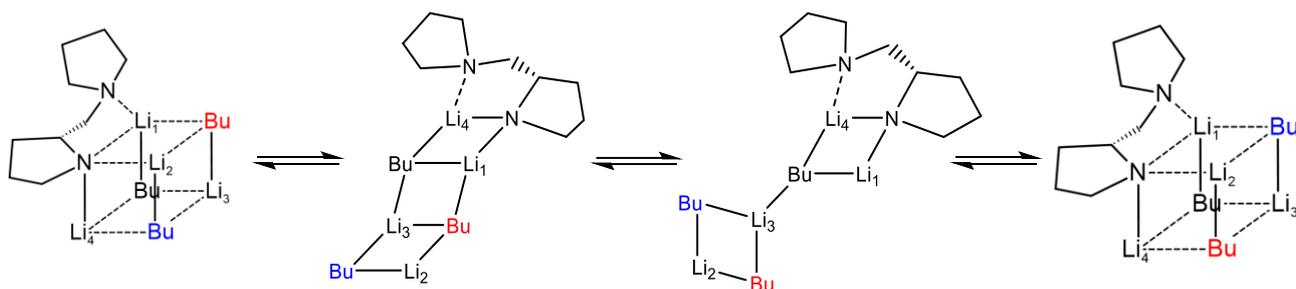


Schéma 17 : Agrégat mixte amidure de lithium/*n*-BuLi : Mécanisme d'échange intra agrégat

Plus récemment, une étude réalisée par le Dr. Hamdoun sur un mélange entre le *n*-BuLi et son alcoolate correspondant, le *n*-BuOLi, a mis en évidence l'existence d'un mécanisme d'échange intra agrégat entre les espèces formées, une rotation concertée des groupements alkyles et alcoolates, soit un mécanisme suivant la voie 2 (Schéma 18)^{89,122}.

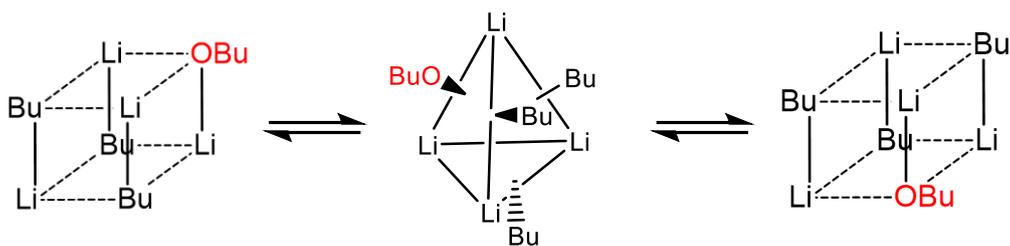


Schéma 18 : Mécanisme d'échange intra agrégat de l'espèce $(n\text{-BuLi})_3(n\text{-BuOLi})_1$

Ainsi, la forte dépendance de la réactivité des organolithiens à la structure en solution a amené de nombreuses études structurales sur ces derniers afin de mieux comprendre et prédire leurs réactivités.

C. Caractérisation de la structure des organolithiens

De nombreuses études structurales par diffraction aux rayons X permettent, encore aujourd'hui, de déterminer la structure des organolithiens à partir de cristaux¹²³⁻¹²⁶. La première structure obtenue par diffraction aux rayons X remonte à l'étude de l'éthyllithium en 1963^{14,127}, permettant l'observation d'un tétramère et de remonter également à des distances et angles de liaisons. Un an plus tard, un travail réalisé par Weiss sur une poudre de méthyllithium a permis de révéler une structure tétramérique¹²⁸. Bien que tétramériques, ces deux structures étaient différentes notamment par une distorsion de la structure pour le tétramère de l'éthyllithium, résultant d'un encombrement stérique plus important. Malgré une haute performance, cette méthode d'analyse souffre de nombreux inconvénients. En effet, l'analyse solide des organolithiens ne permet pas de rendre compte de toutes les interactions en solution qui, comme vu précédemment, participent grandement à la compréhension de la réactivité de ces espèces. De plus, l'obtention de cristaux purs d'organolithiens est très compliquée due à leur forte réactivité et sensibilité. Enfin, l'analyse de cristaux d'organolithiens ne permet pas d'étudier les intermédiaires formés au cours de la réaction, limitant grandement la détermination des espèces réactives^{129,130}.

D'autres méthodes physiques ont également permis de déterminer ou prévoir l'état d'agrégation d'espèces lithiées. Parmi ces méthodes, nous pouvons citer l'ébullioscopie¹³¹⁻¹³³, basée sur l'augmentation du point d'ébullition d'un solvant par l'ajout d'une espèce non volatile. Cette méthode est cependant particulièrement sensible aux traces d'impuretés, d'eau ou encore d'oxygène. Ces inconvénients sont partiellement évités lors de l'utilisation de la cryoscopie¹³⁴⁻¹³⁷, basée sur le point de fusion du solvant. Néanmoins, cette technique reste très limitée par le choix du solvant et ces méthodes ne permettent pas d'obtenir un état d'agrégation précis de l'espèce étudiée.

L'ensemble de ces inconvénients ainsi que les avancées récentes ont permis à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) de devenir la technique la plus utilisée pour la détermination de structures d'organolithiens en solution⁶⁶. Outre les avancées dans le domaine, la RMN permet de répondre à bon nombre de complications observées pour les méthodes précédentes telles que l'obtention de cristaux et les interactions en solution. La RMN permet notamment l'étude des

organolithiens dans des conditions plus proches du milieu réactionnel, avec de nombreux solvants disponibles ainsi qu'une température et une concentration variables.

Depuis les premiers travaux initiés par Brown⁶⁷ et Wehrli⁶⁸, la spectroscopie RMN a subi de nombreux développements tant dans les séquences d'impulsions que dans l'appareillage, permettant des études structurales et dynamiques des composés organolithiens⁶⁹. En présence d'agrégats dynamiques, il est possible de suivre, par RMN, la cinétique de réaction des agrégats indépendamment. Nous pouvons citer le travail de McGarrity²⁰ qui a permis de montrer, dans la réaction du *n*-butyllithium avec le benzaldéhyde, une réactivité accrue d'un facteur 10 du *n*-BuLi dans sa forme dimérique par rapport au tétramère. Plus récemment, le groupe de Reich a mis en évidence un accroissement d'un facteur $3,2 \times 10^8$ de la réactivité du dimère du *n*-BuLi sur le tétramère au cours d'une réaction avec un dérivé acétylène¹³⁸(Schéma 19).

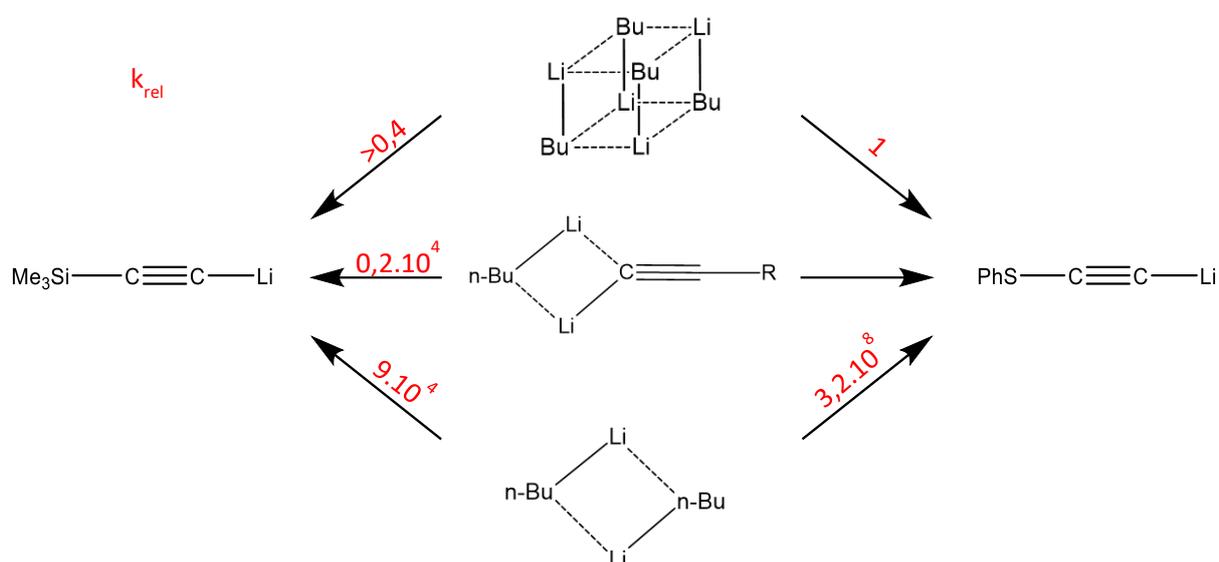


Schéma 19 : Cinétiques relatives de réaction des agrégats *n*-BuLi avec des acétylènes

1. Caractérisation des organolithiens par RMN

Les études structurales par RMN des composés organolithiés se basent principalement sur l'observation du noyau lithium. Cet atome possède deux isotopes actifs magnétiquement, le lithium 6 (⁶Li, présentant un spin $I = 1$ et un moment quadripolaire $Q = -8,0 \times 10^{-28} \text{ cm}^2$) et le lithium 7 (⁷Li, présentant un spin $I = 3/2$ et un moment quadripolaire $Q = -4,5 \times 10^{-26} \text{ cm}^2$)¹³⁹. L'isotope ⁷Li étant le plus abondant naturellement (92,7% d'abondance), il est l'objet des premières études réalisées par RMN sur les organolithiens. Nous pouvons citer les travaux de Baker^{140,141} qui ont permis de démontrer que les structures tétramériques en phase solide pour le MeLi et le complexe MeLi/LiI étaient conservés en solution dans le THF. Ces travaux ont également rapporté la première observation du couplage scalaire existant entre le carbone et le lithium 7 dans ce type de structure.

Cependant, la relaxation quadripolaire, très efficace dans le cas du lithium 7 dû à un moment quadripolaire important, est à l'origine de signaux larges et mal résolus rendant l'apport de cet isotope, dans l'analyse des composés organolithiens, très limité. Cet aspect est également amplifié par la dynamique d'échange des atomes de lithium^{117,142-144}. En effet, même à basse température, les atomes de lithium subissent une dynamique d'échange ayant tendance à moyenniser les observables RMN et être à l'origine d'une coalescence des signaux sur le spectre.

Ce n'est qu'à partir de 1979 et les travaux de Fraenkel sur la RMN du lithium 6 que la caractérisation structurale des organolithiens par RMN a connu un réel essor^{112,117,118,145}. En effet, au cours de ces études, l'utilisation d'un marquage au lithium 6 a permis de rendre compte de la supériorité de cet isotope par rapport au lithium 7. Le lithium 6 présente un moment quadripolaire faible, lui donnant un comportement de relaxation proche d'un noyau de spin ½. Le spectre du lithium 6 présente en général de signaux fins et bien résolus malgré une gamme de déplacement chimique restreinte (3 à 4 ppm). Cette résolution permet une observation aisée des couplages scalaires, et ce bien que les couplages entre le lithium 6 et un autre noyau soit réduit d'un facteur 2,6 par rapport au lithium 7⁷⁷.

L'observation du couplage entre le lithium et l'atome directement lié est le principal fondement de l'analyse des organolithiens par RMN. Des relations empiriques, décrites lors des travaux de Bauer, Winchester, et Schleyer⁹⁶, pour la constante de couplage lithium-carbone et Koizumi et Kikuchi pour le couplage lithium-azote^{146,147} permettent de relier la valeur de la constante de couplage au nombre d'atomes (¹³C ou ¹⁵N) directement liés au noyau lithium. La mesure de la constante de couplage sur le spectre à une dimension du noyau X (et dans le spectre lithium pour les espèces marquées) rend possible la détermination du nombre de lithium voisins n et de remonter ainsi à l'état d'agrégation.

$${}^1J({}^6\text{Li}, {}^{13}\text{C}) = \frac{17 \pm 2}{n} \text{ Hz}$$

$${}^1J({}^6\text{Li}, {}^{15}\text{N}) = \frac{7 \pm 1}{n} \text{ Hz}$$

De même, les isotopes du lithium, du fait de leur nombre quantique de spin, vont induire une multiplicité au signal de l'atome directement lié à l'atome de lithium. Cette multiplicité du signal, dépendant à la fois du spin mais également du nombre d'atomes de lithium voisins, permet de remonter à l'état d'agrégation de l'espèce étudiée.

$$\text{multiplicité} = 2nI + 1$$

Avec n le nombre de noyaux voisins équivalents et I le nombre quantique de spin.

Cependant, due à la faible abondance isotopique du ⁶Li (7.3%), ¹³C (1.1%) et ¹⁵N (0.36%), le couplage existant entre le ⁶Li et le ¹³C ou ¹⁵N doit être extrait via l'observation des satellites des signaux sur le spectre lithium, rendant cette approche difficile en abondance naturelle. Dans ces conditions, le marquage au lithium 6 des composés est devenu une pratique courante dans l'analyse RMN des organolithiens, permettant un accès aisé à la multiplicité du signal et à la constante de couplage^{118,148-150}. Dans le cas où le simple marquage au ⁶Li n'est pas suffisant pour accéder sans ambiguïtés à l'état d'agrégation, un double marquage au ⁶Li et au ¹³C ou ¹⁵N est parfois nécessaire, permettant une sensibilité accrue et un accès à la multiplicité ainsi qu'aux constantes de couplage^{30,151-155}.

L'accès à l'état d'agrégation à partir du couplage, existant entre l'atome de lithium et l'atome qui lui est directement lié, est un outil très important dans la méthodologie d'étude structurale des organolithiens. L'enregistrement de spectre RMN à une dimension ¹H, ¹³C, ⁶Li et ¹⁵N peuvent ainsi

permettre de déterminer ces constantes et ainsi d'accéder aux informations structurales de l'espèce étudiée. Néanmoins, une espèce organolithiée en solution est rarement caractérisée uniquement par un seul état d'agrégation mais par un mélange dynamique d'agrégats différents. Ces mélanges conduisent bien souvent à des spectres à une dimension complexes, avec une superposition des signaux ne permettant pas l'accès aux informations structurales cruciales à l'étude. Pour ce type de mélange, des analyses basées sur des expériences avec une dimension supplémentaire d'observation sont nécessaires.

2. Les expériences RMN à deux dimensions

a) Principe général

Dans le cas de l'étude des organolithiens par RMN à une dimension, une des principales limitations est la faible résolution spectrale. Pour pallier cette limitation, l'utilisation d'expérience présentant une dimension supplémentaire est indispensable. Mise en application par Ernst¹⁵⁶ à partir d'une idée de Jeener, ces expériences reposent sur l'incrémentation d'un délai dans une séquence d'impulsion (Figure 2). Ce délai, appelé temps d'évolution, consiste en une précession libre du signal suivi par une étape de détection. Les séquences RMN à deux dimensions sont composées de 4 périodes principales : la préparation, l'évolution, le mélange puis la détection. A partir de ce principe relativement simple, le signal RMN détecté est fonction de deux échelles de temps (période d'évolution et de détection) et une double transformée de Fourier des signaux acquis permet l'obtention d'une carte RMN à deux dimensions.

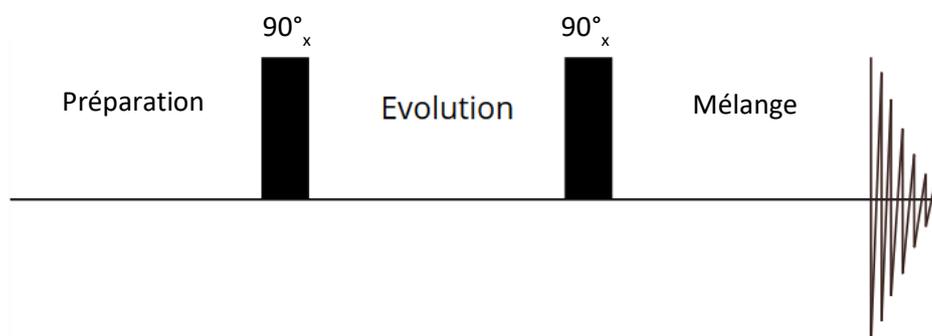


Figure 2 : Séquence d'impulsion d'une expérience RMN à deux dimensions

b) Expériences RMN de couplage scalaire : 2D COSYr et INADEQUATE

Dans le cas des composés organolithiens, Bauer, Winchester et Schleyer⁹⁶ ont montré, en 1987, que la multiplicité du carbone *ipso* et la constante de couplage $^1J_{^{13}\text{C}-^6\text{Li}}$ sont directement liées à l'état d'agrégation des alkyllithiens en solution. Cependant, l'accès à ce paramètre présente deux inconvénients: i) il y a besoin du fastidieux (et parfois impossible) marquage isotopique du réactif au ^6Li ; ii) il ne s'applique qu'aux composés dans lesquels le lithium est directement relié à un atome de carbone (à savoir les alkyl- ou aryllithium), excluant des classes de réactifs extrêmement importantes

tels que les énolates de lithium, les halogénures de lithium ou des amidures de lithium, dans lesquels la multiplicité du noyau X et la constante de couplage ${}^6\text{Li-X}$ sont inaccessibles.

Dans le cas des agrégats mixtes, l'observation du couplage existant entre deux atomes de lithium inéquivalents ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ traduit leur appartenance à un même agrégat. Cependant, de manière générale, la constante de couplage apparente ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ est trop faible (de l'ordre de 0.2-0.3 Hz) pour être observée sur le spectre à une dimension, nécessitant l'utilisation de méthode indirecte basée sur la RMN 2D.

La séquence d'impulsion COSY L_r , décrite par Günther¹⁵⁷, permet la mise en évidence du couplage existant entre 2 atomes de lithium inéquivalents. Cette séquence d'impulsion permet de détecter des pics de corrélations dus à de faibles couplages scalaires et donc difficilement observables par une expérience COSY classique. Dans cette séquence, l'introduction d'un délai fixe Δ , d'une valeur optimale $\Delta = 1/{}^nJ$, de part et d'autre de l'impulsion dite de mélange, permet d'assurer un maximum de transfert de cohérence ainsi que la formation d'écho de cohérence au cours de l'expérience, indépendamment du nombre d'incrément t_1 (points de données)¹⁵⁸. Les domaines d'évolution et de détection peuvent également être positionnés de manière optimale en fonction de la constante de couplage d'intérêt, afin d'éviter d'allonger le temps d'expérience ou la taille de la matrice¹⁵⁹ (Figure 3).

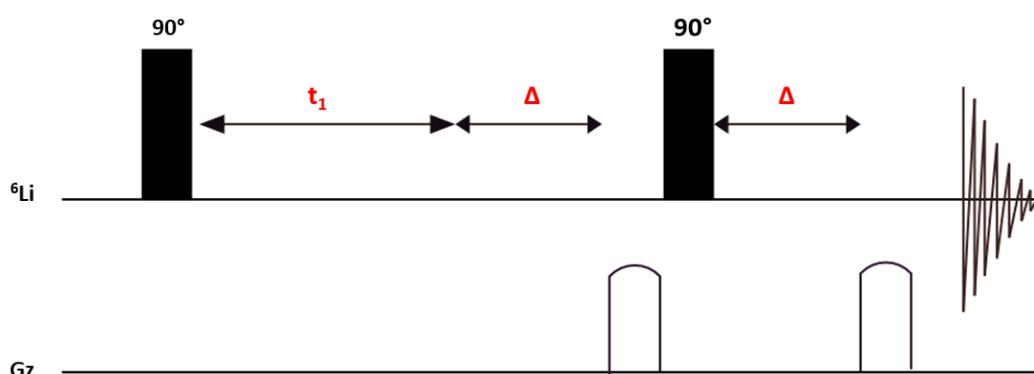


Figure 3 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D COSYL r

Néanmoins, cette expérience nécessite un temps d'acquisition relativement long et ne permet pas de déterminer la valeur de la constante de couplage. De même, elle reste limitée par la relaxation transversale T_2 . En effet, il est nécessaire d'optimiser le délai Δ ainsi que la position de la seconde impulsion à 90° en fonction de la constante nJ d'intérêt et du temps de relaxation T_2 .

Dans le cas d'un système relativement simple à deux signaux lithium, l'expérience 1D ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE (Incredible Natural Abundance Double QUantum Transfer Experiment) présente de nombreux avantages tel qu'un temps d'expérience court mais également une meilleure sensibilité et la possibilité de mesurer la constante de couplage directement sur le spectre 1D¹⁶⁰⁻¹⁶². En effet, les signaux lithium couplés se présentent sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE sous la forme de doublets en antiphase avec un écart de $2J$ (Figure 5). Pour un noyau de spin $I = 1/2$, cette cohérence en anti-phase est obtenu lorsque la période $\Delta = 1/4J$, tandis que la disposition en antiphase pour les noyaux de spins $I = 1$ s'effectue pour une période optimale de $1/8J$.

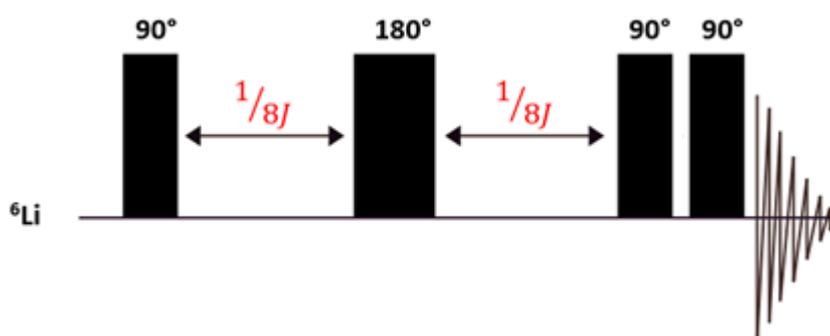


Figure 5 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 1D ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE

Dans sa version à deux dimensions, la séquence INADEQUATE est une des expériences les plus puissantes en RMN lorsqu'elle peut être utilisée^{162,163}. La principale complication lors de la corrélation de spins à faibles abondances (diluée ou rare) est due aux interférences causées par les résonances parentes dominantes, qui ne permettent pas d'obtenir des données sur les connectivités. L'expérience 2D INADEQUATE est basée sur un filtre double-quanta afin de supprimer ces résonances. Le spectre de corrélation bi-dimensionnel est généré par une évolution des cohérences double-quanta pendant la période d'évolution t_1 , suivi d'une conversion en magnétisation simple-quanta pour l'observation. La génération de cohérences double-quanta requiert une disposition en antiphase des vecteurs de couplages, ce qui est réalisé au cours d'une période optimale $\Delta = 1/8J$ (Figure 4).

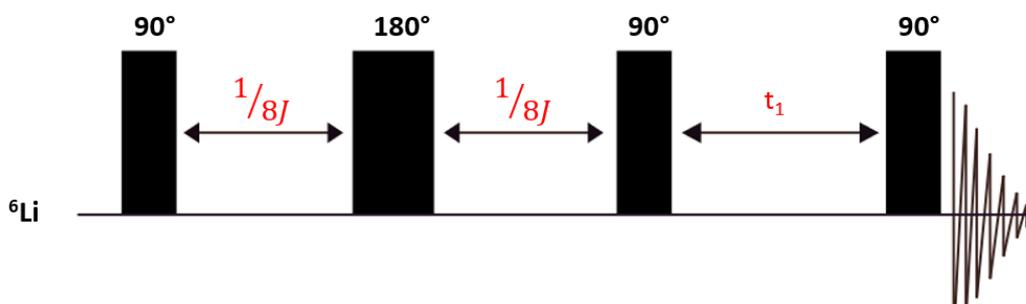


Figure 4 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE

Tout d'abord développée afin de faciliter la mise en évidence du couplage homonucléaire ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{13}\text{C}$, Günther, Eppers et Fox¹⁶² ont étendu son utilisation à la RMN du lithium 6 avec différents avantages, notamment la possibilité d'enrichissement des composées en ${}^6\text{Li}$ contournant la limitation due à la faible sensibilité, mais également le caractère en antiphase de l'INADEQUATE facilitant la détection de couplage dont la valeur est inférieure à la largeur de raie des signaux. De plus, l'absence de pics diagonaux permet une meilleure détection des signaux de corrélation, le filtre double-quanta éliminant les signaux singlets issus des espèces avec des noyaux ${}^6\text{Li}$ isochrones.

Au cours de cette étude¹⁶², la séquence 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE a ainsi été appliquée à des systèmes complexes, constitué d'un mélange du composé (1) et (2), afin de permettre l'élimination des signaux non corrélés (magnétisation simple quanta) (Figure 6).

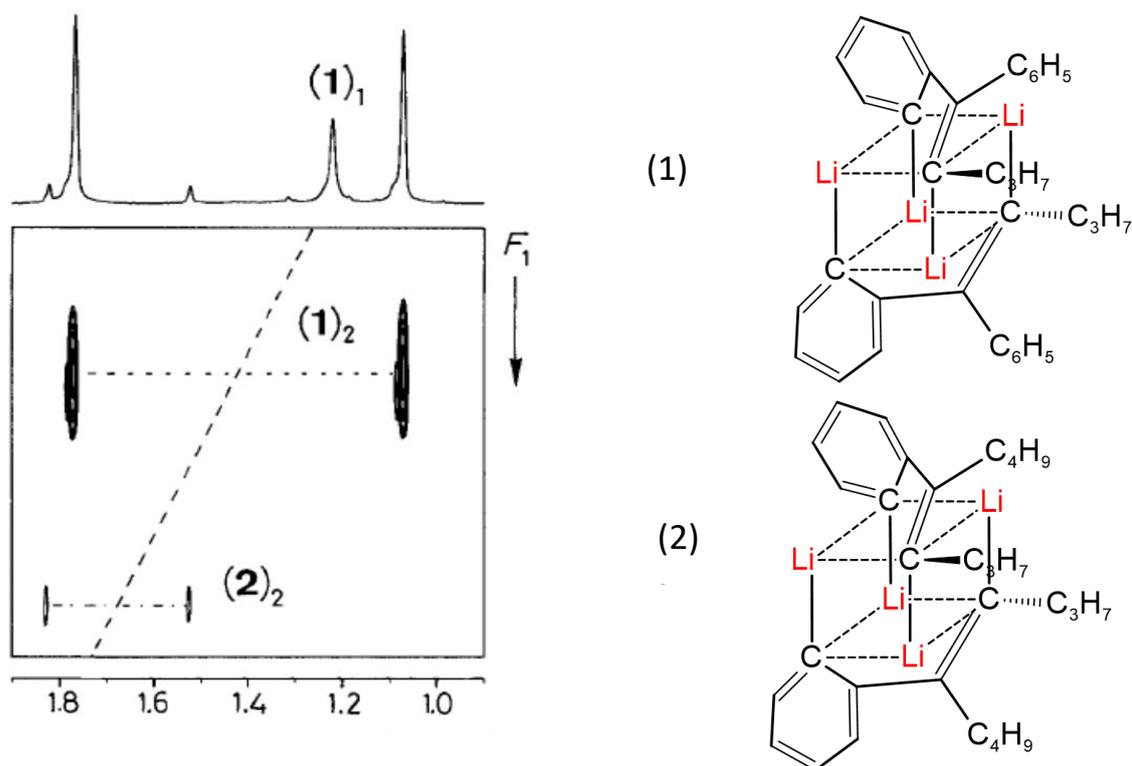
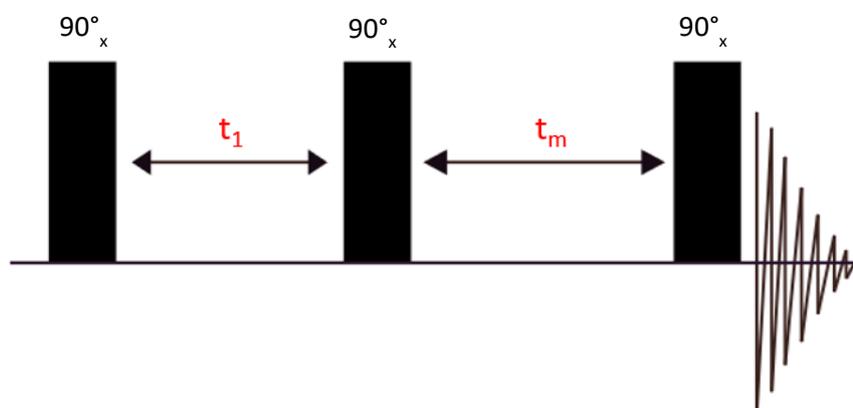


Figure 6 : Spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ INADEQUATE des composés 1 et 2 (extrait des travaux de Eppers)^{16z}

c) *Le couplage dipolaire homo et heteronucéaire : Expériences 2D NOESY et HOESY*

(1) *Expérience RMN 2D NOESY*

L'expérience RMN 2D NOESY est une expérience basée sur la relaxation dipolaire croisée s'opérant au cours du temps de mélange par échange de magnétisation entre noyaux proches ($d < 5 \text{ \AA}$).



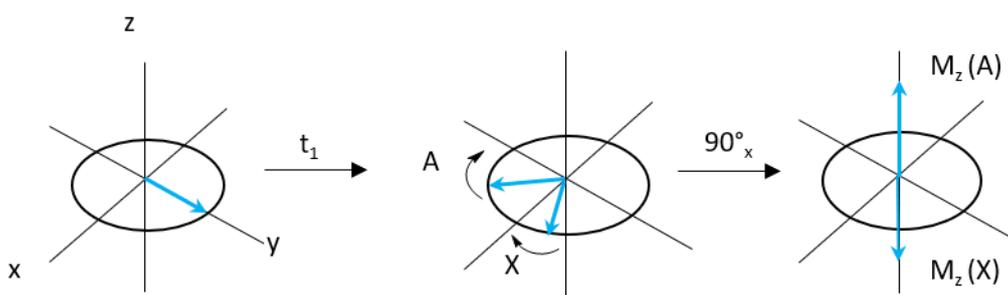


Figure 7 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D NOESY et évolution des spins au cours des différentes périodes de la séquence

L'expérience RMN 2D NOESY peut facilement être expliquée au travers de la séquence d'impulsions. Une première impulsion à 90° suivant l'axe x conduit à une magnétisation transversale développée durant le temps d'évolution t_1 . Après ce temps d'évolution, chaque signal présente une phase différente en accord avec sa fréquence de Larmor. La seconde impulsion à 90° suivant l'axe x conduit à une magnétisation longitudinale pouvant être de signe positif ou négatif en fonction de l'orientation du vecteur. Au cours du temps de mélange t_m , un transfert de magnétisation analogue à la relaxation spin-réseau est induit entre noyaux proches (Figure 7).

(2) Expérience RMN 2D HOESY

L'addition d'un second canal de fréquence à la séquence 2D NOESY permet d'obtenir une version à 2 noyaux connue sous le nom de HOESY. Tout d'abord développée et appliquée pour les noyaux ^1H et ^{13}C ¹⁶⁴, son application majeure réside dans le champ des organolithiens avec les noyaux ^1H et ^6Li ¹⁶⁵. La séquence d'impulsion commence avec une impulsion 90°_x sur le canal proton suivi par le temps d'évolution. Une impulsion à 180°_x intervient sur le canal X (X = ^6Li dans le cas des organolithiens) au milieu de la période d'évolution permettant une refocalisation des signaux. La seconde impulsion à $90^\circ_x(^1\text{H})$ conduit à une magnétisation du proton suivant l'axe z, suivie d'une relaxation croisée entre les protons et les noyaux de lithium durant le temps de mélange t_m (Figure 8). De manière générale, la valeur du temps de mélange optimale est de l'ordre de $2T_1(^1\text{H})$ ¹⁶⁶.

L'expérience RMN 2D HOESY est particulièrement efficace dans le cas du noyau lithium 6, où la relaxation est principalement due à des interactions dipolaires entre le proton et le lithium. De plus, les couplages scalaires existant entre le proton et le lithium 6 sont très faibles, inférieur à 1Hz, permettant de s'affranchir de l'impulsion à 180° .

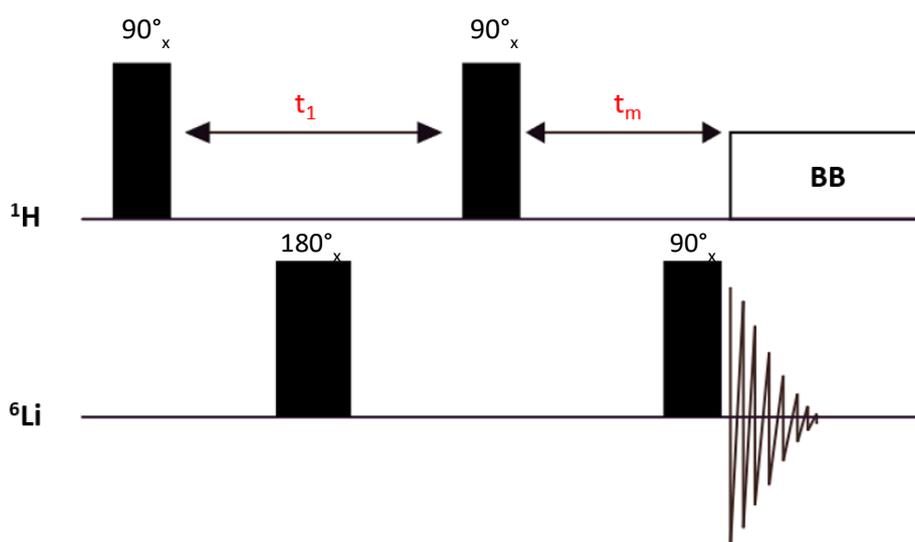


Figure 8 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D ^1H - ^6Li HOESY

a) *Mesure de distances inter-noyaux*

Les expériences RMN 2D NOESY et HOESY ont fortement facilité les études structurales des organolithiens, permettant un accès aux distances entre noyaux^{111,148,149,167-171}. En effet, pour deux noyaux i et j , le volume du pics de corrélations NOE est directement lié à la distance r_{ij} par la relation suivante^{172,173} :

$$NOE_{ij} = C r_{ij}^{-6} \tau_c$$

Avec

$$C = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{h^2 \gamma^4}{10} \left(\frac{6\tau_c}{1 + 4\omega^2 \tau_c^2} - \tau_c\right)$$

Le terme τ_c représente le temps de corrélation rotationnel et μ_0 , γ et ω sont des constantes pour une expérience donnée. Ainsi, si on suppose que τ_c est comparable pour chaque paire de spin $I_n J$, alors k est supposé constant et identique pour chaque paire de spin au sein d'une expérience. Lorsque le temps de mélange t_m est fixe, le ratio des volumes de corrélations d'une paire de signaux NOE peut être supposée proportionnelle au rapport des distances internucléaire, indépendamment du temps de mélange.

$$\frac{NOE_{i1j}}{NOE_{i2j}} = \frac{r_{i1j}^{-6}}{r_{i2j}^{-6}}$$

Ainsi, si les suppositions faites précédemment sont valides, l'obtention du volume des pics de corrélations NOE permet de déterminer les distances internucléaires à partir d'une distance connue. Afin de minimiser les erreurs, une courbe "build-up" est utilisée représentant l'intensité des pics de corrélations normalisés en fonction du temps de mélange (Figure 9). Cette courbe permet de

déterminer la gamme de temps de mélange permettant une indépendance du ratio au temps de mélange.

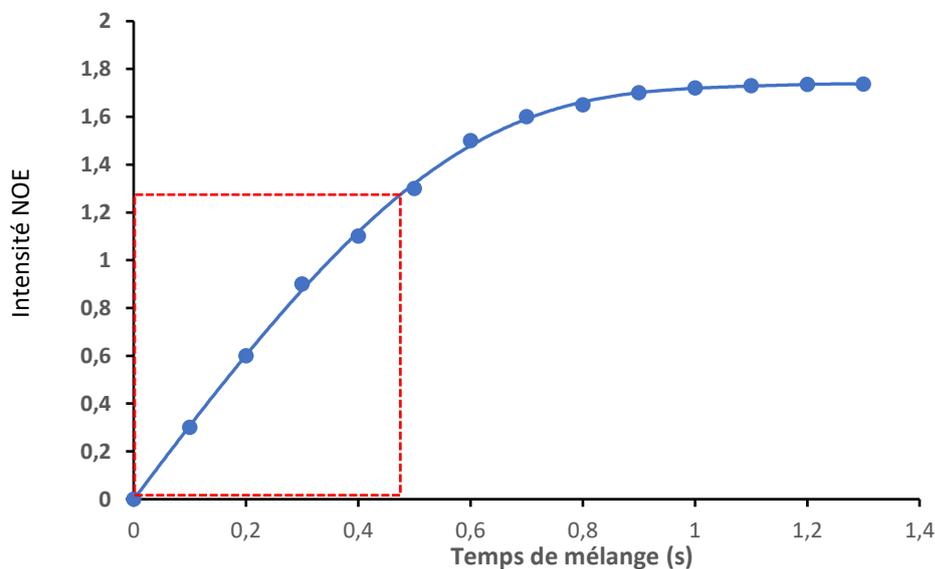


Figure 9 : Courbe de "build-up"

b) *Dynamique d'échange lithium-lithium : Expérience 2D EXSY*

Une des grandes problématiques dans l'étude structurale des composés organolithiés est la dynamique d'échange très importante des espèces en solution. En effet, il est courant d'observer des phénomènes d'échanges entre atomes de lithium même à des températures très basses, conduisant à une perte ou à une moyenne des informations mesurées. Les atomes de lithium peuvent ainsi s'échanger entre deux agrégats différents (échange inter-agrégat) ou au sein d'un même agrégat (échange intra-agrégat). A très basse température, l'échange inter-agrégat devient très lent à l'échelle de temps de la mesure RMN et peut souvent être négligé alors que l'échange intra-agrégat reste présent.

La mise en évidence de l'échange par RMN se fait à l'aide de l'expérience de température variable 1D (VT) ou 2D EXSY. La séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D EXSY est identique à celle de l'expérience NOESY^{174,175}. Dans le cas du lithium, la relaxation croisée, responsable des effets Overhauser homonucléaire, est très faible et seuls les phénomènes d'échanges sont alors observés sur la carte RMN 2D EXSY. A très basse température, seul l'échange intra-agrégat est visible et l'observation d'un échange entre deux atomes de lithium permet de les associer au sein d'un même agrégat (Figure 10).

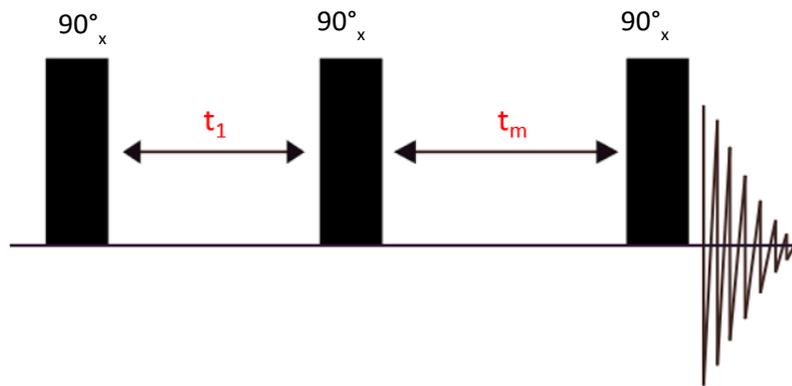


Figure 10 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY

Certaines limitations sont cependant associées à cette expérience. En effet, le temps de mélange doit rester idéalement inférieur au temps de relaxation T_1 tandis que le temps d'évolution est limité par la relaxation T_2 .

Les intensités des taches de corrélations observées sur la carte EXSY permettent de remonter aux vitesses d'échange. En effet, si on considère un système à deux spins i et j en échange, les volumes des pics d'échange et des pics diagonaux peuvent s'exprimer en fonction du temps de mélange t_m selon les équations (1) et (2) :

$$(1) V_{ij}(t_m) = \frac{M_j^0}{4} \cdot e^{-\frac{t_m}{T_1}} \cdot (1 - e^{-2 \cdot k \cdot t_m}) \quad (2) V_{jj}(t_m) = \frac{M_j^0}{4} \cdot e^{-\frac{t_m}{T_1}} \cdot (1 + e^{-2 \cdot k \cdot t_m})$$

Où M_j^0 correspond à l'intensité des pics diagonaux à un temps de mélange $t_m=0$ s. Le rapport des volumes des pics diagonaux et de corrélation permet de s'affranchir de ce moment magnétique à l'équilibre ainsi que du temps de relaxation T_1 . La constante d'échange s'exprime alors comme la pente de la droite reliant le rapport des intensités des pics en fonction du temps de mélange t_m :

$$(3) \coth^{-1} \left(\frac{V_{jj}}{V_{ij}} \right) = k_{ij} \times t_m$$

En théorie, un temps de mélange bien choisi permet de déterminer la constante d'échange existant entre deux spins i et j . En pratique, afin d'obtenir une mesure précise de la vitesse d'échange, une série d'expériences est réalisée avec différents temps de mélange. Une droite suivant l'équation 3, représentant l'intensité des pics de corrélations normalisés à ceux de la diagonale en fonction du temps de mélange, est ensuite tracée afin de déterminer la constante d'échange k_{ij} .

c) La RMN diffusionnelle

La connaissance de l'état d'agrégation des organolithiens est essentielle afin de mieux comprendre et prédire leurs réactivités. De manière générale, l'état d'agrégation est déterminé par la mesure de la constante de couplage ainsi que de la multiplicité du signal entre l'atome de lithium et l'atome qui lui est directement lié. Néanmoins, dans le cas des organolithiens, l'accès à ces informations est bien souvent impossible dus à une faible abondance isotopique (^{15}N pour les amidures) ou à des noyaux très difficilement observables par RMN (les alcoolates ou énoates). De plus, certains systèmes complexes tels que les mélanges d'alcoolates de lithium/alkyllithiens présentent des signaux superposés rendant difficile l'accès à ces informations. Dans ces conditions, des expériences basées sur la diffusion moléculaire des espèces sont alors nécessaires. Ces expériences de diffusion permettent de différencier les espèces en solution suivant leurs coefficients de diffusion, dépendants de la taille et de la forme des molécules.

(1) Introduction à la diffusion

En solution, les molécules sont animées par des déplacements translationnels connus sous le nom de mouvements Browniens, ou plus simplement diffusion. Cette diffusion, en contraste avec les mouvements rotationnels, dépend de nombreux paramètres physiques tels que la température, le solvant, la viscosité, la taille et la forme de la molécule étudiée. Ce mouvement aléatoire est le mécanisme basique par lequel les molécules sont distribuées dans l'espace et joue un rôle fondamental dans toutes les réactions chimiques, les espèces réactives nécessitant de se rencontrer avant que toutes réactions ne puissent s'opérer. Dans un système isotropique, sans gradient de concentration ou de température, le mouvement moyen d'une molécule dans les trois dimensions est nul. Cependant, son carré moyen est différent de zéro et correspond à :

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt$$

La loi de Stokes, décrivant l'action d'une force sur une sphère de petite taille R , permet de relier la force exercée dans un milieu continu à sa viscosité η et à la vitesse V :

$$F = 6\pi\eta RV \quad (1)$$

L'équation de Stokes-Einstein permet de décrire la diffusion à une température donnée T , et démontre notamment que le coefficient de diffusion D est inversement proportionnel à la force de friction exercée sur la molécule :

$$D = \frac{kT}{f} \quad (2)$$

F peut être ainsi déterminé par la loi de Stokes tel que $f = 6\pi\eta r_s$, permettant de combiner les équations 1 et 2 afin de décrire l'équation bien connue de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_s}$$

Où k est la constante de Boltzmann, T la température, η la viscosité du solvant et r_s le rayon hydrodynamique de la molécule étudiée. Typiquement, les coefficients de diffusion dans un liquide à température ambiante vont de 10^{-9} m²/s dans le cas de petites molécules à 10^{-12} m²/s pour des polymères.

(2) Méthodes de mesure de la diffusion par RMN

Dans un travail pionnier, Hahn décrit l'influence de l'amplitude de l'écho sur le mouvement brownien¹⁷⁶. La magnétisation, initialement parallèle au champ externe, subit une impulsion à 90° selon l'axe x , basculant ainsi dans l'axe y . Au cours de la période suivant cette impulsion, un déphasage de spins est observé dû à des inhomogénéités du champ externe mais également à une relaxation T_2 différente. L'intérêt de l'expérience « Echo de spin » provient de la réversibilité du déphasage issue des inhomogénéités. A un temps τ après l'impulsion 90° selon l'axe x , une impulsion à 180° est appliquée le long de l'axe y , conduisant à une rotation de 180° des spins autour de l'axe y . Cette inversion des positions relatives va permettre, après un second temps τ , une refocalisation des spins suivant l'axe y , formant ainsi un écho (Figure 11).

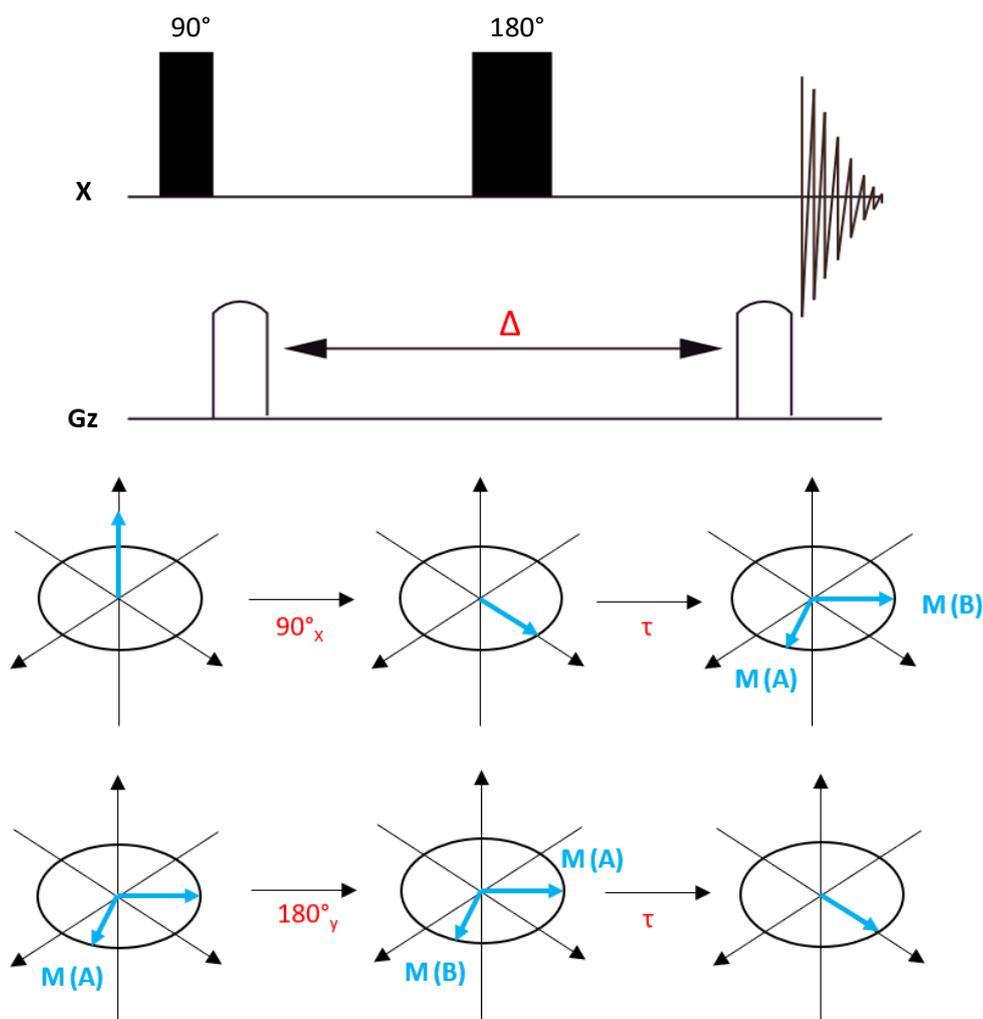


Figure 11 : Séquence d'impulsion de l'écho de spin et évolution des spins au cours des différentes périodes de la séquence

En 1965, Stejskal et Tanner mirent au point expérimentalement la méthode dite PFG-SE, pour Pulse Field Gradient Spin Echo, basée sur l'écho de Hahn¹⁷⁷. Cette méthode se base notamment sur un encodage spatial des molécules suivant leurs positions au sein du tube RMN. Cet encodage, obtenu à l'aide d'un gradient de champ pulsé, est réalisé au cours du déphasage. Un second gradient de champ pulsé, appliqué au cours de la refocalisation, permet de décoder la position de la molécule dans l'échantillon. Ces gradients produisent une précession différente des spins suivant leurs positions le long de l'axe z. Si les spins ne subissent pas de mouvement au cours de l'expérience, le second gradient conduit à une refocalisation complète des spins au cours de l'écho de spin. Un mouvement des spins au cours de l'expérience conduit à une refocalisation incomplète, résultant de la décroissance de l'intensité de l'écho de spin. Le signal ainsi mesuré est atténué en fonction du temps de diffusion Δ ainsi que des paramètres de gradient appliqué :

$$I = I_0 e^{-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})}$$

Où I_0 est l'intensité du signal non atténué, D le coefficient de diffusion, g la force du gradient, δ le délai de gradient, et Δ le temps de diffusion. En pratique, une mesure du coefficient de diffusion consiste en l'acquisition d'une série de spectre RMN avec une variation de l'intensité du gradient ou de la durée du gradient tandis que les autres paramètres restent constants. L'atténuation des signaux ne dépend alors que de la diffusion. La courbe présentant l'intensité de l'écho en fonction de l'amplitude du gradient g permet ainsi l'accès au coefficient de diffusion (Figure 12).

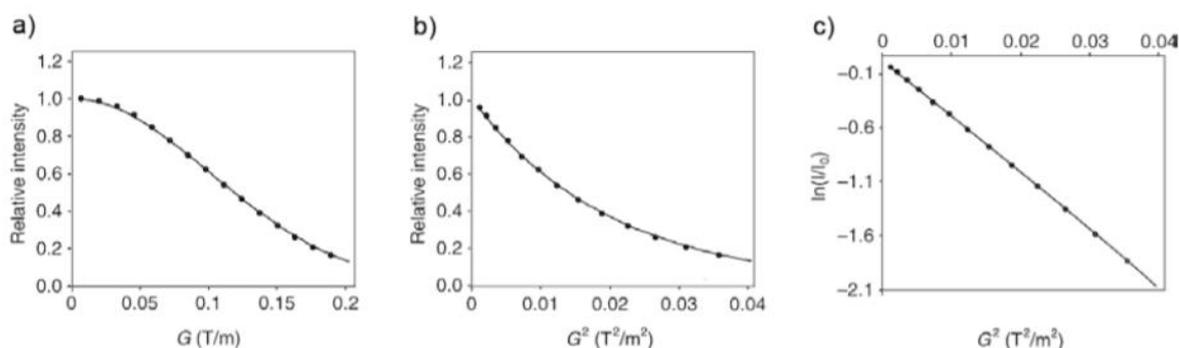


Figure 12 : Courbe de régression de l'intensité du signal (I) en fonction de l'amplitude du gradient (G) suivant différents fits a) Intensité en fonction de G ; b) Intensité en fonction de G^2 ; c) $\ln(I/I_0)$ en fonction de G^2 .

(3) La RMN diffusionnelle appliquée aux organolithiens

Dans les années 2000, le groupe de Williard a appliqué pour la première fois la RMN diffusionnelle sur une solution de n -BuLi dans le THF¹⁷⁸. Ce travail pionnier a notamment permis de révéler l'intérêt de cette méthode pour la différenciation d'agrégats organolithiés de différentes tailles. Ce groupe a également été le premier à mettre en œuvre et à appliquer cette méthode pour déterminer le poids moléculaire des agrégats d'organolithiens. En effet, à la suite de l'analyse de plusieurs structures RX d'agrégats d'organolithiens, ils ont constaté que ces composés avaient des densités similaires ($\sim 1,0$ g.cm⁻³) et possédaient généralement une forme sphérique. Sur la base de ces observations, les auteurs ont émis l'hypothèse que le volume des composés organolithiens est proportionnel à leurs poids

moléculaires et ont donc mis en relation, par une corrélation linéaire, le coefficient de diffusion avec le poids moléculaire du composé organolithié^{168,179-181}:

$$D = A \times M^a$$

Où D est le coefficient de diffusion, M le poids moléculaire de l'organolithien étudié, A et a des constantes pouvant être déterminées expérimentalement. L'utilisation du logarithme décimal pour chaque terme de cette équation permet de décrire une relation linéaire entre ces deux facteurs :

$$\text{Log } D = a \times \text{Log } M + \text{Log } A$$

Cette méthode reste cependant limitée notamment par la dépendance du coefficient de diffusion à des fluctuations de températures au cours de l'expérience, à la viscosité du milieu, la concentration etc... L'utilisation de références internes permet de s'affranchir de ces limitations, les références subissant les mêmes fluctuations que l'espèce étudiée^{122,169,182-184}. Les références internes, de masses molaires connues, sont utilisées pour l'établissement d'une droite de calibration, reliant le coefficient de diffusion des espèces en solution à leur poids moléculaire.

Le choix des références internes est dicté par plusieurs critères : ces espèces doivent présenter au moins un signal bien résolu, une solubilité à basse température dans le solvant d'étude, des poids moléculaires suffisamment variés ainsi qu'être inertes par rapport aux espèces étudiées. Parmi les références couramment utilisées pour l'étude des organolithiens, on peut citer le squalène, le triphénylbenzène, le solvant d'étude (THF, Et₂O, toluène ...) ou encore octadécène (Figure 13).

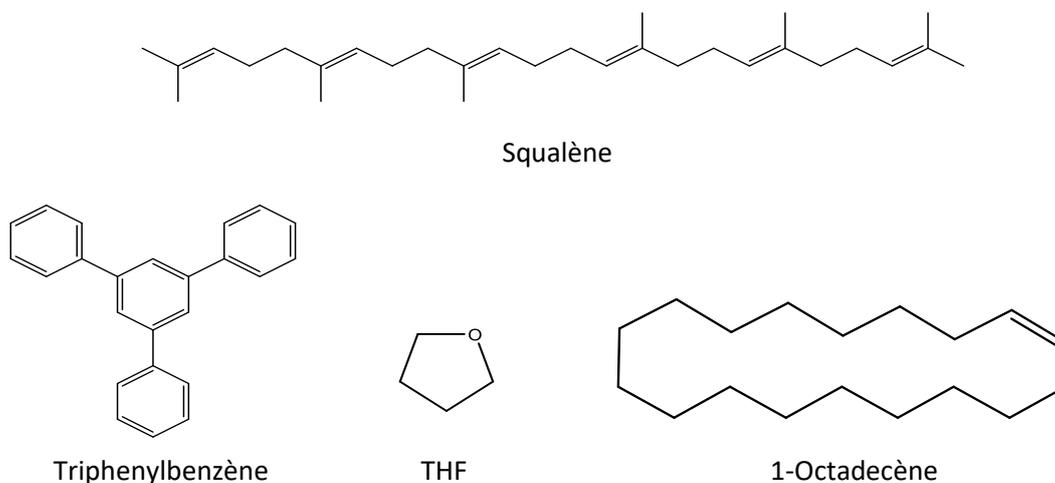


Figure 13 : références internes utilisées

L'utilisation de références internes a permis depuis de caractériser de nombreux agrégats, validant ainsi l'utilisation de la méthode dans l'étude structurale des organolithiens. On peut notamment citer l'étude d'un mélange de LiHMDS avec un additif désagrégant (HMPA) adoptant une structure dimérique disolvatée dans le toluène¹⁸⁵ ou encore de la LDA dans le THF révélant une agrégation en dimère¹⁷⁹. Néanmoins, cette méthode présente deux limitations majeures : la disponibilité de peu de références respectant les différents critères (généralement 3 ou 4) ainsi que leurs faibles distributions de poids moléculaires. De plus, l'utilisation de références internes ne permet d'estimer le poids moléculaire qu'à $\pm 30\%$. Cette marge d'erreur sur la détermination de la masse reste une des principales limitations de cette méthode.

Afin de s'affranchir de l'introduction de nouvelles espèces au sein de mélanges complexes, la méthode de la référence externe a été développée récemment par Stalke¹⁸⁶. Cette méthode se base sur une relation linéaire entre le logarithme des différents coefficients de diffusion, et ce indépendamment du gradient, de la force du champ, des changements de viscosité ou de température.

$$\text{Log } D_{x,\text{norm}} = \text{Log } D_{\text{ref,fix}} - \text{Log } D_{\text{ref}} + \text{Log } D_x$$

Où $\text{Log } D_{\text{ref,fix}}$ est la valeur fixe de la référence, $\text{Log } D_{\text{ref}}$ le coefficient de diffusion expérimental de la référence, $\text{Log } D_x$ le coefficient de diffusion du composé à analyser et $\text{Log } D_{x,\text{norm}}$ le coefficient de diffusion du composé x normalisé à la référence. En mesurant le coefficient de diffusion de 28 composés modèles dans des échantillons indépendants, une courbe de calibration présentant le $\text{Log } D_{x,\text{norm}}$ en fonction de $\text{Log } M$ décrit une relation linéaire entre ces deux facteurs, avec cependant une déviation pour les faibles et hautes masses molaires. L'étude de la forme de ces molécules a permis aux auteurs de séparer ces molécules en trois types distincts : les sphères compactes (CS), les sphères dissipées et ellipsoïdales (DSE) et les disques expansés (ED) (Figure 14). De manière générale, les petites molécules tel que les organolithiens diffusent suivant un type DSE. En utilisant le toluène comme référence interne, les auteurs ont déterminé l'état d'agrégation et de solvation d'organolithiens divers avec une déviation de masse maximale de 5%. De nombreux travaux ont depuis montré et validé l'efficacité de cette méthode dans l'étude des organolithiens par diffusion^{184,187,188}.

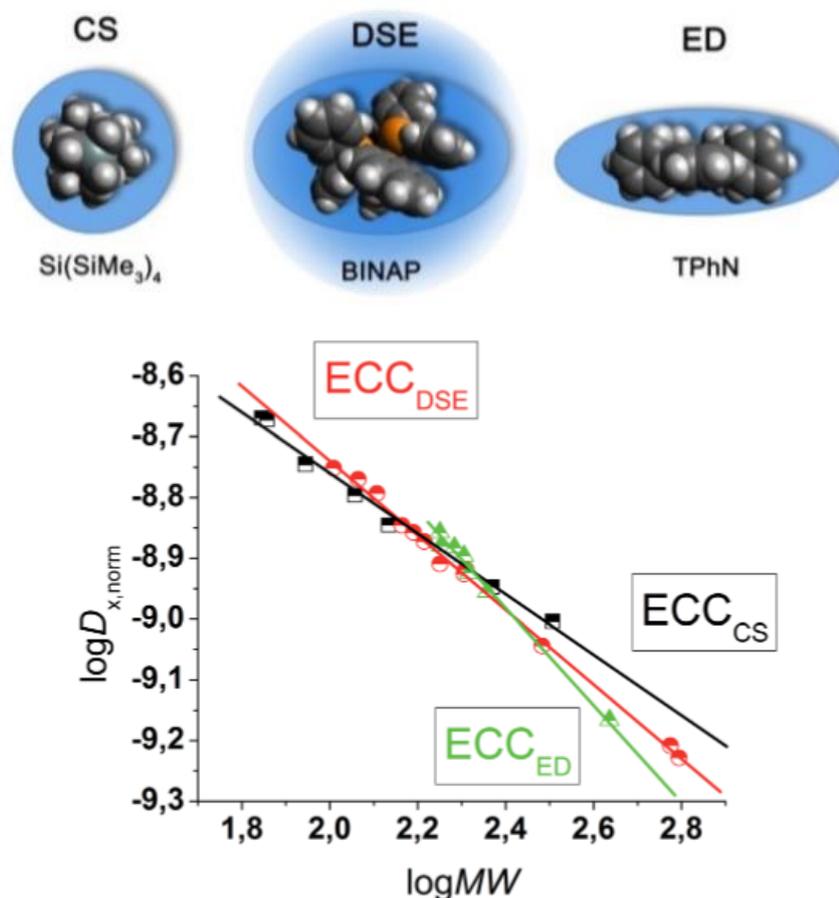


Figure 14 : Courbe de calibration des 28 composés modèles présentant le Log D en fonction du Log M dans le Tol-d₈

D. Chimie quantique

L'étude structurale des organolithiens ne se limite pas uniquement à l'observation expérimentale de ceux-ci, mais également à la prévision de leurs structures et caractères. La chimie quantique est un outil couramment utilisé dans la confirmation des structures déterminées expérimentalement, la visualisation des modèles proposés ainsi que l'étude d'intermédiaires réactionnels, espèces très difficiles à observer et étudier expérimentalement dues à leur courte durée de vie.

Les méthodes de chimie quantique permettent de déterminer la structure électronique de systèmes tels que les atomes, ions, clusters d'atomes etc. Pour ce faire, des algorithmes de calculs sont utilisés souvent dans un objectif de minimisation de l'énergie totale de la structure et de prédiction de la conformation géométrique la plus stable. Ces méthodes, utilisées dans de nombreux domaines, permettent également la prédiction de propriétés pour lesquelles aucune expérience ne peut être menée. En effet, les fonctions d'ondes obtenues peuvent être utilisées pour déterminer des propriétés électroniques et magnétiques, mais également des paramètres spectroscopiques cruciaux tels que les déplacements chimiques et les constantes de couplage en RMN.

1. Principes généraux

a) L'équation de Schrödinger

Le principe de la chimie théorique réside dans l'utilisation de méthodes permettant la résolution de l'équation de Schrödinger (Eq. 1). L'un des postulats fondamentaux de la mécanique quantique est qu'une fonction d'onde Ψ existe pour n'importe quel système chimique et des opérateurs permettent d'agir sur cette fonction afin d'en extraire les propriétés¹⁸⁹. Tout particulièrement, l'opérateur hamiltonien \hat{H} permet d'extraire l'énergie du système.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{Eq. 1})$$

où E est l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde du système.

La résolution de cette équation permet en principe d'accéder à l'ensemble des propriétés du système étudié. Les propriétés pouvant être calculées sont, parmi bien d'autres, la géométrie moléculaire, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires ou les charges atomiques. Cette équation ne peut cependant pas être résolue de manière exacte pour des systèmes polyélectroniques et l'introduction d'approximations vont entraîner une possible diminution de la précision de ces propriétés.

Pour un système donné, constitué de charges ponctuelles (n électrons et N noyaux), l'Hamiltonien, introduit dans l'Eq. 1, est défini par :

$$\hat{H} = - \sum_{k=1}^n \frac{\hbar^2}{2 m_e} \cdot \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{\hat{r}_{kA}} + \sum_{k=1}^n \sum_{l>k}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{1}{\hat{r}_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2 M_A} \cdot \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{\hat{R}_{AB}} \quad (\text{Eq. 2})$$

Opérateur d'énergie cinétique des électrons
Opérateur d'énergie potentielle des électrons dans le champ des noyaux
Opérateur d'énergie de répulsion électrostatique entre électrons
Opérateur d'énergie Cinétique des noyaux
Opérateur d'énergie de répulsion électrostatique entre noyaux

où \hbar est la constante de Planck divisée par 2π , M_A est la masse du noyau A, \hat{R}_{AB} est l'opérateur de distance entre les noyaux des atomes A et B de charge nucléaire Z_A et Z_B , m_e est la masse de l'électron et \hat{r}_{kA} est l'opérateur de distance entre l'électron k et le noyau A. ∇_k^2 est le laplacien du k^{ème} électron. Dans cette forme, l'Hamiltonien est indépendant du temps et ne prend pas explicitement en considération les interactions possibles entre les électrons et les spins nucléaires. En utilisant les unités atomiques ($m_e = 1$; $\hbar = 1$; $e = 1$ et $4\pi\epsilon_0 = 1$), l'Hamiltonien moléculaire prend la forme suivante :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{\hat{r}_{kA}} + \sum_{k=1}^n \sum_{l>k}^n \frac{1}{\hat{r}_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{\hat{R}_{AB}} \quad (\text{Eq. 3})$$

b) L'approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation usuelle en chimie quantique, celle de Born-Oppenheimer, permet de simplifier le mouvement corrélé des particules. En effet, les multiples termes d'interactions dans l'Hamiltonien traduisent qu'aucune particule ne peut se déplacer indépendamment des autres. L'approximation de Born-Oppenheimer se base alors sur le déplacement plus lent des noyaux par rapport aux électrons¹⁹⁰. L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. Cette dernière est alors solution d'une équation de Schrödinger électronique. L'Hamiltonien électronique fera donc intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par les noyaux et la répulsion entre chaque paire d'électrons.

c) L'approximation orbitale

L'approximation orbitale suggère d'écrire la fonction d'onde électronique à n électrons comme un produit de n orbitales à un électron¹⁹¹, ce qui correspond à un modèle où chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les autres électrons. Le principe d'antisymétrie de Pauli impose en outre le changement de signe de la fonction d'onde lorsque deux électrons sont échangés :

$$\Psi(1, \dots, k, \dots, n) = -\Psi(k, \dots, 1, \dots, n) \quad (\text{Eq. 4})$$

Cette propriété est vérifiée en écrivant la fonction d'onde (approchée) comme un déterminant de Slater construit sur la base de n spin-orbitales (qui sont des produits d'une fonction spatiale et d'une fonction de spin)^{193,194} :

$$\Psi(X_1, X_2, X_3 \dots X_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(X_1) & \Phi_2(X_1) & \dots & \Phi_{2n}(X_1) \\ \Phi_1(X_2) & \Phi_2(X_2) & \dots & \Phi_{2n}(X_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Phi_1(X_n) & \Phi_2(X_n) & \dots & \Phi_n(X_n) \end{vmatrix} \quad (\text{Eq. 5})$$

où X_i correspond aux coordonnées d'espace et de spin, $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ au facteur de normalisation pour un système à n électrons. Cette forme de la fonction d'onde respecte l'indiscernabilité des électrons et le principe d'antisymétrie de Pauli.

2. La méthode Hartree-Fock (HF) et post-HF

La méthode de Hartree-Fock consiste en l'application du principe variationnel (minimisation de l'énergie) à ce déterminant de Slater¹⁹⁵. Le principe variationnel stipule en effet qu'avec une fonction d'onde dite d'essai (choisie ici normée à 1) $\tilde{\Psi}$, on a toujours :

$$\tilde{E} = \langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle \geq E_0 \quad (\text{Eq. 6})$$

avec E_0 l'énergie exacte de l'état fondamental (égale à $\langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle$). La fonction d'onde finale sera donc obtenue par variation des orbitales jusqu'à obtenir la solution de plus basse énergie.

Les équations de Hartree-Fock sont un jeu d'équations intégrodifférentielles couplées résolues en général par une méthode itérative. Pour cela, un jeu d'orbitales de départ est choisi conduisant à une construction de l'opérateur de Fock permettant d'obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Ce processus est dit « méthode à champ auto-cohérent » (ou SCF pour Self Consistent Field) puisque les itérations continuent jusqu'à convergence.

En 1928, une approximation (appelée LCAO)¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ consistant à construire un jeu limité d'orbitales atomiques a été introduite pour le développement des orbitales moléculaires ϕ_i . Hall et Roothaan¹⁹⁹ ont montré, de manière indépendante, que le développement des orbitales moléculaires comme combinaisons linéaires de fonctions spatiales dites « fonctions de base » permettait la transformation des équations Hartree-Fock en une équation matricielle. Plus l'ensemble de fonctions choisies pour décrire le système est grand, plus les orbitales moléculaires seront proches de celles obtenues par une résolution exacte des équations HF.

La limitation principale de la méthode HF provient de la négligence de la corrélation électronique. Différentes méthodes permettent l'évaluation de l'énergie de corrélation définie comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF dans une base infinie. Ainsi, des traitements post-Hartree Fock, tels que l'interaction de configuration (CI), la théorie de perturbation Many-Body (MBPT) ou encore la méthode Coupled-Cluster (CC), permettent l'amélioration de la méthode HF.

La méthode CI se base sur le développement de la fonction d'onde polyélectronique en une combinaison linéaire de différents déterminants de Slater provenant de la promotion d'électrons d'orbitales occupées dans des orbitales vacantes. A partir d'un ensemble complet de fonctions, l'énergie exacte de chaque état pourrait ainsi être obtenue par l'extraction des coefficients d'expansion par la méthode variationnelle.

La méthode Coupled-cluster est également basée sur l'expression de la fonction d'onde comme une combinaison de déterminants de Slater, incluant la fonction d'onde HF de l'état fondamental et des états excités. Dans cette méthode, un opérateur de forme exponentielle, appelé « cluster operator », conduit à toutes les excitations possibles du système par action sur le déterminant de Slater à l'état fondamental. Néanmoins, de manière analogue à la méthode CI, l'opérateur des excitations est en pratique tronqué, conduisant à différents niveaux de calculs. Cette méthode, très coûteuse en temps de calculs, n'est utilisée en général que pour des molécules de tailles moyennes.

La méthode MBPT est principalement utilisée dans le formalisme de Møller-Plesset en opposition avec le principe variationnel²⁰⁰. L'Hamiltonien total est alors constitué par la somme de deux termes : un Hamiltonien d'ordre zéro ainsi qu'un ou plusieurs termes de perturbations. Dans cette théorie, dite perturbative, l'énergie et la fonction d'onde d'un état sont développées sur la base d'expansion d'ordre zéro, à laquelle s'ajoute des corrections successives issues de différents ordres de

perturbation, choisis pour définir le système. Cette méthode présente l'avantage de temps de calculs moins importants, rendant son usage plus fréquent pour de plus grands systèmes.

Les méthodes post-HF sont efficaces dans la détermination de l'énergie de corrélation, mais restent trop lourdes pour des systèmes comptant de nombreux atomes. Un modèle alternatif a ainsi été développé afin de permettre une plus grande facilité dans l'étude de système de grande taille, avec des effets de corrélation satisfaisants : la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).

3. La théorie de la fonctionnelle de densité : DFT

a) Les théorèmes d'Hohenberg-Kohn

La DFT constitue une alternative aux méthodes HF. Elle utilise comme ingrédient principal la densité électronique en remplacement de la fonction d'onde polyélectronique. En mathématiques, une fonctionnelle fait correspondre un nombre à une fonction. La notation utilisée sera $F[f(\mathbf{r})]$, avec \mathbf{r} variable de la fonction f . Hohenberg et Kohn²⁰¹ ont notamment montré (1^{er} théorème) en 1964, que l'énergie fondamentale d'un système polyélectronique stationnaire E_0 ainsi que toutes ses propriétés sont uniquement déterminées par la densité électronique. Cette théorie s'appuie aussi sur un principe variationnel (2nd théorème), où le minimum d'énergie correspond à l'état fondamental du système et s'exprime comme fonctionnelle de la densité électronique correspondante $E_0[\rho(\mathbf{r})]$.

Néanmoins, les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne décrivent pas de manière explicite comment calculer en pratique E_0 à partir de la densité électronique ou comment obtenir cette densité sans déterminer la fonction d'onde.

b) La méthode de Kohn-Sham

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contient une composante d'énergie cinétique ainsi qu'une composante d'énergie potentielle. Kohn et Sham ont proposé l'introduction d'orbitales pour déterminer une énergie cinétique approchée²⁰² en considérant un système fictif d'électrons sans interactions qui génère la même densité électronique que le système d'électrons en interactions.

En pratique, on utilise le principe variationnel permettant d'obtenir un ensemble d'équations de type HF résolu par un processus interactif. On choisit initialement des orbitales de Kohn-Sham (et donc une densité électronique) d'essai permettant de calculer un potentiel effectif. Ce potentiel permet par la suite de déterminer de nouvelles orbitales (et la densité électronique associée) qui seront utilisées dans la prochaine itération. Ce processus continue ainsi jusqu'à l'obtention d'un potentiel effectif stable. Ces équations, analogues à celles de HF, contiennent cependant un potentiel local plus général qui permet de tenir compte de la corrélation électronique.

La grandeur au cœur de l'approche de Kohn-Sham est en effet l'énergie d'échange-corrélation qui, en vertu du premier théorème d'Hohenberg-Kohn, est aussi une fonctionnelle de la densité électronique. Elle est définie de façon à avoir exactement :

$$E_0 = T_s[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{\|\mathbf{r}-\mathbf{r}'\|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho] \quad (\text{Eq. 7})$$

Elle inclut la différence d'énergie cinétique entre le système réel et celle (T_s) du système fictif (qui s'exprime également exactement comme fonctionnelle des orbitales de Kohn-Sham) et la différence

entre l'énergie totale de répulsion entre électrons et son approximation coulombienne classique (terme de Hartree décrit par l'intégrale double de l'équation précédente).

c) *L'approximation de la densité locale LDA*

Un des obstacles du formalisme de Kohn-Sham est la construction de fonctionnelles d'échange-corrélation précises. Une première approximation, celle dite locale ou encore LDA, considère la densité comme étant localement constante. A partir de cette simple approximation, l'énergie d'échange-corrélation peut s'écrire sous la forme suivante (où ε_{xc} la densité d'échange-corrélation)²⁰³ :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \varepsilon_{xc}(\rho(r))dr \quad (\text{Eq. 8})$$

En pratique, la méthode LDA est plus performante que les calculs HF. Néanmoins, cette approche surestime les énergies de liaisons entraînant une diminution de la longueur des liaisons entre atomes. Les barrières d'activation, lors de l'étude de processus chimiques, sont quant à elles souvent sous-estimées par cette méthode. La fonctionnelle de corrélation la plus fréquemment utilisée a été développée par Vosko, Wilk et Nusair dans les années 80 et est connue sous l'abréviation « VWN »²⁰⁴.

d) *L'approximation des gradients généralisés GGA*

Lorsque, dans un atome, on passe d'une couche électronique à une autre ou d'un atome à un autre au sein d'une molécule, la densité électronique peut énormément varier. On considère alors que la densité électronique d'un système donné n'est pas uniforme, et une amélioration de la méthode LDA consiste alors à incorporer le gradient de densité électronique $\nabla\rho$ dans la fonctionnelle d'échange-corrélation. L'énergie d'échange-corrélation peut alors s'écrire sous une forme similaire à la méthode LDA :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r}))d\mathbf{r} \quad (\text{Eq. 9})$$

De nombreuses fonctionnelles, développées depuis, s'orientent sur l'échange comme sur la corrélation. On peut citer notamment les BLYP²⁰⁵ ou encore P86²⁰⁶. Ces fonctionnelles améliorent grandement l'estimation des énergies de liaisons dans les molécules ainsi que les barrières d'énergie, défauts bien connus de la méthode LDA.

Des fonctionnelles hybrides ont également vu le jour basées sur la détermination de l'énergie d'échange exact à partir des orbitales Kohn-Sham. On peut citer la fonctionnelle dite « half and half » contenant 50% d'échange exact²⁰⁷ ou, celle, plus couramment utilisée connue sous l'acronyme B3LYP²⁰⁸. Cette fonctionnelle présente trois paramètres en combinant des fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange exact (ce dernier à hauteur de 20%).

4. Méthodes de solvation

La majorité des réactions chimiques comme biologiques ont lieu en solution et les effets de solvant jouent bien souvent un rôle majeur dans ces processus, nécessitant une description de celui-ci afin de tenir compte de l'ensemble des facteurs. Intégrer les effets de solvant aux calculs de propriétés d'un système est une tâche ardue en chimie théorique.

Une approche possible de ce problème est de réaliser une modélisation des interactions électrostatiques en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie^{209,210}. Dans cette approche, le soluté est décrit de manière quantique et est au sein d'une cavité entourée d'un milieu continu représentant le solvant. Celui-ci est donc caractérisé *implicitement*, uniquement par certaines propriétés, comme la constante diélectrique par exemple. Les particules chargées (comprenant le soluté) interagissent alors avec ce *continuum*, produisant une polarisation, se reflétant sur les fonctions d'ondes du soluté. C'est le principe du « Polarizable Continuum Model » (PCM)²¹¹⁻²¹⁴.

L'utilisation d'une cavité sphérique voire ellipsoïdale permet de déterminer une solution analytique pour le calcul des énergies d'interactions entre les multipôles du soluté et ceux du milieu, mais ce modèle de cavité entraîne des soucis de précision. Dans les méthodes plus sophistiquées, la cavité est constituée de petits polygones (souvent « appuyés » sur des sphères) formant une sorte de mosaïque. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est ainsi décrit non plus dans son ensemble, mais par un groupe de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque polygone. Ce modèle, plus réaliste, permet une meilleure modélisation des effets réels du solvant et donc de l'énergie d'interaction électrostatique entre le soluté et le milieu environnant. Sur la base de différentes études, la taille des sphères est considérée comme ayant un volume équivalent à 1,2 fois le rayon de Van der Waals²¹⁵⁻²¹⁷.

Une approche différente consiste à décrire le milieu environnant par un conducteur et non plus comme un milieu diélectrique, afin de pouvoir fixer des conditions limites initiales. Cette méthode, basée sur l'implémentation du « CONductor like Screening MOdel of solvation », nommée COSMO, permet de calculer les termes d'énergie pour le conducteur pour ensuite les diviser par un facteur dit de « scaling », décrit par la fonction^{215,218-220} :

$$f(\varepsilon) = \frac{\varepsilon-1}{\varepsilon+x} \quad (\text{Eq. 10})$$

où x est un facteur de correction empirique (déterminé par comparaison avec les valeurs expérimentales obtenues pour des cas analytiques simples, impliquant un milieu diélectrique) et ε la constante diélectrique, permettant de revenir au milieu diélectrique étudié.

Cette méthode permet la simplification des calculs d'interactions électrostatiques, et toute correction est effectuée en dernier lieu pour le comportement diélectrique. Le modèle actuel permet l'implémentation de calcul de multipôles allant jusqu'aux hexadécapôles, afin de représenter au mieux la densité de charge du soluté. Cela permet d'induire ensuite une distribution de charges sur la surface de la cavité, pris en compte dans les cycles de calculs SCF, permettant un calcul auto-cohérent pour les charges de surface mais également pour les fonctions d'ondes moléculaires.

L'ensemble de ces modèles présente cependant certaines limites, notamment de ne pas tenir compte des aspects dynamiques entre soluté et solvant, ainsi que des interactions spécifiques notamment au niveau de la première sphère de solvation, comme par exemple les liaisons hydrogènes. Néanmoins,

ils sont des outils précieux permettant d'améliorer les géométries des espèces chimiques dans des mécanismes réactionnels.

CHAPITRE 2

Etude structurale par RMN multi-noyaux et DFT
de la sulfoximine mono et dilithiée

A. Contexte de l'étude

Les sulfoximines S-perfluoroalkylée représentent une classe particulière des espèces fluorées, présentant des structures et réactivités plus diversifiées que leurs analogues sulfones, dues au remplacement d'un oxygène par un azote avec de multiples fonctionnalisations (Schéma 20). Ces multiples fonctionnalisations présentent un intérêt majeur dans la variation de la réactivité de ces espèces, de part une fluctuation électronique ou configurationnelle²²¹⁻²²⁴. Les sulfoximines, du fait de leur chiralité, ont été utilisées en tant qu'inducteur de chiralité dans de nombreuses synthèses asymétriques²²⁵⁻²²⁷, en tant que ligands notamment²²⁸⁻²³⁰.

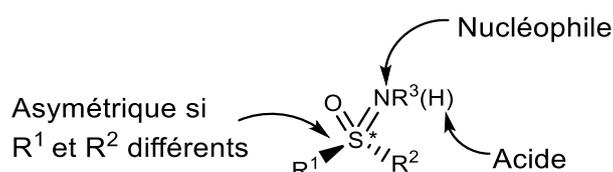


Schéma 20 : Structure générale des sulfoximines

La première préparation de sulfoximine perfluorée remonte au début des années 1970 par le groupe de Shreeve²³¹, utilisant l'ammoniac pour l'imination des bis(perfluoroalkyl)sulfoxydes. Cette méthodologie, malgré de bons rendements, reste très limitée dans son utilisation du fait de son champ restreint de réactifs. En 1984, une synthèse permit l'obtention directe de sulfoximines libres à partir de sulfoxyde aromatique, ouvrant la voie à des post-fonctionnalisations de l'atome d'azote²³². Néanmoins, cette synthèse reste limitée à des sulfoxydes aromatiques (Schéma 21).

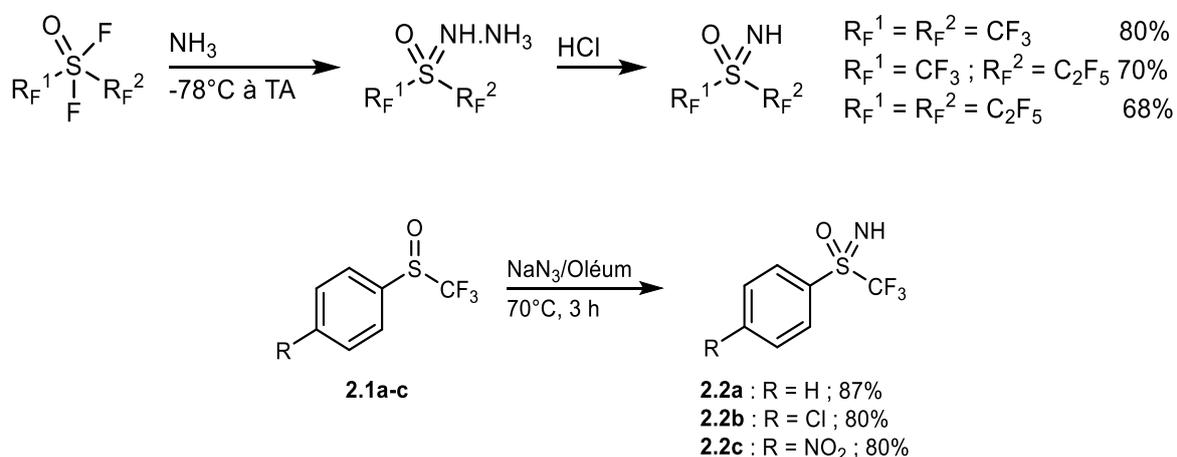


Schéma 21 : Synthèse de sulfoximines bis(perfluorées) (en haut) et synthèse de Yagunol'skii de sulfoximines fluorées (en bas)

Plusieurs améliorations ont depuis permis d'étendre la gamme de substrats compatibles. L'équipe du Dr. Emmanuel Magnier a notamment réalisé la synthèse de S-alkyl sulfoximines perfluorées en utilisant le dichlorométhane comme co-solvant, ainsi qu'en diminuant la température (Schéma 22)²³³. Cette méthodologie a, par la suite, été étendue à la synthèse de S-difluorométhyl sulfoximines par le groupe de Prakash²³⁴. Cependant, cette synthèse requiert des conditions très acides, incompatibles avec bon nombre de groupes fonctionnels.

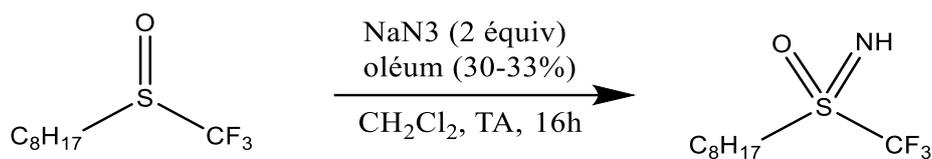


Schéma 22 : Réaction de préparation de S-alkyl sulfoximines perfluorées

L'équipe du Dr. Emmanuel Magnier a depuis lors développé une synthèse multi-étapes, utilisée pour la préparation de sulfoximines perfluorées à partir de sulfoxyde correspondant^{235,236}. Cette synthèse, réalisée en 3 étapes, débute par l'activation du groupement sulfoxyde à la suite de l'utilisation de l'anhydride triflique (Tf₂O), conduisant à un acétal intermédiaire (1) qui, par hydrolyse, mènera à une sulfilimine (2) (Schéma 23).

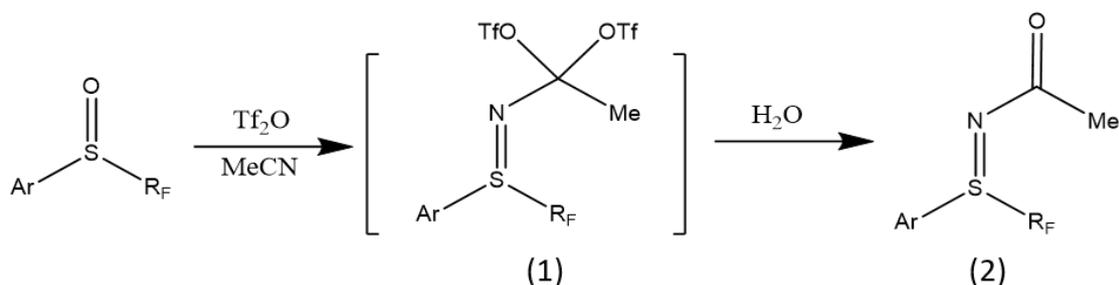


Schéma 23 : Activation du groupement sulfoxyde par l'anhydride triflique

La sulfilimine (2) subira par la suite une oxydation au permanganate de potassium. Cette étape, réalisée sur de nombreux substrats, a révélé son intérêt sur divers noyaux aromatiques ainsi que divers groupements fonctionnels liés à l'azote. Les chaînes fluorées ont également pu être diversifiées par élimination de brome ou de chlore par un traitement au dithionite de sodium, conduisant aux fonctions -CF₂H et -CFHCl²³⁷ (Schéma 24).

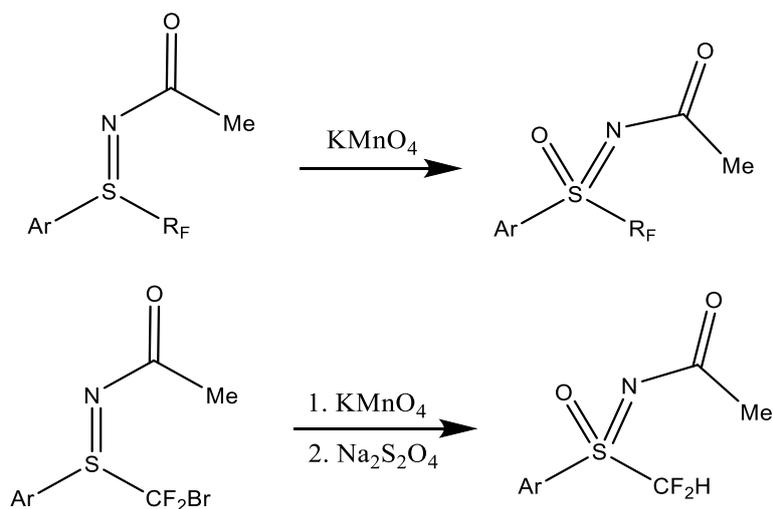


Schéma 24 : Synthèses des sulfoximines perfluorées

Une hydrolyse acide permet une déprotection du groupement acétyle, conduisant à la sulfoximine libre. Des conditions douces permettent une compatibilité avec un grand nombre de groupements fonctionnels ainsi que l'accès à une variation de la chaîne perfluorée. Depuis lors, de nouvelles voies

de synthèses de sulfoximines ont été développées au sein du groupe, notamment l'accès monotope à des aryles et alkyles S-perfluoroalkyle sulfoximines à partir des sulfures correspondant²³⁸.

Jusqu'à aujourd'hui, peu de structures par rayons X de sulfoximines métallisées ont été décrites dans la littérature. La première structure cristallographique fut publiée par Gais en 1986²³⁹, décrivant un tétramère disolvaté par du TMEDA. L'observation la plus intéressante fut la coordination de l'atome de lithium par 3 atomes d'azote de la sulfoximine ainsi qu'un carbone anionique, résultant en une liaison Li-C très faible ($d = 2,49 \text{ \AA}$). La cristallisation d'une sulfoximine lithiée C- et N- triméthylsilylée sans ligands a révélé un agrégat tétramérique avec un cube Li_4O_4 ²⁴⁰. Au cours des années 1995 et 1996, deux structures aux rayons X d'allyles sulfoximines lithiés ont été décrites²⁴¹. La sulfoximine 3-methylbut-2-enyl fut cristallisée en présence de 12-crown-4, révélant un atome de lithium complexé $[\text{Li}(12\text{-crown-4})_2]^+$ avec une sulfoximine anionique. Néanmoins, l'étude de ces espèces par cristallographie aux rayons X permet de déterminer l'état d'agrégation de ces espèces mais ne rend pas compte des interactions en solution, facteurs très importants dans la conformation réelles d'espèces lithiées.

La RMN de sulfoximine lithiée a débuté en 1978 par Chassaing et Marquet²⁴², réalisant une étude sur la structure de carbanion sulfuro-stabilisé. Le groupe de Gais permit d'étendre ces travaux à deux sulfoximines **1**²⁴⁰ et **2**²⁴³ (Schéma 25). En 1996, Reggelin et al. ont décrit la structure tridimensionnelle en solution d'une sulfoximine lithiée **3** à la suite d'une optimisation de la géométrie à l'aide de contraintes de distances^{244,245} issues de données NOE²⁴⁶.

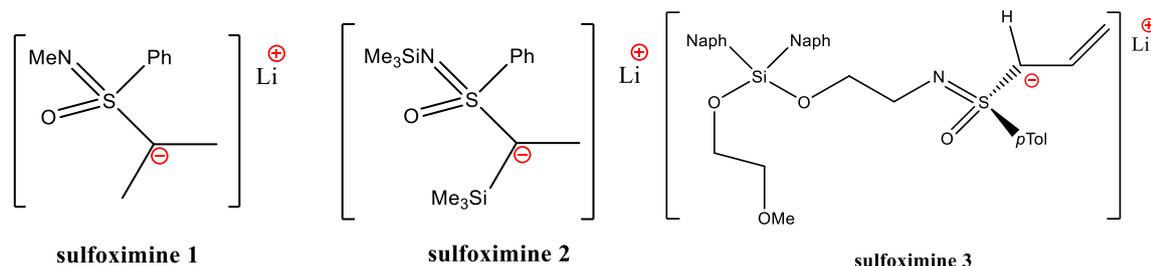


Schéma 25

Un des principaux paramètres pour la caractérisation de ces espèces par RMN en solution, relatif au degré d'hybridation du carbanion, est le couplage scalaire $^1J_{\text{CH}}$ existant entre le carbanion et le proton directement lié^{140,247}. Dans le cas des sulfoximines lithiées, comme leurs équivalents sulfonés, cette constante est très dépendante de l'effet de solvation. En effet, une étude sur une sulfoximine lithiée a montré une augmentation de cette constante de 15Hz dans le THF par rapport au cyclohexane, traduisant un C^α pratiquement planaire²⁴⁰. D'autres études, réalisées par le groupe de Reggelin et al., ont montré une augmentation du couplage de deux sulfoximines lithiées de 24Hz par rapport à la sulfoximine neutre²⁴⁸, résultat en accord avec une précédente étude réalisée sur des allyles sulfones lithiées²⁴⁹.

Ces études structurales, se basant sur la constante de couplage $^1J_{\text{CH}}$, ne peuvent déterminer avec exactitude la structure en solution de ces espèces par ce seul paramètre. De plus, cette méthodologie nécessite la présence de couplage $^1J_{\text{CH}}$, excluant ainsi de nombreux composés d'intérêt.

Au sein de l'équipe du Dr E. Magnier, une étude sur des S-trifluorométhyl sulfoximines libres a montré une importance cruciale de ces composés en tant que groupement ortho-directeur pour la fonctionnalisation du cycle aromatique (Schéma 26)^{250,251}.

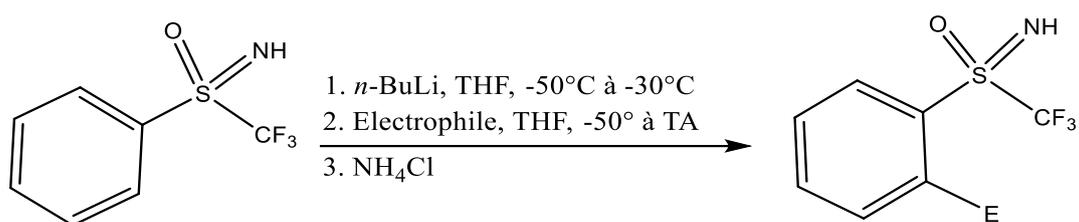
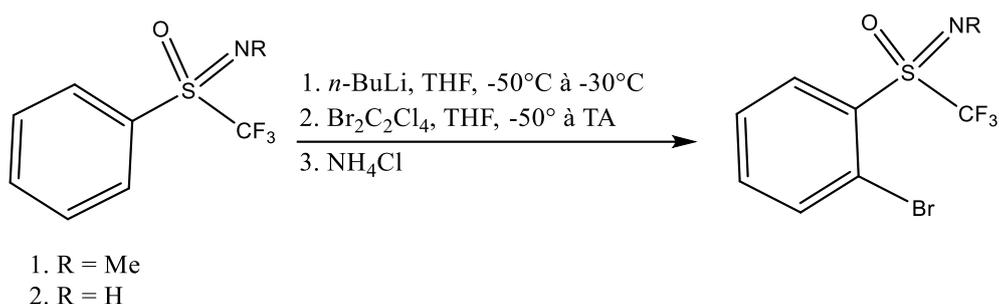


Schéma 26 : Réaction de la fonctionnalisation en ortho de la sulfoximine

Le traitement de la sulfoximine par 3 équivalents de *n*-BuLi permet la formation d'un intermédiaire ortho-lithié qui réagit par la suite avec de nombreux électrophiles pour conduire à des sulfoximines fonctionnalisées. Ces conditions de réaction ont permis l'introduction d'halogènes, d'alcools, d'allyles et azotures. Au cours de l'optimisation de cette réaction, la fonctionnalisation de l'azote s'est révélée être d'une grande importance dans la réactivité de la sulfoximine en tant que groupement ortho-directeur. En effet, la présence d'un groupement méthyle sur l'atome d'azote a conduit à une absence de conversion pour 1 et 2 équivalents de *n*-BuLi, et une dégradation de la sulfoximine pour 3 équivalents (Tableau 2). Cette observation est opposée aux sulfoximines non fluorées, pour lesquelles une fonctionnalisation de l'azote présente un accroissement du rendement^{252,253}, amenant à l'hypothèse d'une intervention de l'amidure lithié formé dans la réactivité de ce type de composé.



Composé	Equivalent <i>n</i> -BuLi	Conversion	Rendement
1	1	0	0
1	2	0	0
1	3	100	0
2	1	0	0
2	2	21	14
2	3	100	95

Tableau 2 : Optimisation de l'ortho-lithiation de sulfoximines fluorées

Cette forte dépendance du rendement à la fonctionnalisation de l'atome d'azote ainsi qu'au nombre d'équivalents de *n*-BuLi introduit initialement a conduit à un intérêt pour l'étude des intermédiaires lithiés formés en solution. Une étude structurale de cette sulfoximine à différents équivalents de *n*-BuLi a ainsi été réalisée afin d'identifier les espèces lithiées à l'origine de cette réactivité.

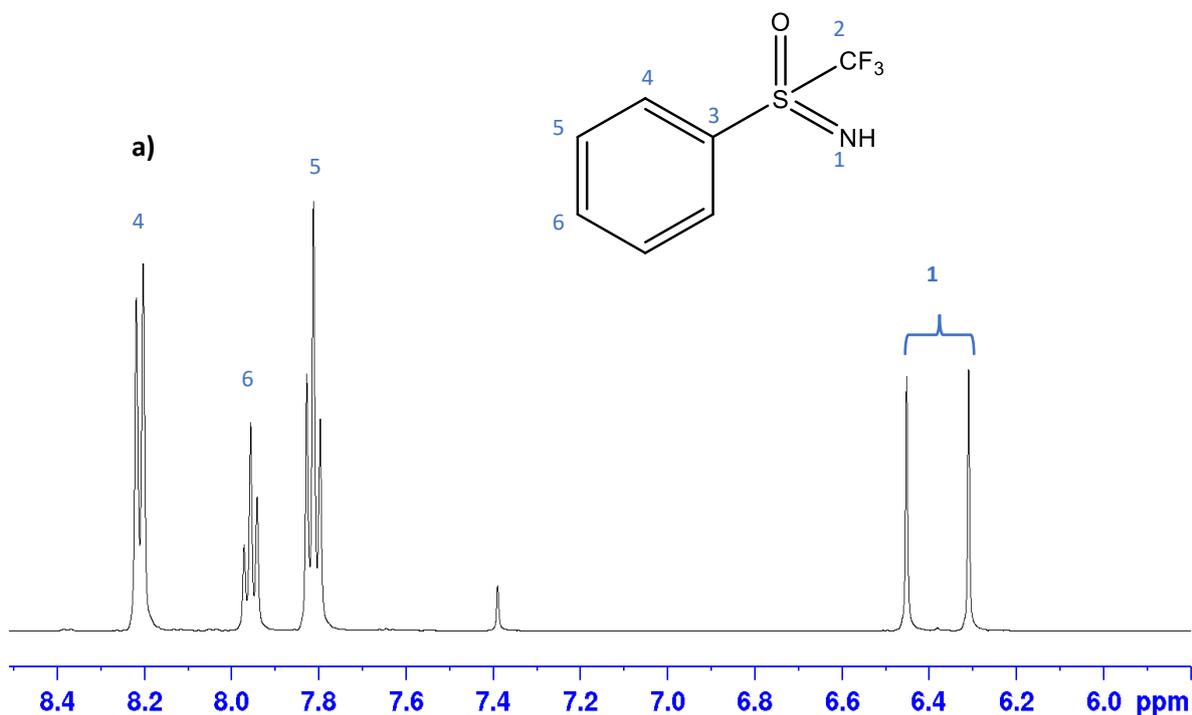
B. Etude structurale de la sulfoximine en présence de *n*-BuLi

Pour une compréhension approfondie de la réaction de la sulfoximine et le *n*-BuLi dans le THF à 200K, une première étape dans l'analyse par RMN des agrégats formés par l'addition d'un premier équivalent de *n*-BuLi a été réalisée avec comme objectif de confirmer la réactivité attendue de ce type de composé, soit une déprotonation de l'amine. L'étude que nous avons réalisé est divisée en deux parties : une première partie est consacrée à l'identification et la caractérisation structurale des espèces lithiées en solution par RMN multinoyaux et dans une seconde partie, la stabilité de ces espèces est traitée par chimie théorique.

1. Caractérisation structurale par RMN de la sulfoximine monolithiée

Pour cette étude, en plus de l'échantillon de la sulfoximine, le Dr. A.-L. Barthelemy et le Dr. E. Magnier ont mis à notre disposition un échantillon de sulfoximine dont l'azote est marqué ^{15}N (que nous appellerons **sulfoximine ^{15}N**). Cette **sulfoximine ^{15}N** a été indispensable pour la caractérisation des agrégats formés par l'apport d'une sonde supplémentaire (^{15}N) dans notre analyse.

Afin d'attribuer les différents signaux ^1H , ^6Li , ^{15}N , ^{19}F et ^{13}C caractéristiques de nos espèces en solution, nous avons tout d'abord réalisé une caractérisation des signaux de la sulfoximine et de la **sulfoximine ^{15}N** en solution dans le THF- d_8 à environ 0.15M et une température de 200K, une constante de couplage étant observé entre le signal de l'azote N_1 et le proton à 6,2ppm avec $^1J_{^{15}\text{N}-^1\text{H}} = 71 \text{ Hz}$ (Figure 15).



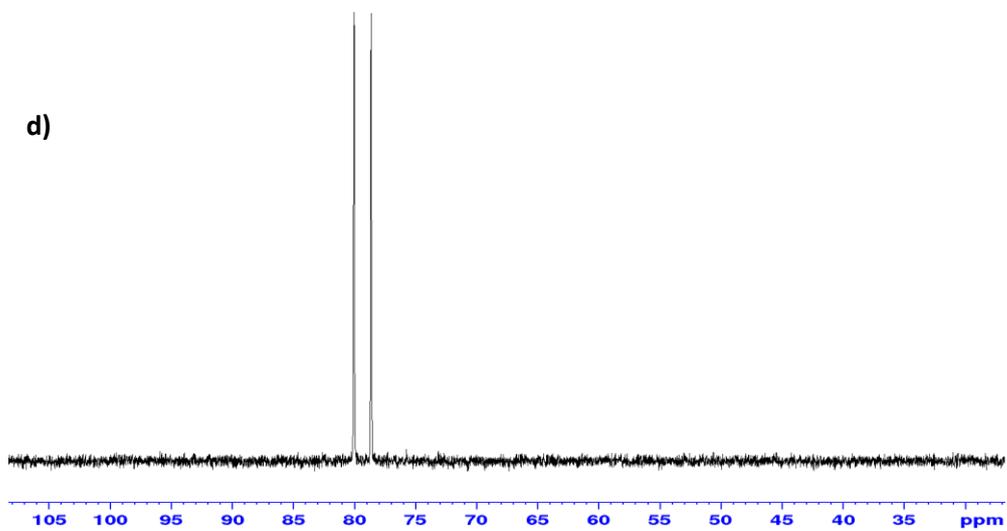
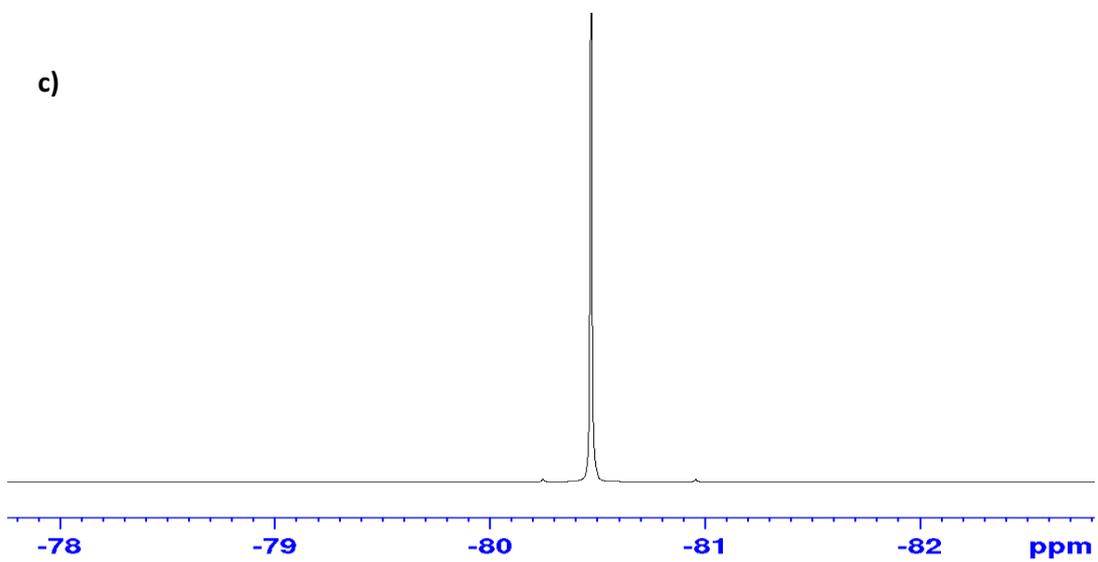
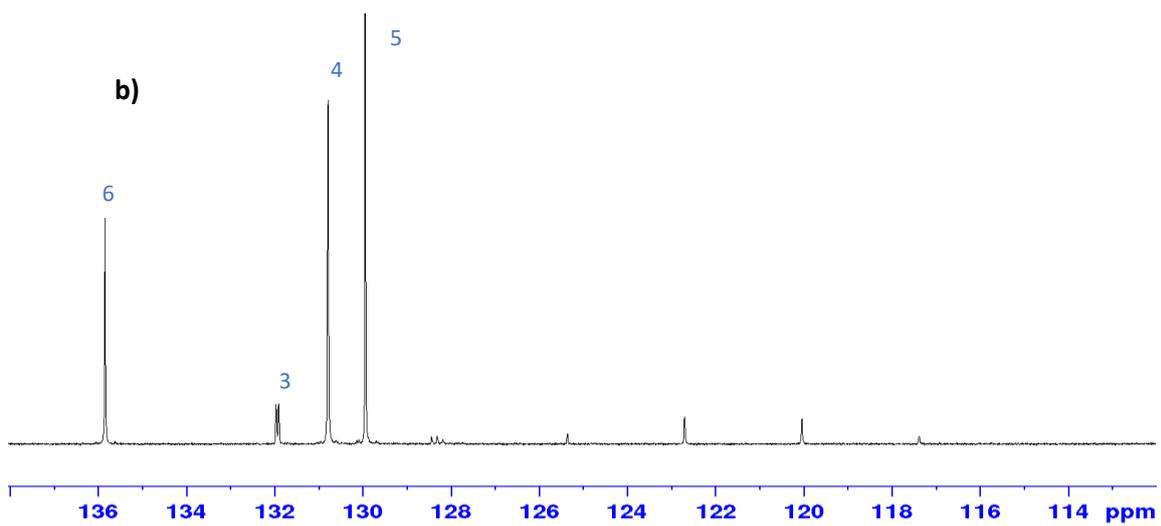


Figure 15 : Spectres RMN à une dimension de la *sulfoximine* ^{15}N , 0.15M dans le THF- d_6 à 185K
a) spectre 1D ^1H ; **b)** spectre 1D ^{13}C $\{^1\text{H}\}$; **c)** spectre 1D ^{19}F ; **d)** spectre 1D ^{15}N

La préparation du mélange à 1 équivalent de *n*-BuLi par rapport à la sulfoximine a été réalisée directement dans le tube RMN par l'ajout d'un équivalent de *n*-Bu⁶Li sur une solution de THF-*d*₈ contenant la sulfoximine à 200K de concentration d'environ 0.15M (Schéma 27). L'observation des spectres RMN à une dimension ¹H et ⁶Li a permis de contrôler l'ajout de *n*-Bu⁶Li, d'une part sur le spectre proton, du fait de la disparition du signal du groupement NH à 6.4 ppm et l'absence de signaux à -1 ppm caractéristiques CH₂ en α du *n*-BuLi (Figure 16a) et d'autre part par la disparition des signaux ⁶Li du *n*-BuLi sur le spectre ⁶Li et l'apparition à 0.35 ppm d'un signal lithium correspondant aux espèces amidures formées (Figure 16b).

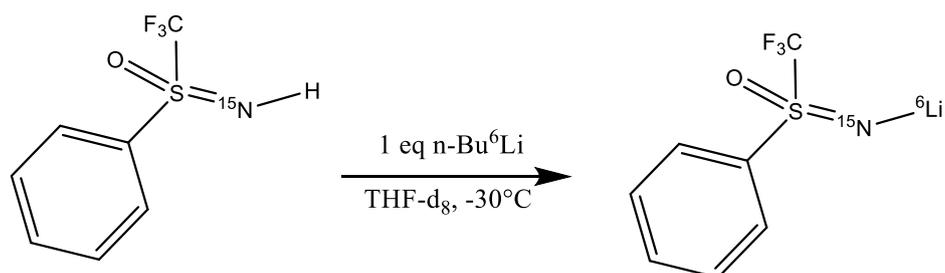
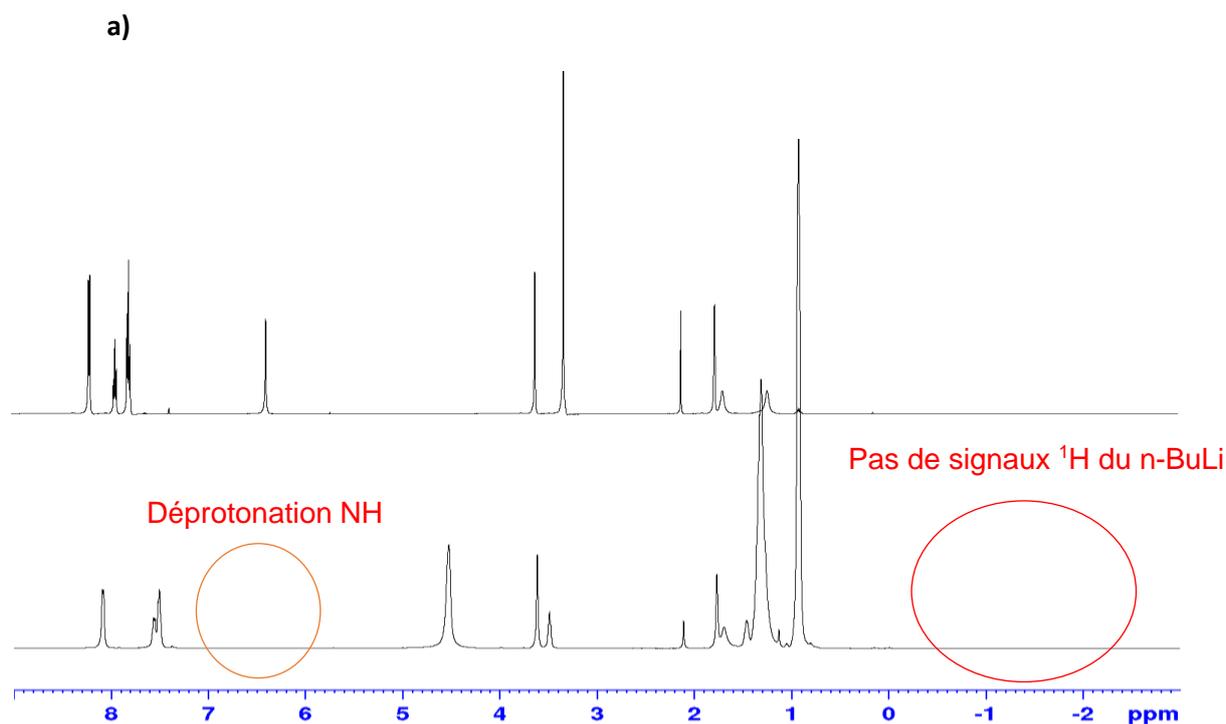


Schéma 27 : Réaction entre la **sulfoximine ¹⁵N** et un équivalent de *n*-Bu⁶Li dans le THF-*d*₈



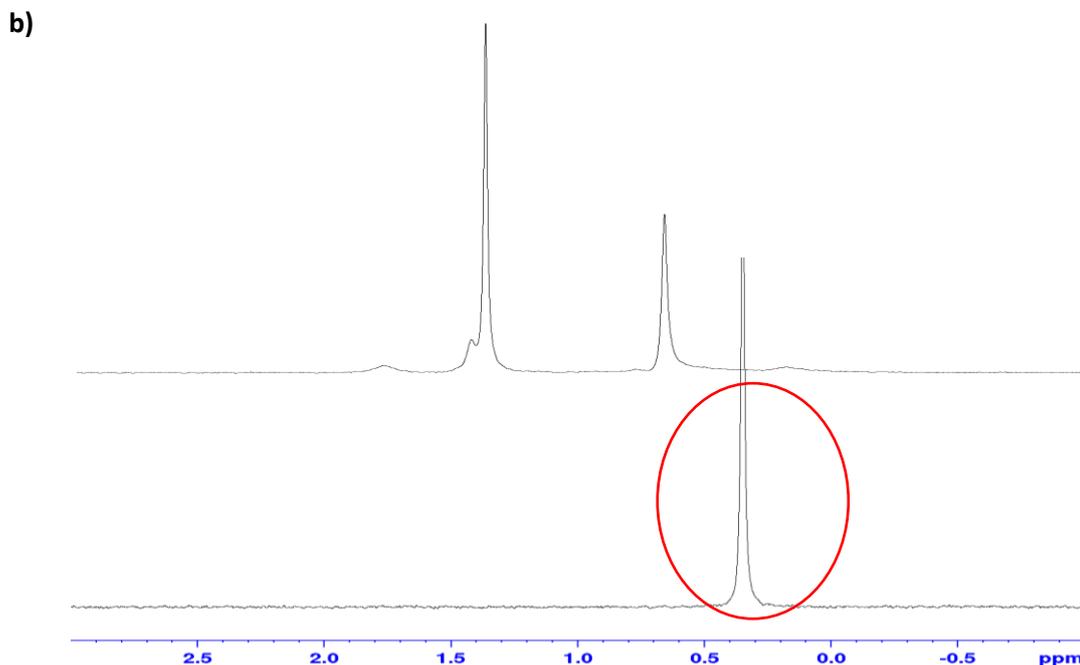


Figure 16 : Spectres 1D 500,13 MHz ^1H (a) et 73,6 MHz ^6Li (b) avant ajout de 1 équivalent de $n\text{-BuLi}$ (en haut) et après ajout (en bas) sur une sulfoximine non marquée dans le THF- d_8 à 185K

Le mélange à 1 équivalent a également été réalisé dans les mêmes conditions sur une solution de **sulfoximine ^{15}N** . Le spectre 1D ^{15}N , obtenu après ajout d'un équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$, présente un seul signal singulet large à 101.8 ppm, dû au couplage existant entre les atomes d'azote et de lithium, confirmant la déprotonation de l'amine pour former un amidure de lithium. Malheureusement, la largeur à mi-hauteur du signal ($\Delta_{1/2} = 16.6$ Hz) ne permet pas d'observer la multiplicité due au couplage lithium azote ($^1J_{\text{Li-N}} = 7/n$ Hz), complexifiant la détermination de l'état d'agrégation de cette espèce. (Figure 17).

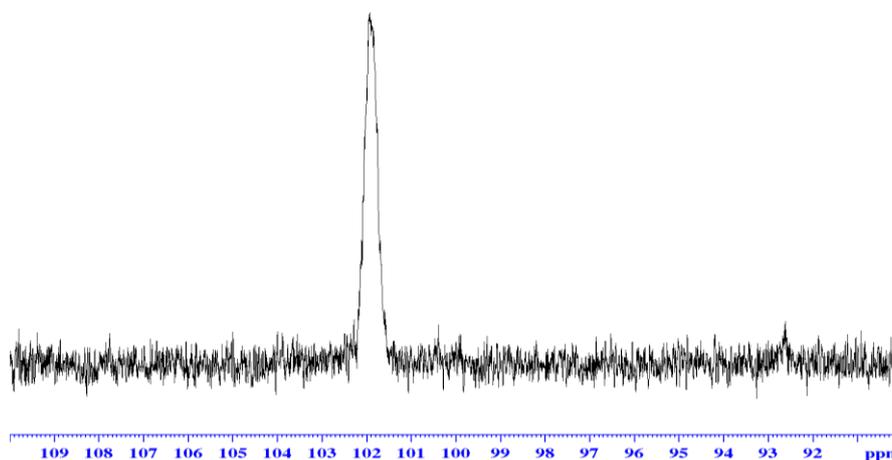


Figure 17 : Spectre 1D 50,67 MHz ^{15}N obtenu après 32 scans d'une solution de la **sulfoximine ^{15}N** à la suite de l'ajout d'1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF- d_8 à 185K

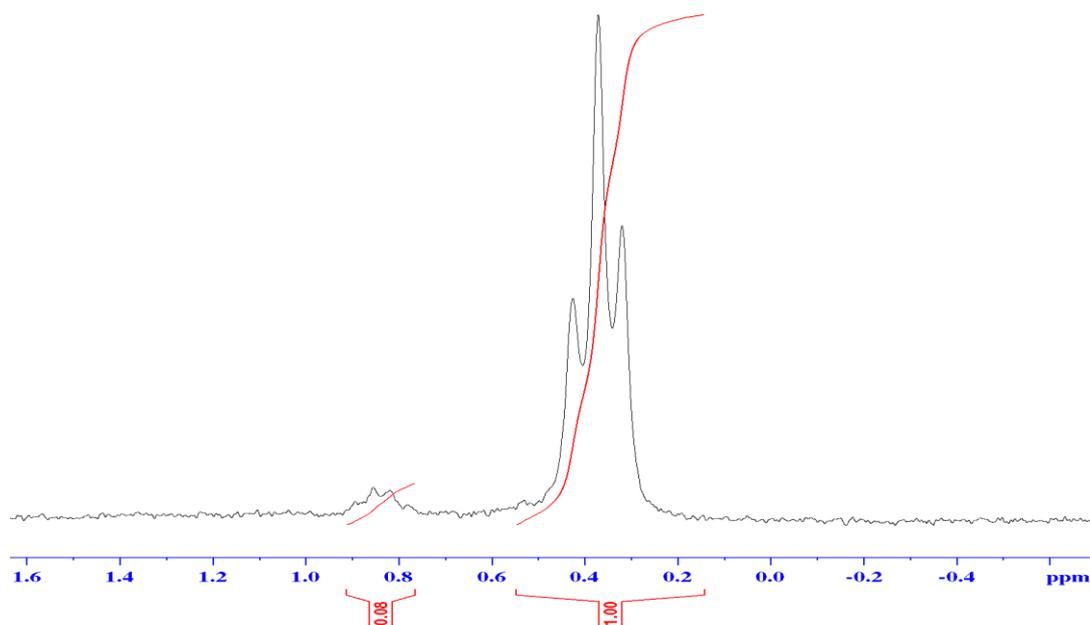


Figure 18 : Spectre 1D 73,6 MHz ${}^6\text{Li}$ obtenu après 16 scans pour la **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ à la suite de l'ajout d'1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 185K

Contrairement au spectre 1D ${}^{15}\text{N}$, le spectre 1D ${}^6\text{Li}$ de la **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ montre un signal lithium de l'amidure majoritaire à 0.38 ppm sous la forme d'un triplet avec un couplage scalaire ${}^1J_{\text{Li-N}} = 3.5$ Hz et un signal minoritaire sous la forme d'un quadruplet avec un couplage scalaire de 2.4 Hz (Figure 18). Les valeurs de la constante de couplage ${}^1J_{\text{Li-N}}$ ainsi que la multiplicité des signaux suggèrent que l'atome de lithium est couplé respectivement à deux atomes d'azote, soit un agrégat dimérique pour l'amidure majoritaire et un agrégat tétramérique avec un atome d'azote couplé à trois atomes de lithium pour l'amidure minoritaire (Schéma 28). Sur le spectre lithium, l'intégration des signaux montre un ratio de 1 : 0.08 en faveur de l'agrégat dimérique.

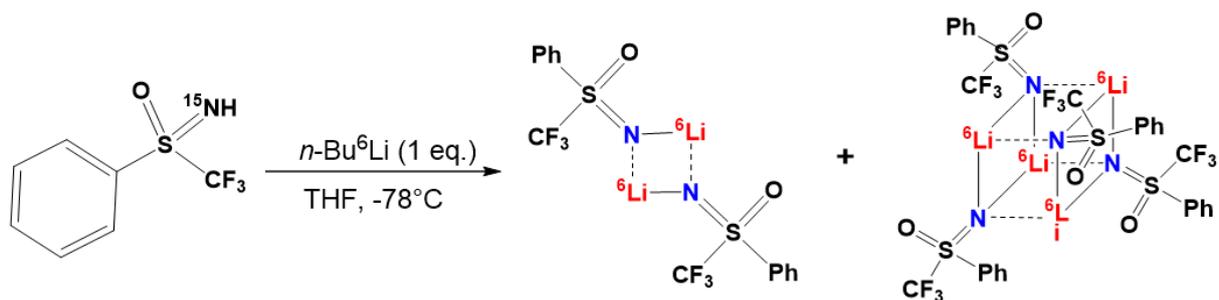


Schéma 28 : Réaction entre la **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ et un équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 195 K

L'analyse du spectre 1D ${}^{19}\text{F}$ confirme la présence en solution de deux agrégats caractérisés par des signaux à -81,35 ppm pour l'amidure dimère majoritaire et à -81,7ppm pour l'espèce tétramère minoritaire. L'intégration des signaux ${}^{19}\text{F}$ confirme le ratio 1 : 0,08 déterminé à partir du spectre lithium 6. Toutefois, nous avons noté que le signal fluor de l'espèce dimère majoritaire est sous la forme de

deux pics avec un rapport d'intensité 1 : 1, suggérant non pas une mais deux espèces majoritaires (Figure 19).

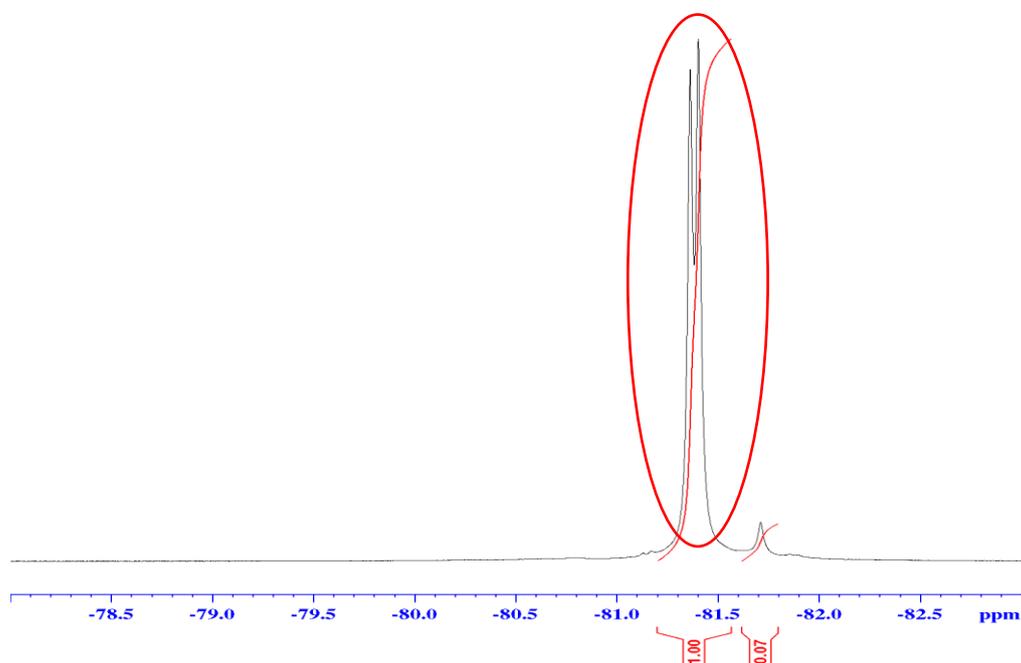
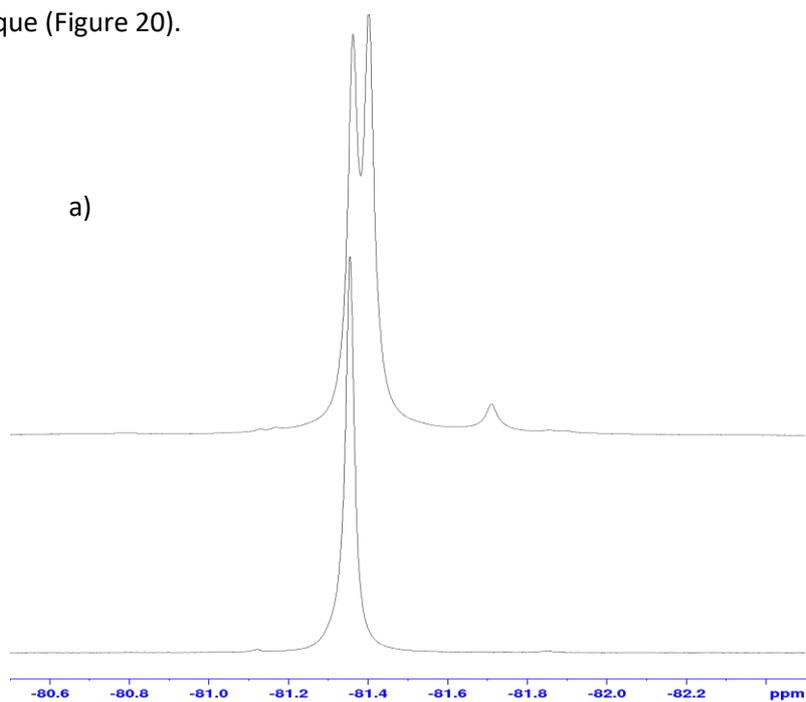


Figure 19 : Spectre 1D 470,59 MHz ^{19}F de la *sulfoximine* ^{15}N obtenu après 32 scans à la suite de l'ajout d'1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le $\text{THF-}d_8$ à 185K

L'échantillon de sulfoximine étudié étant un mélange racémique, nous avons émis l'hypothèse que la chiralité de la sulfoximine au niveau du soufre pouvait conduire à la formation d'agrégats dimères diastéréoisomères, qui seraient à l'origine des deux signaux distincts. Afin de valider cette hypothèse, nous avons préparé des solutions de sulfoximines 100% (*R*) et 100% (*S*) dans le $\text{THF-}d_8$ à 200K dans deux tubes RMN distincts sur lesquels un ajout de 1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ a été réalisé. Des spectres ^{19}F pour chacune des deux solutions ont ainsi été enregistrés à 185K et comparés au spectre ^{19}F du mélange racémique (Figure 20).



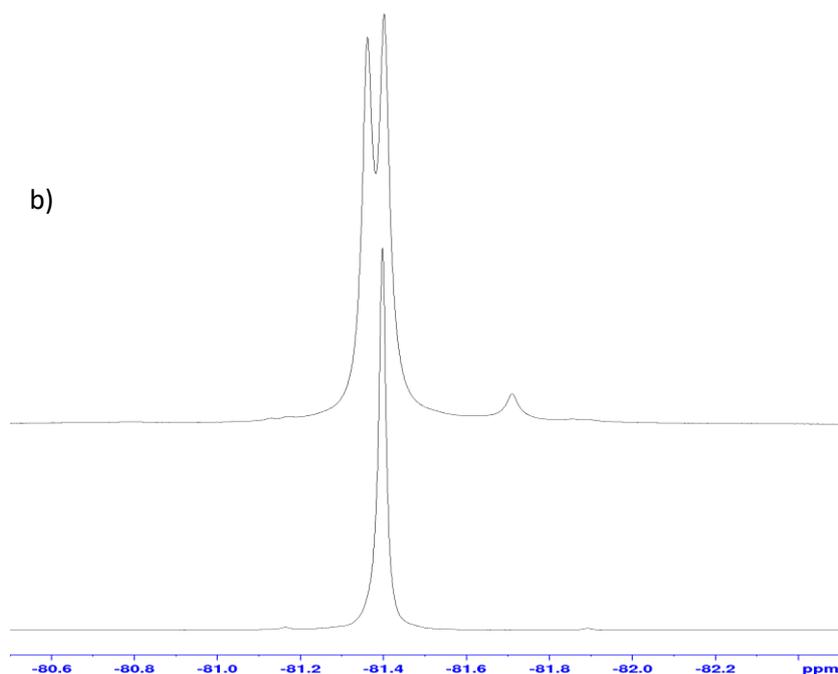


Figure 20 : Spectres 1D 470,59 MHz ^{19}F de la sulfoximine obtenu après 32 scans à la suite de l'ajout d'un équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 185K : a) en haut sulfoximine racémique, en bas 100% (-) ; b) en haut sulfoximine racémique, en bas sulfoximine 100% (+).

La comparaison des spectres ^{19}F des deux solutions d'énantiomères purs et du mélange racémique révèle que les deux signaux ^{19}F à -81.45 ppm et -81.35 ppm correspondent à deux dimères amidures différents. Le signal à -81.45 ppm correspond à un dimère constitué de sulfoximine 100% (+) alors que le second signal à -81.35 ppm correspond à un dimère constitué de sulfoximine 100% (-). Il est également important de notifier que le dimère mixte (+)/(-) ne se forme pas dans le cas du mélange racémique, probablement pour des raisons d'encombrement stérique. Enfin, nous pouvons également constater que dans le cas des mélanges énantiomériquement purs, le tétramère ne peut se former, suggérant un agrégat tétramère mixte « racémique », constitué de deux énantiomères (+) et deux énantiomères (-).

2. Etude structurale et conformationnelle par DFT

Afin de compléter cette étude à 1 équivalent de $n\text{-BuLi}$, un travail de chimie théorique a été réalisé dans le but de confirmer la formation et la stabilité des différents agrégats déterminés par RMN. L'optimisation des géométries a été réalisée à l'aide du logiciel GAUSSIAN par des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité) en utilisant des fonctionnelles hybrides PBE0 et la base 6-31+G(d), permettant de représenter au mieux les organolithiens en solution²⁵⁴⁻²⁵⁸.

Dans le cas de nos agrégats d'amidures de sulfoximine, la solvation a été réalisée par une utilisation conjointe des techniques de *continuum* et de molécules discrètes. Ainsi, des molécules explicites de THF représentent la première sphère de solvation des atomes de lithium. Le reste du solvant (le bulk) a ensuite été pris en compte de manière implicite par une technique de *continuum* IEFPCM (Polarizable Continuum Model), plaçant le soluté dans une cavité formée par le milieu environnant. Le potentiel électrostatique du solvant est alors décrit par la production de charges apparentes sur la surface de la cavité.

L'optimisation de la solvation explicite a été réalisée par ajout progressif de molécules de THF sur chaque atome de lithium. L'expulsion d'une molécule de solvant en fin d'optimisation traduit ainsi une solvation trop importante pour la stabilité de l'agrégat. Cette méthode a permis d'obtenir une solvation de deux molécules de THF explicites par atome de lithium dans le cas des dimères, et d'une molécule de solvant explicite par atome de lithium dans le cas du tétramère (Figure 21).

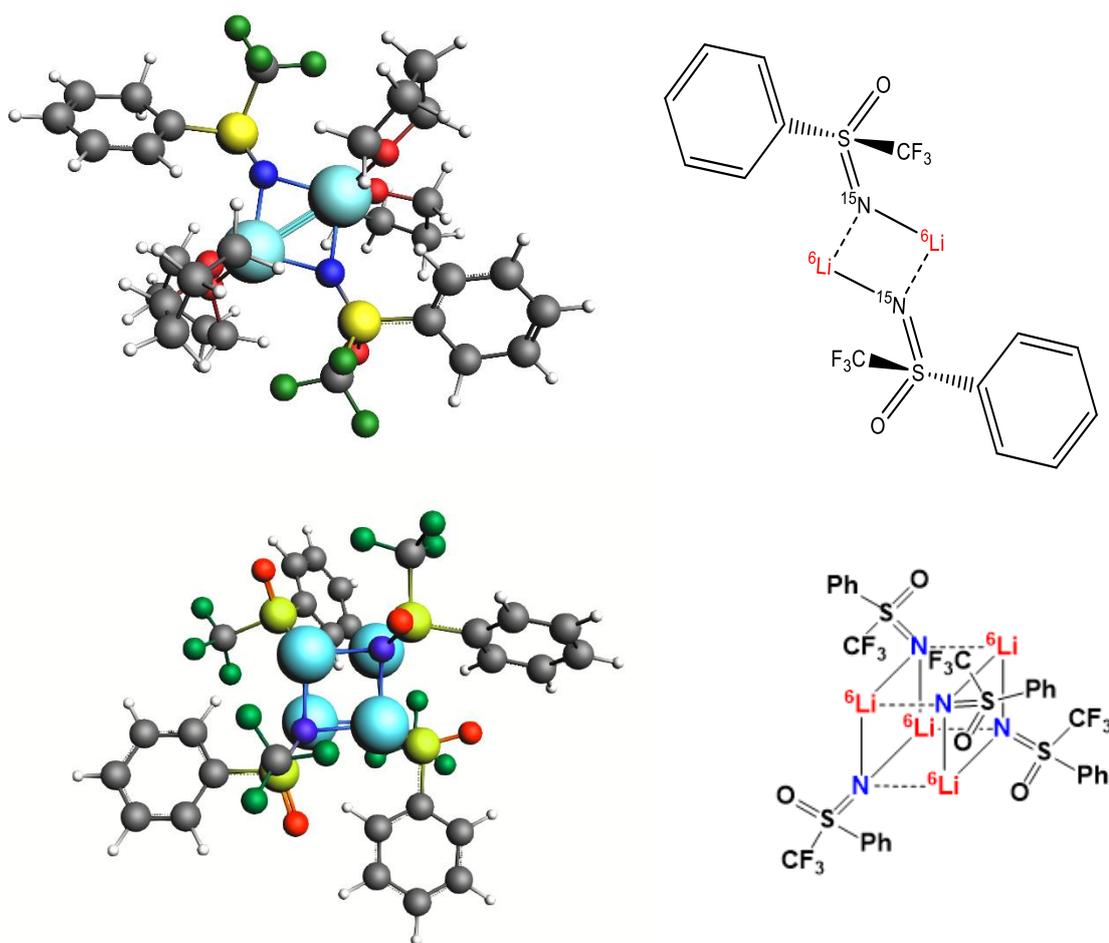


Figure 21 : Représentation des minima d'énergies pour les agrégats dimères et tétramères optimisés par DFT (PBE0, 6-31+G(d), solvation hybride implicite/explicite). Hydrogène (blanc), Carbone (gris), Oxygène (Rouge), Souffre (Jaune), Lithium (Bleu ciel), Azote (bleu) et Fluor (Vert)

L'étude de la stabilité des dimères a été réalisée par une optimisation de la géométrie d'un dimère énantiomériquement pur et d'un dimère racémique. Une solvatisation explicite par deux molécules de THF pour chaque atome de lithium a été prise en compte ainsi que l'utilisation d'un solvant implicite. La comparaison, des minima d'énergie obtenus pour les deux dimères, montre une différence de stabilité de 0,8 kcal/mol en faveur de l'agrégat énantiomériquement pur. Néanmoins, cet écart de 0,8 kcal/mol ne peut expliquer l'affinité particulière de notre composé à former uniquement cet agrégat (Figure 22).

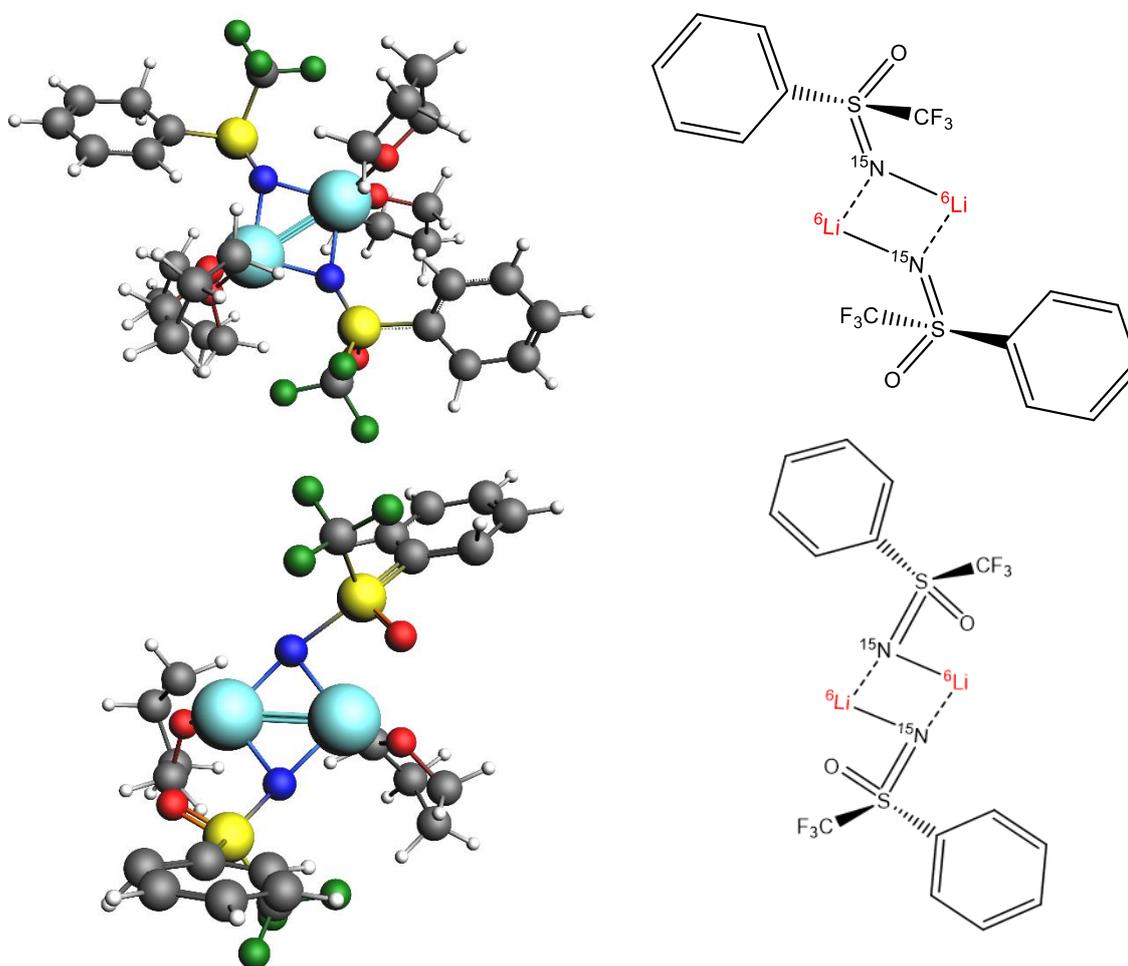


Figure 22 : Représentation des minima d'énergies pour les agrégats dimères 100% (S) (en haut) et racémique (en bas) optimisés par DFT (PBE0, 6-31+G(d), solvatisation hybride implicite/explicite). Hydrogène (blanc), Carbone (gris), Oxygène (Rouge), Souffre (Jaune), Lithium (Bleu ciel), Azote (bleu) et Fluor (Vert)

Une seconde optimisation a alors été réalisée en prenant en compte une interaction entre l'oxygène de la sulfoximine et les atomes de lithium de l'agrégat. Cette coordination, mise en évidence par une distance de 1,9 Å entre l'atome d'oxygène et l'atome de lithium, plus fidèle des interactions en solution, devrait générer davantage de tension dans la structure de l'agrégat en fonction de l'énantiométrie de la sulfoximine. L'optimisation de la solvatisation a permis de mettre en évidence

qu'une seule molécule de THF explicite est nécessaire pour stabiliser les structures des dimères, montrant ainsi la forte interaction entre l'atome de lithium et l'oxygène de la sulfoximine (Figure 23).

La comparaison des minima obtenus pour les deux dimères a permis de mettre en évidence une différence de stabilité relative de 2,8 kcal/mol, bien plus significative que pour la première optimisation. Cette différence dans la stabilité permet ainsi d'expliquer l'affinité de notre composé pour le dimère énantiomériquement pur, confirmant les données expérimentales obtenues par RMN.

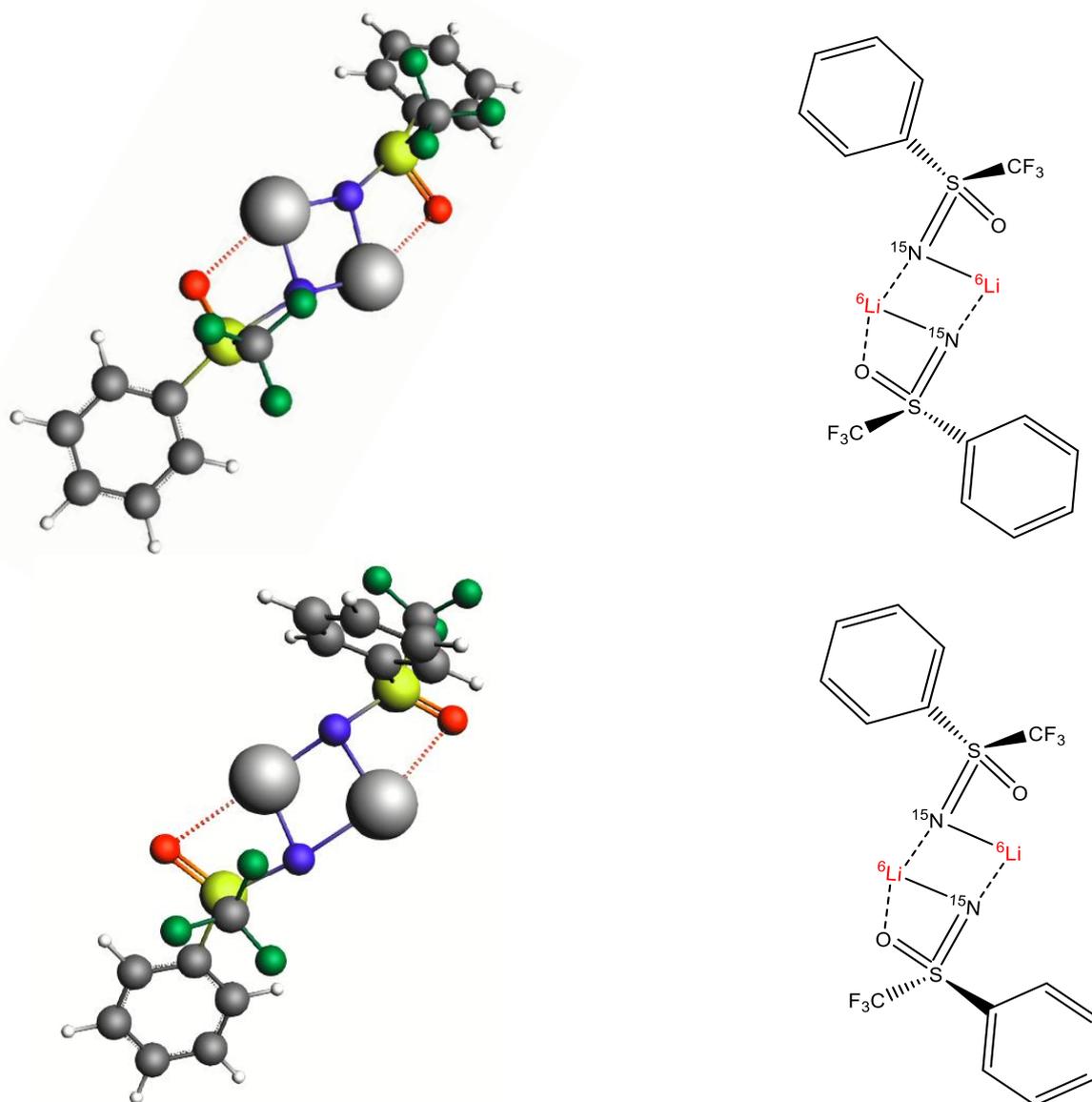


Figure 23 : Représentation des minima d'énergies pour les agrégats dimères 100% (S) (en haut) et racémique (en bas) optimisés par (PBE0, 6-31+G(d), solvation hybride implicite/explicite) en prenant en compte une coordination entre l'oxygène de la sulfoximine et les atomes de lithium. Hydrogène (blanc), Carbone (gris), Oxygène (Rouge), Soufre (Jaune), Lithium (Bleu ciel), Azote (bleu) et Fluor (Vert)

C. Etude structurale de la sulfoximine en présence d'un excès de *n*-BuLi

1. Caractérisation structurale par RMN de la sulfoximine dilithiée

Expérimentalement, l'addition d'au moins 3 équivalents de *n*-BuLi sur la sulfoximine permet la substitution du cycle aromatique en ortho du groupement sulfoximine. Nous avons pu montrer que l'addition d'un équivalent de *n*-BuLi sur la sulfoximine entraînait une déprotonation de l'azote avec la formation d'une espèce dimérique ainsi qu'une espèce tétramérique. L'addition de *n*-BuLi supplémentaire doit alors permettre la déprotonation du cycle aromatique en ortho du groupement sulfoximine (Schéma 29). Malheureusement les spectres obtenus sur les solutions après ajout de 2 équivalents de *n*-BuLi sont très complexes et nous avons préféré travailler directement sur les spectres d'une solution avec un large excès de *n*-BuLi (5 équivalents) (Figure 24).

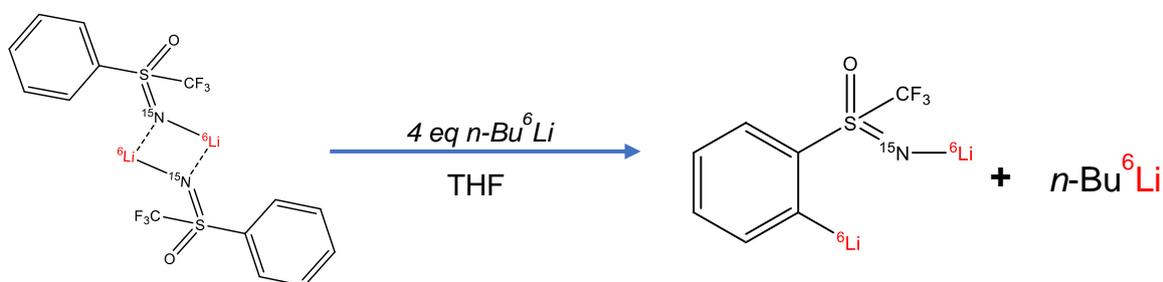


Schéma 29 : Réaction entre la **sulfoximine** ^{15}N et 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 200K

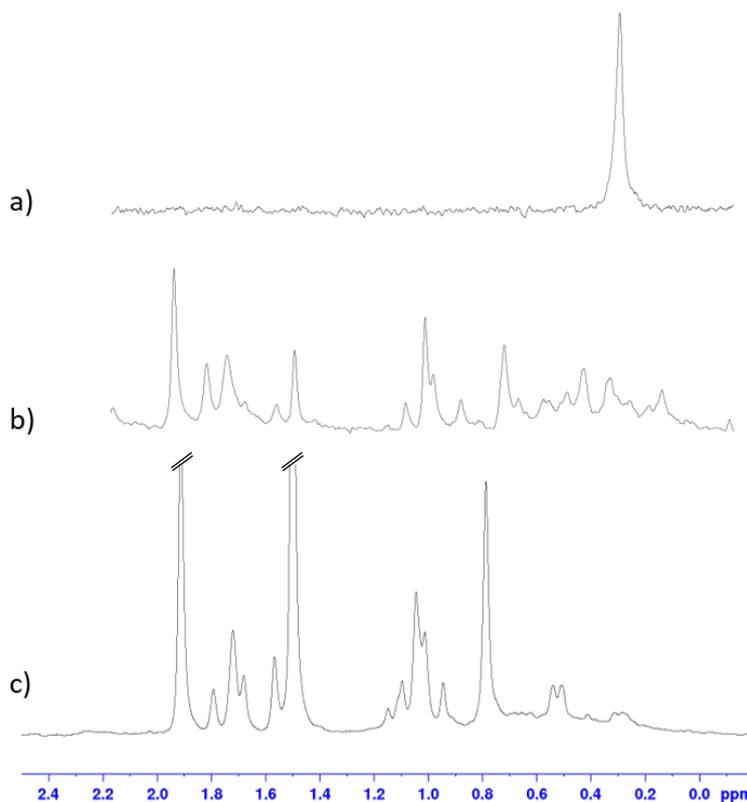


Figure 24 : Spectres 1D 73,6 MHz ^6Li du mélange de **sulfoximine** ^{15}N obtenu après 32 scans dans le THF-d_8 à 185K à la suite de l'ajout de : a) 1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$; b) 2 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ et c) 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$.

La préparation du mélange à 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ par rapport à la sulfoximine a été réalisée directement dans le tube RMN par l'ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ sur une solution de THF contenant la sulfoximine de concentration d'environ 0,15M à 200K. L'observation des signaux du spectre RMN 1D ^1H a permis de contrôler l'ajout de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ par la disparition du signal doublet à 6.4 ppm (correspondant à la déprotonation du NH) ainsi que l'apparition de signaux à -1 ppm correspondant au CH_2 en α du $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ en excès comptant pour 3 équivalents à l'intégration (Figure 25).

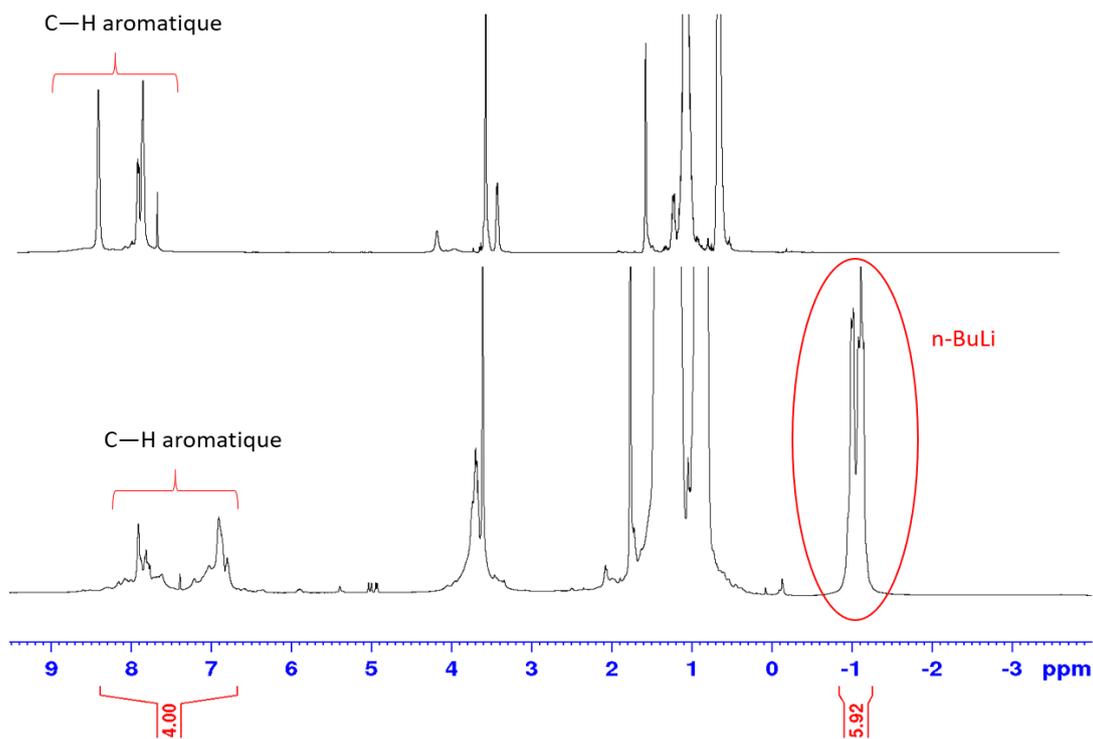


Figure 25 : Spectres 1D 500,13 MHz ^1H de la sulfoximine obtenu après 16 scans à la suite de l'addition de 1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en haut) et de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en bas) dans le THF-d_8 à 185K.

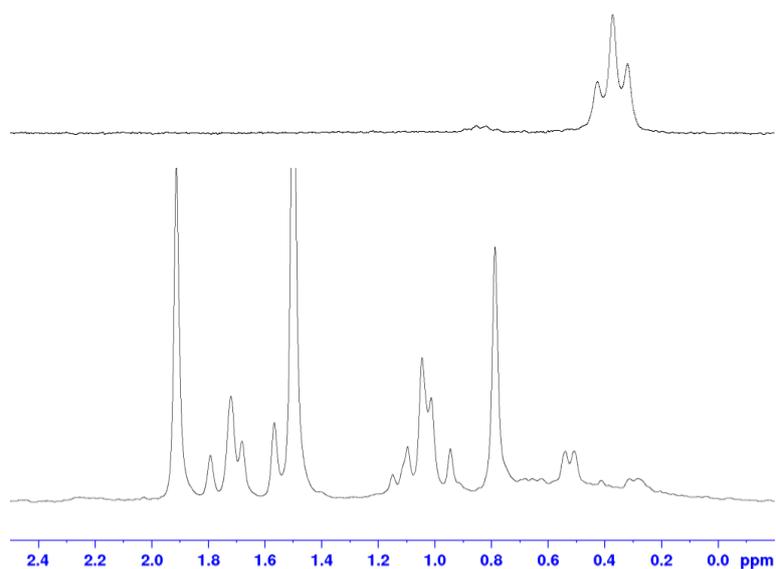


Figure 26 : Spectres 1D 73,6 MHz ^6Li de la sulfoximine ^{15}N obtenu après 32 scans à la suite de l'addition de 1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en haut) et de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en bas) dans le THF-d_8 à 185K.

Le spectre proton montre également la disparition des signaux entre 7.4 et 8.2 ppm correspondant aux protons aromatiques des agrégats de la sulfoximine monolithié et l'apparition de signaux entre 6.8 et 8 ppm, concordant avec des protons aromatiques de nouvelles espèces dilithiés. Le spectre 1D ^6Li montre la disparition du signal ^6Li à 0.38 ppm, traduisant la consommation des agrégats de la sulfoximine monolithié, la présence des signaux correspondant au $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ en excès dans la solution ainsi que de nombreux signaux supplémentaires concordant avec de nouveaux agrégats formés par la sulfoximine dilithiée (Figure 26).

L'analyse des spectres 1D ^{19}F et ^{15}N confirme la disparition des signaux correspondant au dimère monolithié, en accord avec les observations des spectres 1D ^1H et ^6Li et met en évidence la formation de 3 espèces majoritaires. Sur le spectre 1D ^{19}F , deux signaux proches à -80.4 et -80.5 ppm semblent suggérer la formation de deux espèces de structures voisines et la formation d'une troisième espèce caractérisée par un signal à -80 ppm. Le spectre 1D ^{15}N présente également 3 signaux majoritaires avec deux signaux possédant des déplacements chimiques relativement proches (93.2ppm et 94.4ppm) et une troisième espèce caractérisée par un signal à 104 ppm. Malheureusement les signaux sont larges et ne permettent pas de déterminer l'état d'agrégation par la mesure de la constante de couplage existant entre l'atome ^6Li et l'atome ^{15}N (Figure 27).

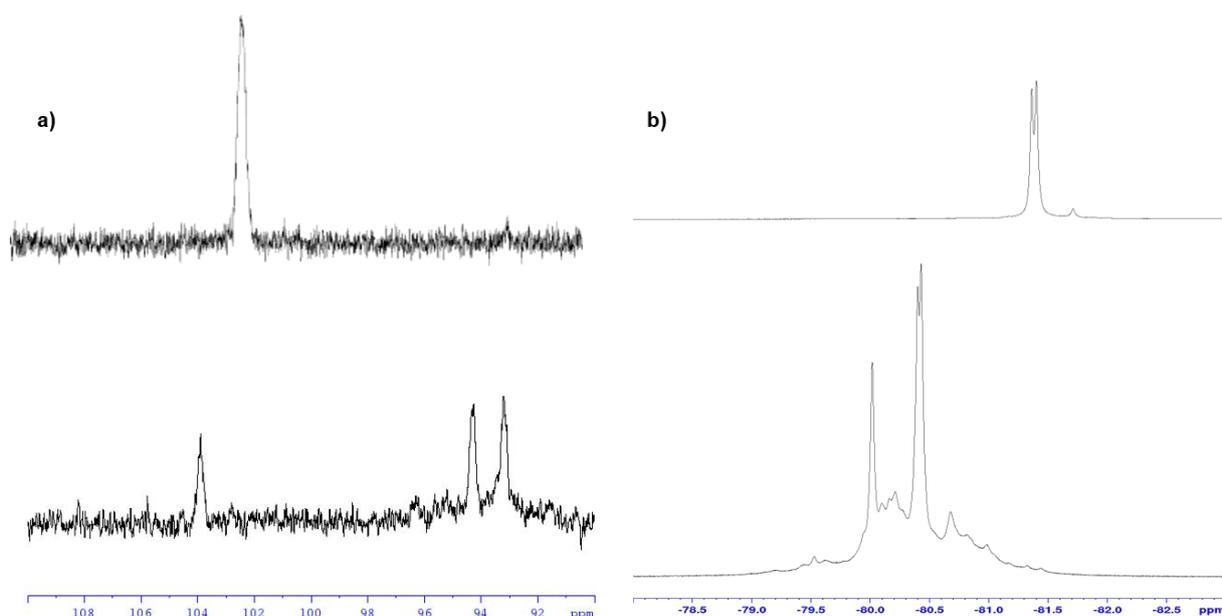


Figure 27 : Spectres 1D de la **sulfoximine** ^{15}N à la suite de l'addition de 1 équivalent de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en haut) et de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ (en bas) dans le THF-d_8 à 185K. a) spectre 1D 50,67 MHz ^{15}N (256 scans) ; b) spectre 1D 470,59 MHz ^{19}F (128 scans)

L'analyse du spectre 1D ^6Li montre la présence de $n\text{-BuLi}$ libre n'ayant pas réagi, en accord avec l'utilisation d'un équivalent de $n\text{-BuLi}$ pour la déprotonation de l'azote et d'un équivalent pour la déprotonation du cycle aromatique en ortho (Figure 28). En effet, nous pouvons observer un signal à 1.48 ppm correspondant au tétramère pur $(n\text{-BuLi})_4$, ainsi que le signal à 1.9 ppm représentant le dimère pur $(n\text{-BuLi})_2$. La présence de butanolate de lithium est également mise en évidence par la présence de deux signaux à 1.55 et 0.78 ppm associés à l'agrégat tétramère mixte $(n\text{-BuLi})_3(n\text{-BuOLi})_1$. L'attribution des différents signaux lithium liés à la présence de $n\text{-BuLi}$ libre permet de décomplexifier

le spectre ainsi que de déterminer les différents signaux lithium correspondant aux agrégats issus de la sulfoximine dilithiée.

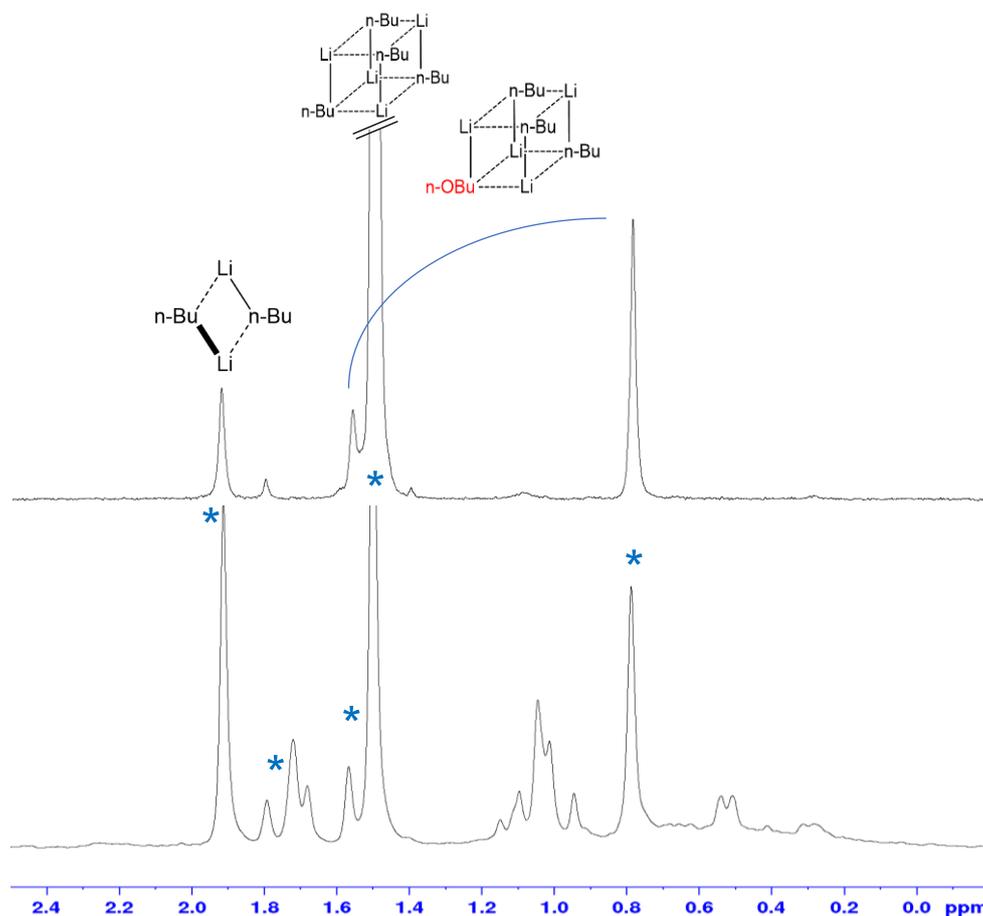


Figure 28 : Spectres 1D 73,6 MHz ${}^6\text{Li}$ du $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en haut) et du mélange sulfoximine à la suite de l'ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ (en bas) obtenu après 32 scans dans le THF-d_8 à 185K

La comparaison des spectres 1D ${}^6\text{Li}$, obtenus pour des mélanges à 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ préparés en utilisant d'une part la **sulfoximine ${}^{15}\text{N}$** , et d'autre part de la sulfoximine non marquée, ont permis d'identifier les signaux des agrégats d'amidures caractérisés par des multiplicités dues au couplage scalaire ${}^1J_{{}^{15}\text{N}-{}^6\text{Li}}$. Ainsi, les signaux ne présentant aucune modification (soit aucun couplage ni multiplicité) entre les deux spectres révèlent une absence de liaison ${}^{15}\text{N}-{}^6\text{Li}$. A l'inverse, les signaux présentant une modification due au marquage de la sulfoximine (apparition de multiplicité et un couplage scalaire) révèlent la présence d'une liaison ${}^{15}\text{N}-{}^6\text{Li}$ (Figure 29).

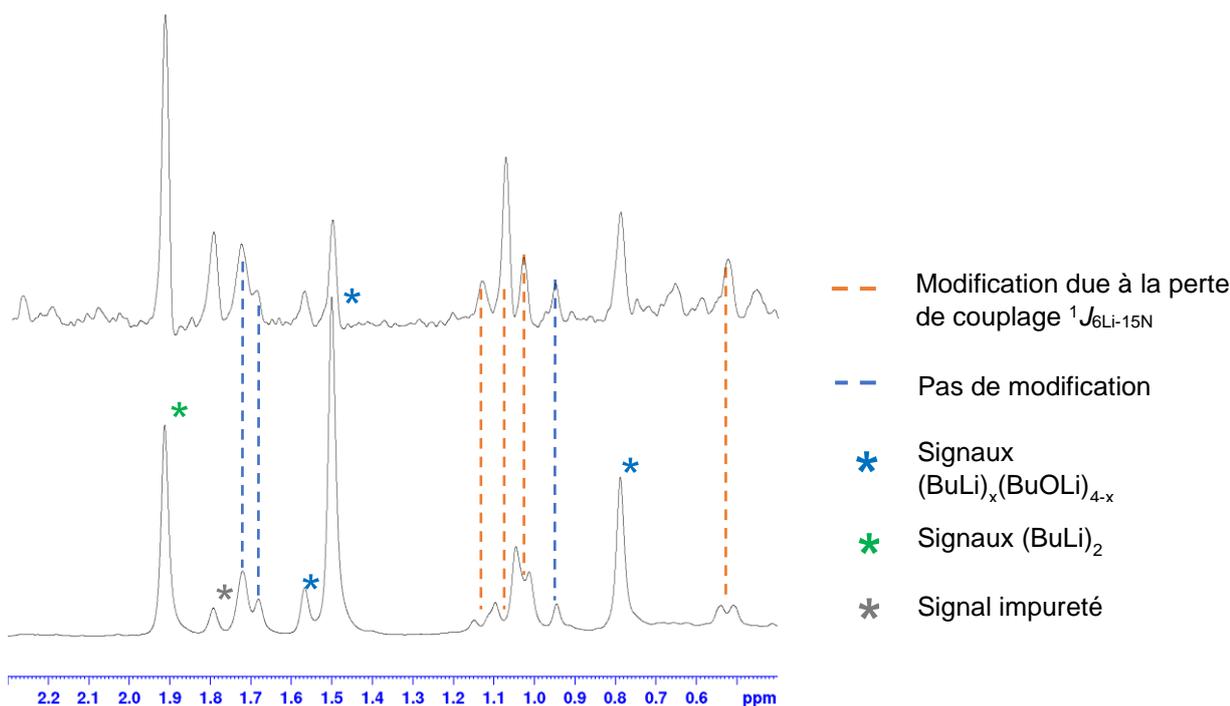


Figure 29 : Spectres 1D 73,6 MHz ^6Li des solutions de sulfoximine non marquée (en haut) et de sulfoximine ^{15}N (en bas) à la suite de l'ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ obtenu après 32 scans dans le THF-d_8 à 185K

L'analyse des deux spectres lithium montre que les signaux à 1.74, 1.73, 1.69 ainsi que 0.95 ppm ne sont pas modifiés à la suite du marquage à l'azote 15. Ces signaux ne présentent aucune interaction entre l'atome de lithium et l'atome d'azote. Les signaux à 1.14, 1.08, 1.04 et 0.53 ppm présentent quant à eux une modification à la suite du marquage de l'azote et montrent un dédoublement du signal dû au couplage scalaire lithium azote 15. Dans les années 1995, Koizumi et Kikuchi ont déterminé une loi empirique permettant de relier la valeur de la constante de couplage $^1J_{\text{Li}-15\text{N}}$ au nombre d'atome de lithium voisin : $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = (7 \pm 1) / n \text{ Hz}^{146,147}$. Ainsi, les signaux doublets à 1.14 et 0.53 ppm présentent une constante de couplage $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 2,6 \text{ Hz}$, caractéristique d'agrégats tétramères, alors que le signal à 1.08 ppm présente un doublet avec une constante de couplage $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 3,7 \text{ Hz}$, correspondant à un agrégat dimère (Figure 29).

La confirmation de la modification des signaux lithium a été démontrée par déconvolution des signaux du spectre 1D ^6Li dans la gamme de 0.9 à 1.2 ppm à l'aide du logiciel DMfit@. Un très bon ajustement avec le spectre expérimental a été obtenu pour les paramètres suivants : un doublet à 1.14 ppm d'amplitude 0.14 avec une constante de couplage $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 2,6 \text{ Hz}$, un second doublet à 1.08 ppm d'amplitude 0.5 avec une constante de couplage $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 3,7 \text{ Hz}$ et un dernier doublet à 1.03 ppm d'amplitude 0.6 avec une constante de $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 2,7 \text{ Hz}$ (Figure 30).

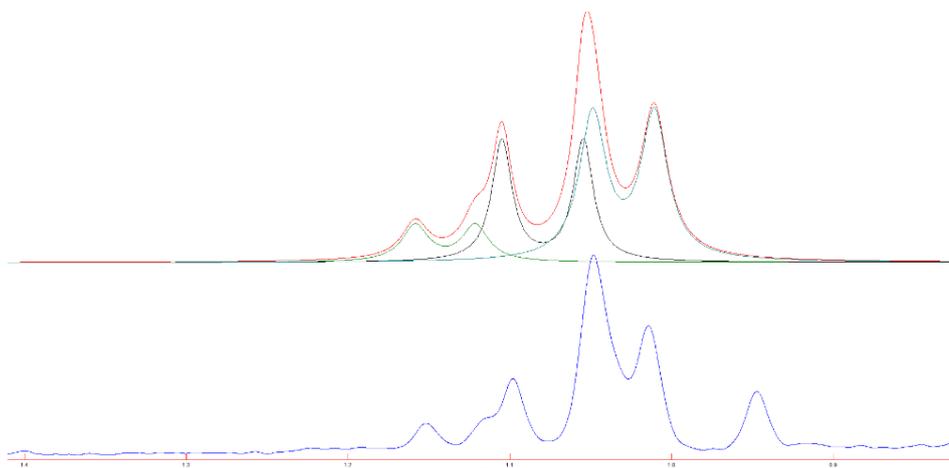


Figure 30 : Déconvolution à l'aide du logiciel DMfit@ (en haut) avec trois systèmes doublet (en vert et bleu) et le spectre résultant (en rouge) simulant le spectre ${}^6\text{Li}$ dans la gamme 0.9-1.3 ppm (en bas)

Dans un souci de clarté, la caractérisation du mélange sera divisée en 3 parties, chacune correspondant aux différentes informations ayant permis la détermination de chaque agrégat dans le mélange.

a) *Etude structurale du 1^{er} agrégat formé*

Afin de mieux investiguer la structure des agrégats, des spectres 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR et ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY ont été enregistrés à 185K sur le mélange de la **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}{}^6\text{Li}$. Sur le spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR, le signal doublet à 1.14 ppm présente une corrélation, soit un couplage scalaire, avec le singulet à 0.95 ppm. Ce couplage scalaire entre les deux signaux lithium est l'indication de l'appartenance de ces deux noyaux à un même agrégat (Figure 31).

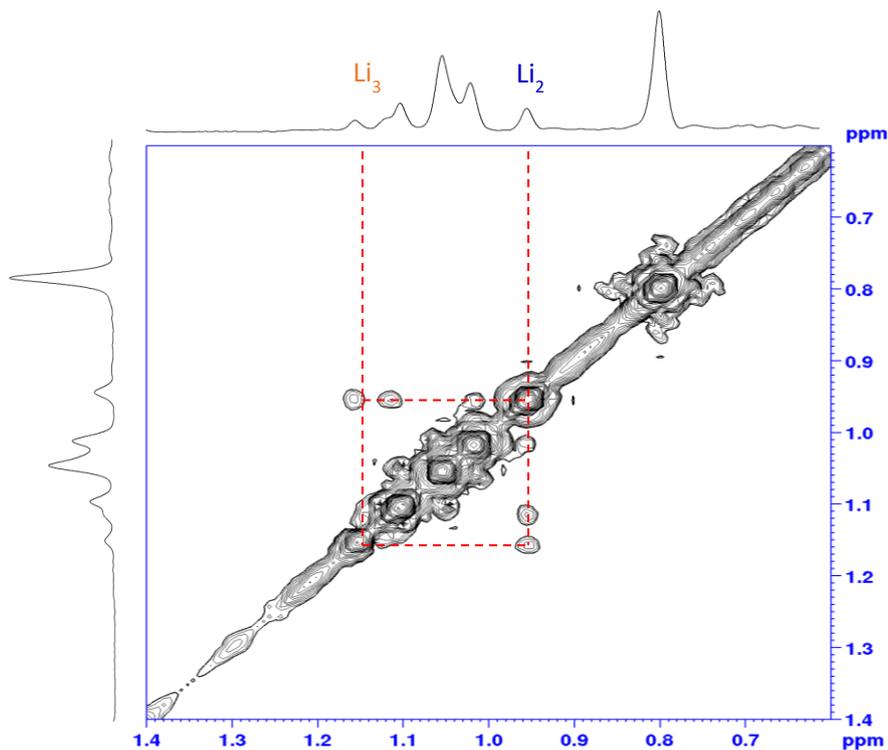


Figure 31 : Spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR ($\Delta = 250$ ms, 128 incréments t_1) obtenue sur une solution de **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}{}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 185K. Agrandissement dans la gamme 0.6 à 1.4 ppm

L'observation, sur le spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY, de corrélations d'échange entre le doublet à 1.14 ppm, le singulet à 0.95 ppm et le doublet à 0.53 ppm est l'indication de l'appartenance des noyaux lithium à un même agrégat. En effet, à très basse température, la dynamique d'échange de l'atome de lithium est uniquement caractérisée par des échanges intra-agrégat, soit des échanges entre atomes de lithium d'un même agrégat. L'agrégat 1 est donc caractérisé par 2 signaux lithium couplés scalairement et la présence d'un noyau lithium supplémentaire au sein de l'agrégat à l'origine du signal doublet à 0.53 ppm (Figure 32).

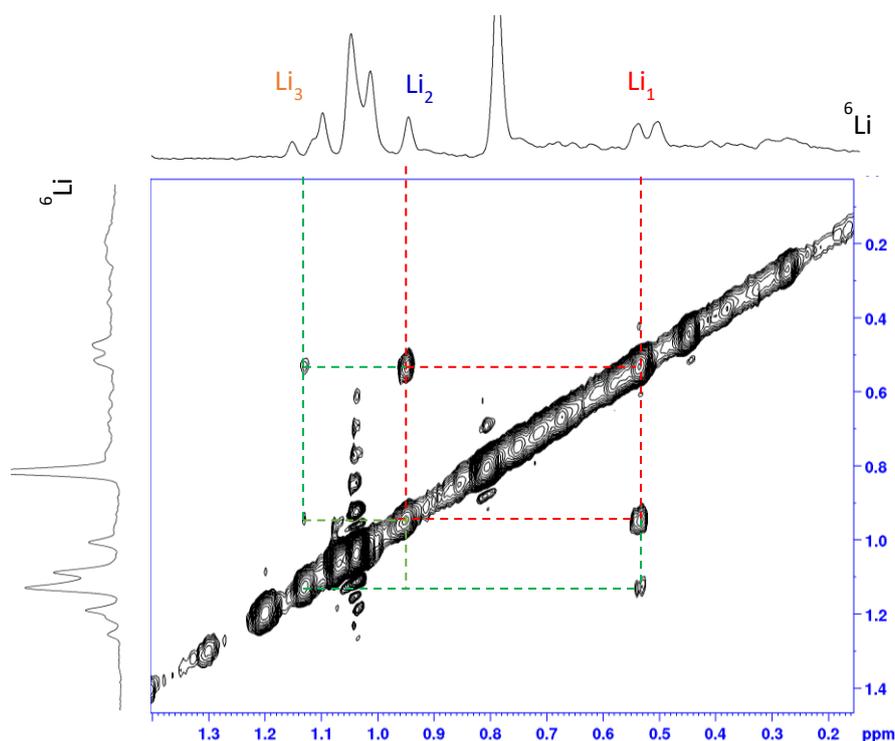


Figure 32 : Spectre RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY ($\tau_m = 1\text{s}$, 256 incréments t_1) du mélange sulfoximine non marquée après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF- d_8 à 185K. Agrandissement sur gamme 0.15 à 1.40 ppm

Afin de déterminer la composition exacte de cet agrégat, un spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY a été réalisé sur le mélange **sulfoximine** ${}^{15}\text{N}$ après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ à 185K. La Figure 33 montre un agrandissement du spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY sur la gamme ${}^1\text{H}$ entre -0.4 et -1.7 ppm, correspondant aux signaux ${}^1\text{H}$ du groupement méthylène en alpha de l'atome de lithium dans la molécule de $n\text{-BuLi}$. La présence d'une corrélation entre un signal lithium et ces signaux indiquent ainsi la présence de $n\text{-BuLi}$ au sein d'un agrégat. Pour les signaux doublets à 1.14 ppm et 0.53 ppm comme pour le signal singulet à 0.95 ppm, aucune corrélation n'a été observée avec les signaux du CH_2 (α) du $n\text{-BuLi}$. Cette observation laisse supposer que nous sommes en présence d'un agrégat mixte constitué de la sulfoximine dilithiée avec une espèce lithiée autre que le $n\text{-BuLi}$.

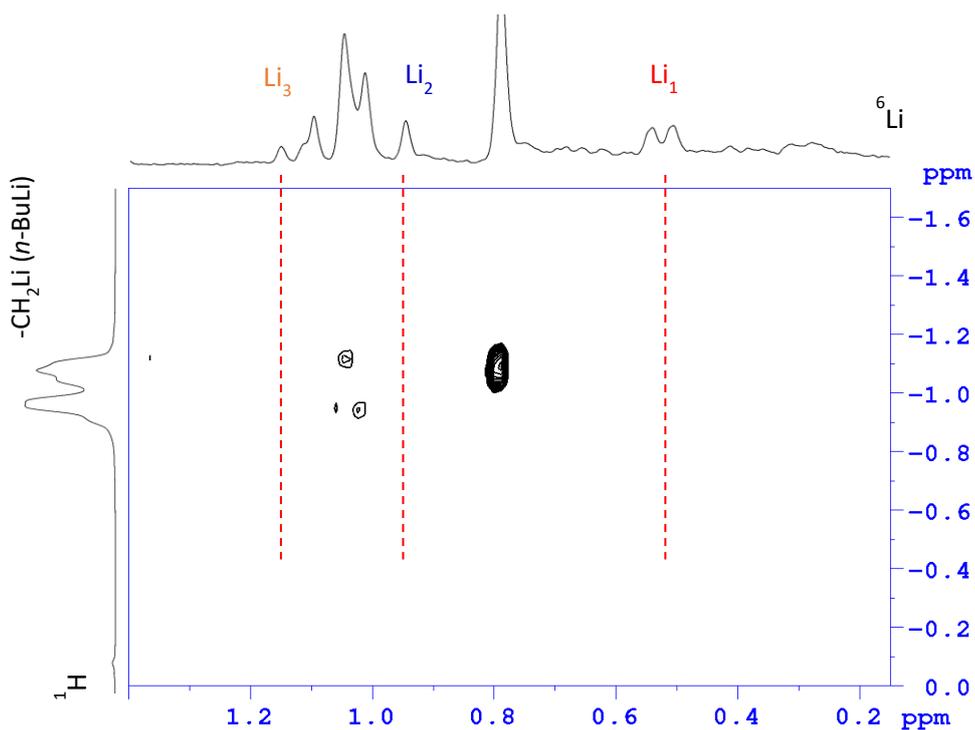


Figure 33 : Spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY ($\tau_m = 2\text{s}$, 256 incréments t_1) du mélange *sulfoximine* ${}^{15}\text{N}$ après ajout de 5 équivalents de *n*-BuLi dans le THF- d_8 à 185K. Agrandissement sur la gamme ${}^1\text{H}$ entre 0 et -1.7 ppm.

L'analyse du spectre 1D lithium de la solution de *n*-Bu ${}^6\text{Li}$ dans le THF, utilisée pour la préparation de ce mélange, montre la présence de 11% de *n*-BuOLi dans la solution (Figure 34, a). Il est donc possible que le *n*-BuOLi présent dans le milieu, forme des agrégats mixtes avec la sulfoximine dilithiée. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons préparé un nouveau mélange à 5 équivalents de *n*-BuLi à partir d'une nouvelle solution de *n*-Bu ${}^6\text{Li}$ contenant uniquement 3% d'alcoolate (Figure 34b et 34d). Le spectre 1D ${}^6\text{Li}$ du mélange présente une forte diminution de l'intensité des trois signaux à 1.14 ; 0.95 et 0.53 ppm confirmant que ces signaux sont issus d'atomes de lithium impliqués dans un agrégat mixte tétramère composé de sulfoximine dilithiée et de *n*-BuOLi (Figure 34).

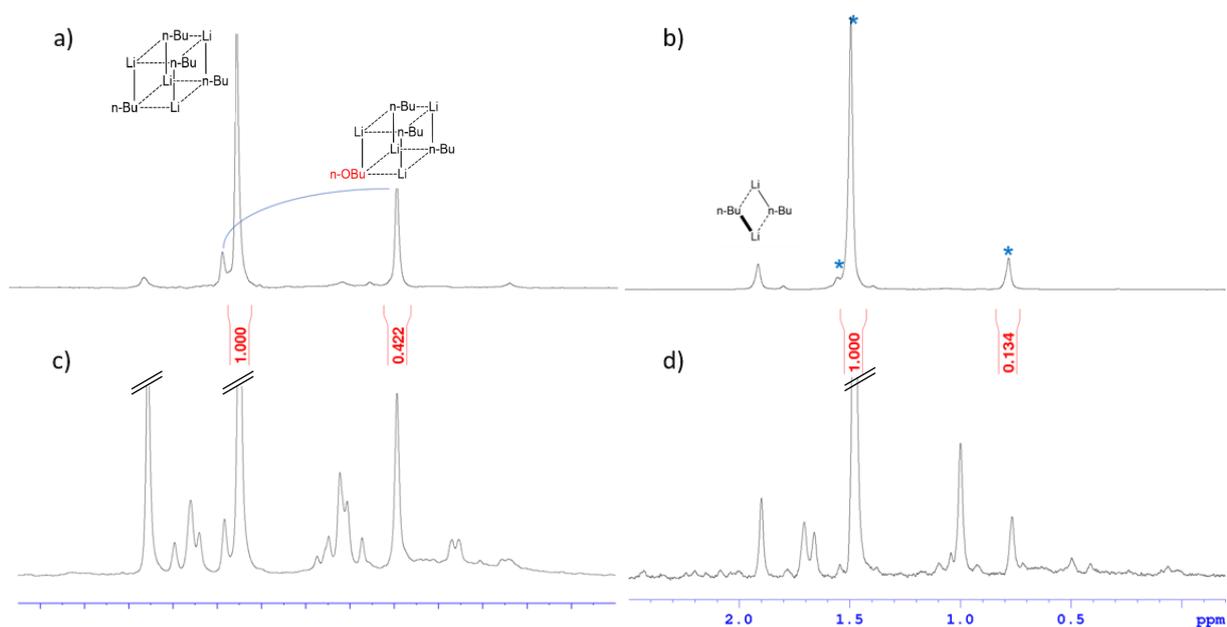


Figure 34 : Spectres RMN 1D 73,6 MHz ^6Li (32 scans) obtenus dans le THF- d_8 à 185K sur : a) solution de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ contenant 13% alcoolate ; b) solution de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ contenant 3% alcoolate ; c) mélange **sulfoximine** ^{15}N après ajout de 5 équivalents de la solution de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ contenant 13% alcoolate et d) mélange de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de la solution de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ 3% d'alcoolate

La détermination de la structure tridimensionnelle ainsi que la solvation de cet agrégat a été obtenue à l'aide des mesures de diffusions moléculaires. En effet, il est possible de relier le coefficient de diffusion d'une espèce, mesuré à l'aide d'une expérience DOSY, à sa masse molaire en utilisant la méthode des références internes. Les signaux ^1H de nos espèces n'étant pas résolus, une expérience 2D DOSY avec observation du noyau lithium 6 a été privilégiée du fait d'une meilleure résolution du spectre 1D ^6Li (Figure 35).

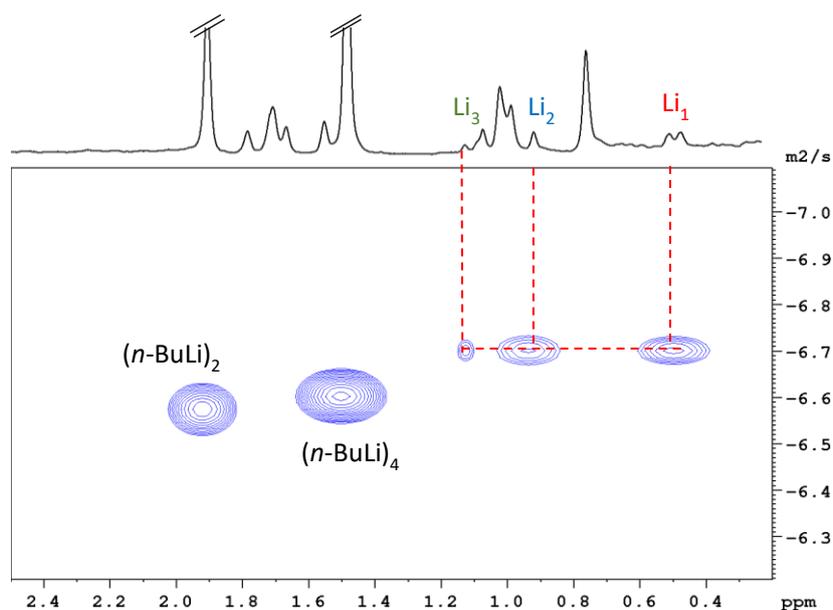


Figure 35 : Spectre 2D ^6Li DOSY d'un mélange à 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ avec la sulfoximine dans le THF- d_8 à 185K

Malheureusement, du fait de la grande réactivité des espèces lithiées et de la dynamique des atomes de lithium, il est très difficile de disposer de références internes lithiées. Pour pallier à ce problème, nous avons utilisé comme références internes les agrégats *n*-BuLi en excès dans la solution dont l'état d'agrégation et de solvation sont connus¹²². La droite de calibration $\text{Log } D = f(\text{log } M)$ a été établie à partir des coefficients de diffusion et de la masse du dimère du *n*-buthyllithium tétrasolvaté (*n*-BuLi)₂.4 THF caractérisé par le signal à 1.9ppm, du tétramère du *n*-buthyllithium tétrasolvaté (*n*-BuLi)₄.4 THF caractérisé par le signal à 1.48 ppm ainsi que l'agrégat mixte tétrasolvaté (*n*-BuLi)₃(*n*-BuOLi)₁.4 THF caractérisé par les signaux à 1.55 et 0.78 ppm. Cependant, cette droite de calibration à trois références ne permet pas une grande précision sur l'équation de la courbe de tendance. De plus, les masses molaires du (*n*-BuLi)₄.4 THF à 544 g.mol⁻¹ et (*n*-BuLi)₃(*n*-BuOLi)₁.4 THF à 560 g.mol⁻¹ sont très proches, diminuant encore la précision de cette méthode (Tableau 3, Figure 35).

Agrégat	M (g/mol)	D 10 ⁻⁷ (m ² /s)	Log M	-Log D
(<i>n</i> -BuLi) ₂	272,2	1,98	2,4348	6,7033
(<i>n</i> -BuLi) ₄	544	1,80	2,7355	6,7447
(<i>n</i> -BuLi) ₃ (<i>n</i> -BuOLi) ₁	560	1,80	2,7481	6,7447
Agrégat 1	624	1,77	2,7952	6,7520
	624	1,77	2,7952	6,7520

Tableau 3 : Valeurs des coefficients de diffusion et des masses molaires issus du traitement du spectre 2D ⁶Li DOSY

Afin d'apporter une plus grande précision à la mesure déterminée par l'expérience 2D ⁶Li DOSY, la méthode de calibration externe a été utilisée. Cette méthode est basée sur une relation linéaire entre le logarithme des différents coefficients de diffusion, et ce indépendamment du gradient, de la force du champ, des changements de viscosité ou de température. Ainsi, à partir d'un composé de référence tel que le THF, il est possible de normaliser la valeur des coefficients de diffusion obtenus et d'utiliser une droite de calibration externe :

$$\text{Log } D_{x, \text{norm}} = \text{Log } D_{\text{ref}, \text{fix}} - \text{Log } D_{\text{ref}} + \text{Log } D_x$$

Cependant, pour une normalisation des coefficients de diffusion déterminés à partir de la carte 2D ⁶Li DOSY, il est nécessaire de disposer d'une seconde référence avec des signaux proton et lithium. Notre espèce ne possédant pas de signaux résolus sur le spectre proton, il a été nécessaire d'utiliser comme seconde espèce de référence le tétramère pur (*n*-BuLi)₄ dont les signaux ⁶Li et ¹H sont bien identifiés sur les spectres. Les cartes 2D ⁶Li DOSY et ¹H ont été réalisées et les coefficients de diffusion associée au THF, au (*n*-BuLi)₄ et à l'agrégat 1 ont été déterminés et reportés dans le Tableau 4.

Agrégat	-Log D ⁶ Li	-Log D ¹ H	Log M	M (g/mol)
THF externe	----	8,6437	1,858	72
THF interne	----	5,1993	1,858	72
(<i>n</i> -BuLi) ₄	6,653	5,7022	2,7355	544
Agrégat 1	6,735	5,736	2,805	638
	6,735	5,736	2,805	638

Tableau 4 : Valeurs des coefficients de diffusion et des masses molaires issus du traitement des spectres 2D ⁶Li DOSY et 2D ¹H DOSY.

L'utilisation de la droite de calibration externe correspondant aux sphères dissipées et ellipsoïdales, représentant de manière générale les organolithiens, a permis de déterminer une masse molaire expérimentale de 638 g.mol⁻¹, soit un écart de 4,5% à la valeur théorique d'un tétramère mixte tétrasolvaté constitué d'une molécule de sulfoximine et de deux molécules de *n*-BuOLi. Cet écart pourrait provenir de la forte dynamique de la solvation du lithium en solution ainsi que des fluctuations expérimentales. Cette structure d'agrégat est en accord avec la valeur du couplage ¹J_{6Li-15N} = 2,6Hz et les proximités spatiales extraites de l'expérience 2D ⁶Li-¹H HOESY (Figure 36).

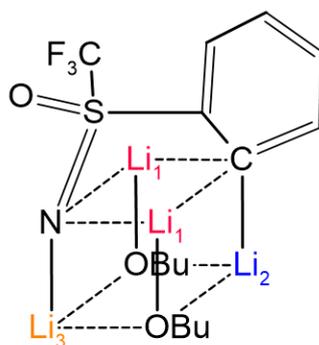


Figure 36 : Structure de l'agrégat 1

La déconvolution des signaux du spectre 1D ⁶Li à 1.14, 0.95 et 0.53 ppm a été réalisée, respectivement par un doublet avec une constante ¹J_{15N-6Li} = 2,6 Hz et une amplitude relative de 0,83, un singulet d'amplitude relative de 1 et un doublet avec une constante ¹J_{N-Li} = 2,6 Hz d'amplitude relative de 2. Cette déconvolution a permis l'attribution des signaux à 1.14 ppm au lithium Li₃, le signal à 0,95 ppm au lithium Li₂ et le signal à 0.53 ppm aux deux noyaux Li₁ confirmant la structure proposée pour l'agrégat mixte [sulfoximide/(*n*-BuOLi)₂]*4THF (Figure 37).

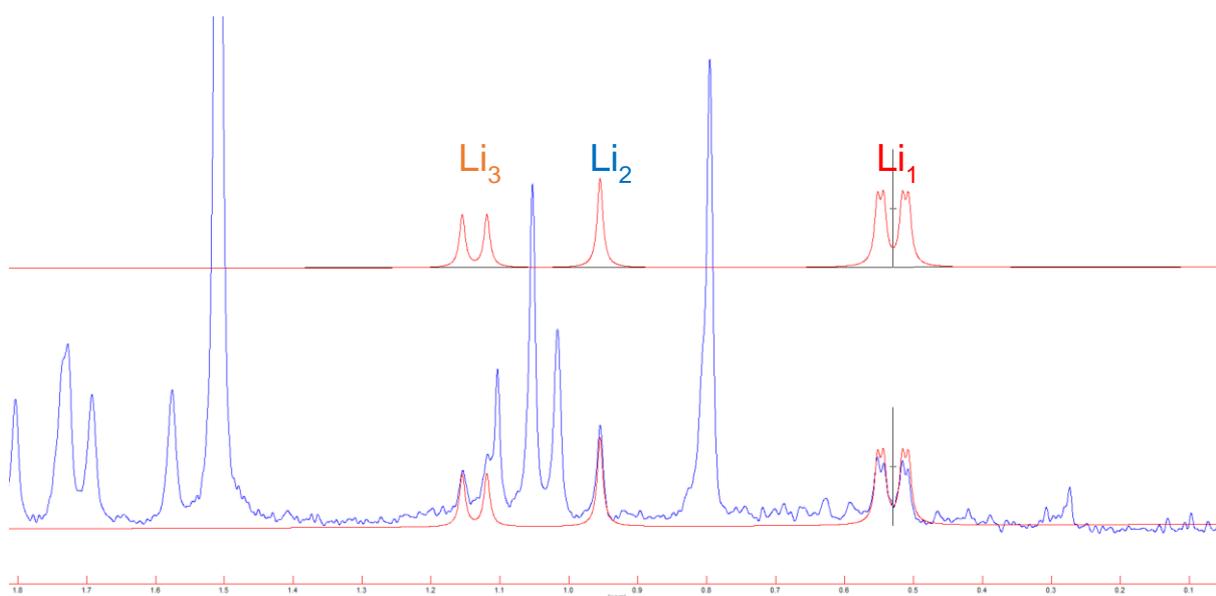


Figure 37 : Spectre simulé de l'agrégat 1 (en haut) comparé au spectre expérimental obtenu (en bas) sur un mélange de sulfoximine ^{15}N avec ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le $\text{THF-}d_8$ à 185K

Cependant, sur la base de la structure proposée, aucune explication n'a pu être donnée à la multiplicité du doublet de doublet observée sur le signal à 0.53 ppm. En effet, un dédoublement du signal semble exister avec un écart de 0.6 Hz. Cette valeur est trop faible pour être due à une interaction de couplage scalaire entre l'atome de lithium et un atome d'azote. Un mélange à 5 équivalents en $n\text{-BuLi}$ a ainsi été réalisé sur une sulfoximine non marquée afin de supprimer cette interaction possible entre l'atome de lithium et l'atome d'azote et de confirmer cette hypothèse. Le spectre ^6Li obtenu montre également, pour le signal à 0.53 ppm, un dédoublement avec écart de 0,6 Hz (Figure 38).

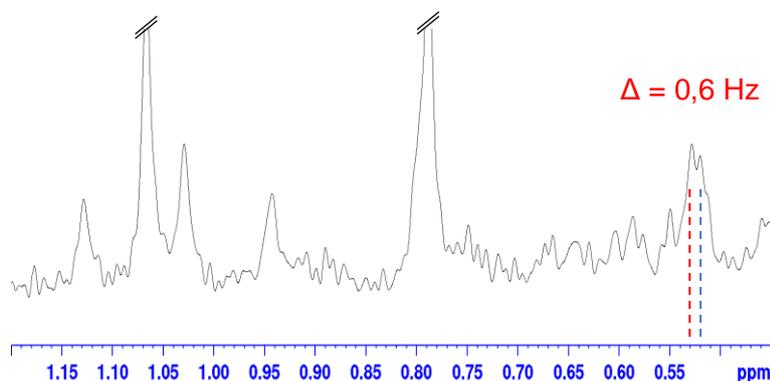


Figure 38 : Spectre RMN 1D 73,6 MHz ^6Li obtenu en 32 scans sur une solution de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le $\text{THF-}d_8$ à 185K

La sulfoximine possédant un centre asymétrique, cet écart pourrait provenir d'une différenciation des énantiomères au sein de l'agrégat. Pour vérifier cette hypothèse, deux solutions à 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ ont donc été préparées sur deux tubes de sulfoximine énantiomériquement pure, l'une 100% (R) et l'autre 100% (S). Les deux spectres 1D ^6Li résultant ne présentent plus qu'un seul signal à ≈ 0.53 ppm, confirmant que l'écart de 0.6 Hz, observé dans les mélanges racémiques, provient d'une différenciation des énantiomères au sein de l'agrégat 1 (Figure 39).

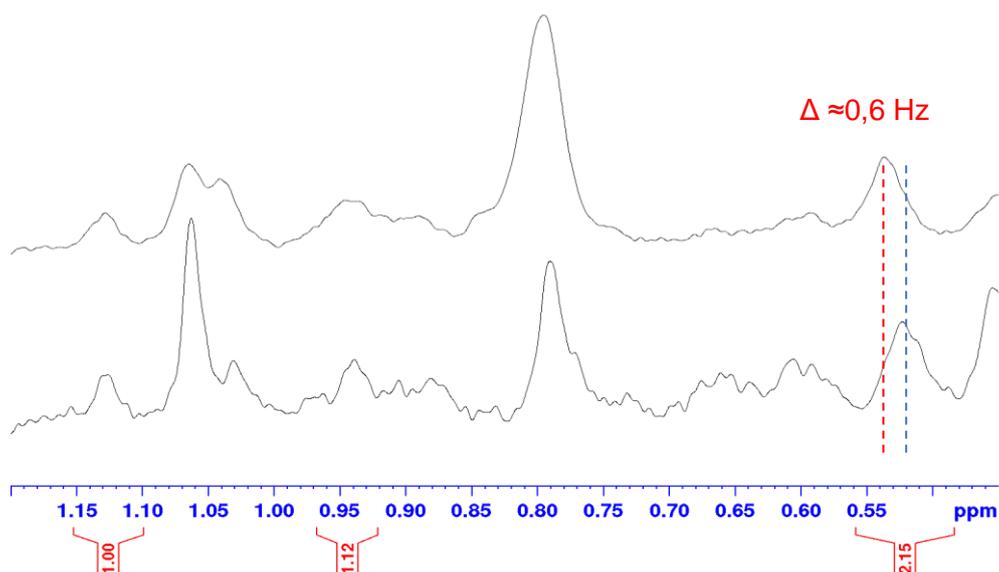


Figure 39 : Spectres 1D 73,6 MHz ${}^6\text{Li}$ (32 scans) du mélange de sulfoximine 100% (R) (en haut) et 100% (S) (en bas) après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_3 à 185K

a) *Etude structurale du 2nd agrégat formé*

Le couplage scalaire ${}^1J_{\text{Li-N}} = 3,7$ Hz mesuré sur le signal lithium doublet à 1.08 ppm indique que nous sommes en présence d'un agrégat dimère ou trimère avec un atome de lithium lié à deux atomes d'azote. Afin de mieux investiguer la structure de cet agrégat, des spectres 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR, ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY et ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY ont été enregistrés sur le mélange de la sulfoximine non marquée après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$. Sur la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR, le signal doublet à 1.08 ppm avec une constante de couplage ${}^1J_{\text{Li-N}} = 3,7$ Hz ne présente aucune corrélation de couplage scalaire homonucléaire. Cette absence de couplage scalaire peut être expliquée par la présence d'un hétéroatome directement lié à l'atome de lithium ou à une équivalence de tous les atomes de lithium au sein de l'agrégat.

Le spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY à 185K a permis de mettre en évidence la présence d'une corrélation d'échange entre le signal doublet à 1.08 ppm et un signal singulet à 1.73 ppm. Cette corrélation, observée à très basse température, traduit un échange entre des atomes de lithiums au sein d'un même agrégat (Figure 40). Ainsi, tous les atomes de lithium au sein de cet agrégat ne sont pas équivalents et l'absence de couplage entre les signaux à 1.08 et 1.73 ppm pourrait être due à la présence d'hétéroatomes directement liés à l'atome de lithium.

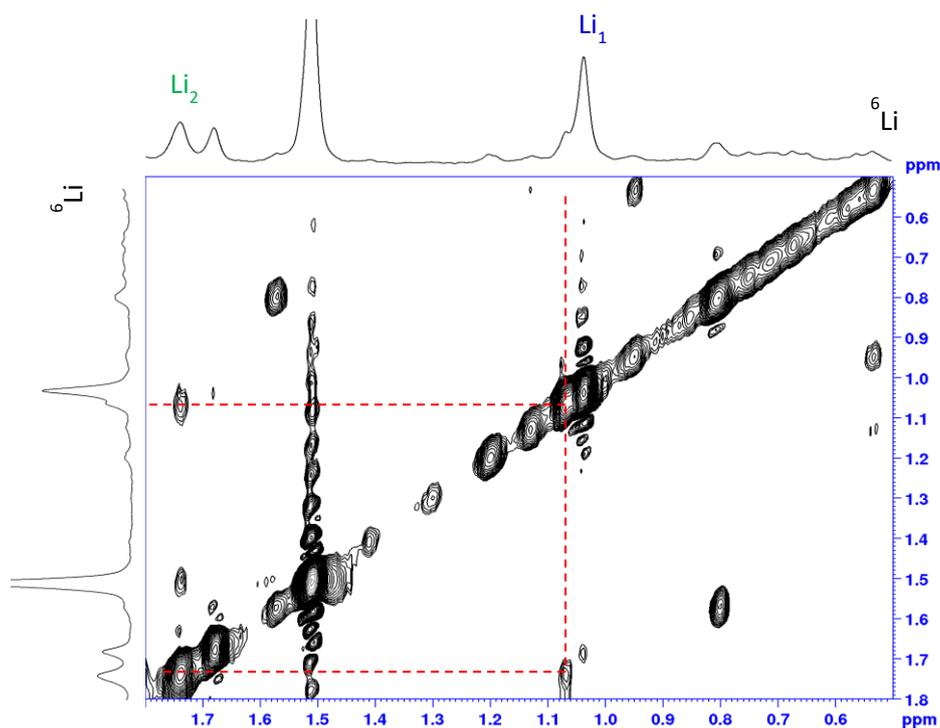


Figure 40 : Spectre RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY ($\tau_m = 1\text{s}$, 256 incréments t_1) réalisé sur une solution de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF-d_8 à 185K

Le rapport d'intégration entre les signaux lithium de l'agrégat 2 a été obtenu par déconvolution du spectre 1D ${}^6\text{Li}$ avec à 1.08 ppm un signal Li_1 doublet avec une constante de couplage ${}^1J_{15\text{N}-6\text{Li}} = 3,7\text{ Hz}$ et à 1.73 ppm le signal Li_2 singulet. Un bon ajustement du spectre expérimental a été obtenu pour un rapport d'amplitude 2 : 1 entre les deux signaux indiquant que l'agrégat 2 comprend 3 atomes de lithium dont deux sont équivalents.

Afin de déterminer la structure exacte de cet agrégat, un spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY a été réalisé sur le mélange sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ à 185K. Un agrandissement du spectre sur la zone ${}^1\text{H}$ entre -0.7 et -1.4 ppm (signaux protons de CH_2 en alpha de Li) a permis de mettre en évidence la proximité spatiale entre les deux signaux lithium à 1.08 et 1.73 ppm, avec les signaux protons du $n\text{-BuLi}$ (Figure 41). Ainsi, l'agrégat 2 est un agrégat mixte dimère ou trimère entre la sulfoximine dilithiée et le $n\text{-BuLi}$.

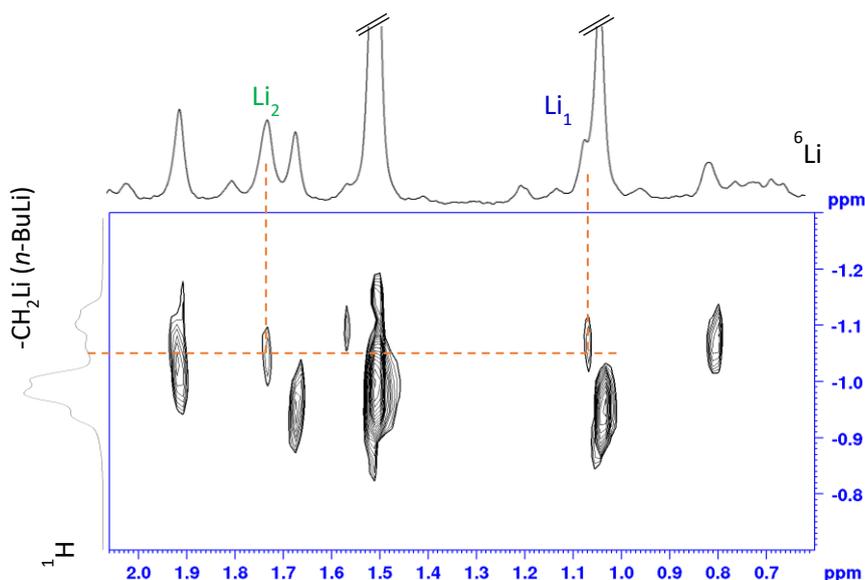


Figure 41 : Spectre 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY ($\tau_m=2\text{s}$, 256 incréments t_1) du mélange sulfoximine non marquée après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF- d_8 à 185K

En se basant sur la relation de Koizumi et Kikuchi, une constante de couplage ${}^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 3.7 \text{ Hz}$ est associée à un agrégat présentant deux atomes de lithium voisins à l'azote marqué. Ainsi, cette espèce est dans un état d'agrégation dimère ou trimère. Afin d'identifier précisément l'état d'agrégation de cette espèce, une carte 2D ${}^6\text{Li}$ DOSY a été enregistrée pour déterminer les coefficients de diffusion et remonter à la masse molaire expérimentale (Tableau 5).

Agrégat	M (g/mol)	D 10^{-7} (m^2/s)	Log M	-Log D
$(n\text{-BuLi})_2$	272.2	1.91	2.4348	6.7189
$(n\text{-BuLi})_4$	544	1.78	2.7355	6.7495
$(n\text{-BuLi})_3(n\text{-BuOLi})_1$	560	1.77	2.7481	6.7520
Agrégat 1	622.8	1.74	2.7943	6.7594
Agrégat 2	526.8	1.78	2.4830	6.7520

Tableau 5 : Valeurs des coefficients de diffusion et des masses molaires issus du traitement de la carte 2D ${}^6\text{Li}$ DOSY

La droite de calibration $\text{Log D} = f(\text{Log M})$ a donc été établie à partir de références lithiées déjà présentes dans l'échantillon et dont les masses molaires et les degrés de solvation sont connus : le tétramère du $n\text{-BuLi}$ ($(n\text{-BuLi})_4$), le dimère du $n\text{-BuLi}$ ($(n\text{-BuLi})_2$), l'agrégat mixte $(n\text{-BuLi})_3(n\text{-BuOLi})_1$ ainsi que l'agrégat 1 (sulfoximine/ $(n\text{-BuOLi})_2$) déterminé précédemment (Figure 42). L'utilisation de cette droite a permis d'extraire, pour cet agrégat, une masse expérimentale de $526,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

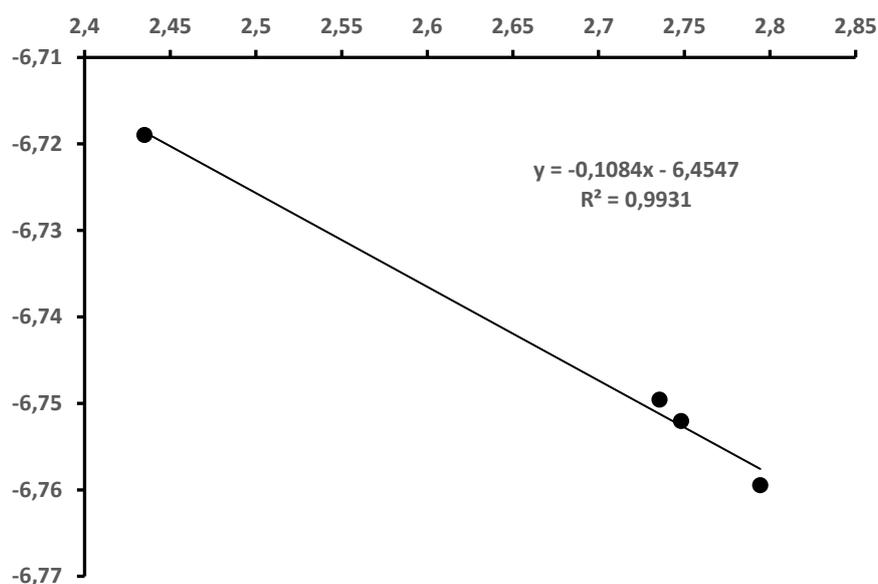


Figure 42 : Droite de calibration $\log D = f(\log M)$ associée à la carte 2D ^6Li DOSY

Afin de confirmer les résultats de l'expérience 2D ^6Li DOSY, une carte 2D ^1H DOSY avec une calibration externe a été réalisée. La référence interne permettant l'utilisation de la droite de calibration externe choisie a été le THF, tandis que le signal ^1H et ^6Li du $(n\text{-BuLi})_4$ a permis de normaliser le coefficient de diffusion ^6Li obtenu pour l'agrégat 2 à un coefficient de diffusion ^1H .

Agrégat	-Log D ^6Li	-Log D ^1H	Log M	M (g/mol)
THF externe	----	8.6437	1.858	72
THF interne	-----	5.1993	1.858	72
$(n\text{-BuLi})_4$	6.719	5,7022	2.7355	544
Agrégat 2	6,721	5.7042	2.7489	561

Tableau 6 : Valeurs des coefficients de diffusion et des masses molaires issus du traitement des spectres 2D ^6Li DOSY et 2D ^1H DOSY

L'utilisation de la droite de calibration externe, correspondant aux sphères dissipées et ellipsoïdales, représentant de manière générale les organolithiens, a permis de déterminer une masse molaire expérimentale de $561 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

L'acquisition ainsi que le traitement de la carte 2D ^6Li DOSY pour les deux signaux lithium à 1.08 et 1.73 ppm ont permis de déterminer, à l'aide de la droite de calibration externe, une masse molaire expérimentale de $561 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette masse molaire, compte tenu des informations de couplage scalaire lithium-lithium, de couplage dipolaire lithium-proton, d'intégration des signaux lithium ainsi que la solvatation des atomes de lithium, correspond à un agrégat mixte dimère entre une sulfoximine

dilithiée et une molécule de *n*-BuLi, solvaté en moyenne par 4 molécules de THF [(Sulfoximine dilithiée/*n*-BuLi)*4 THF]. (Figure 43).

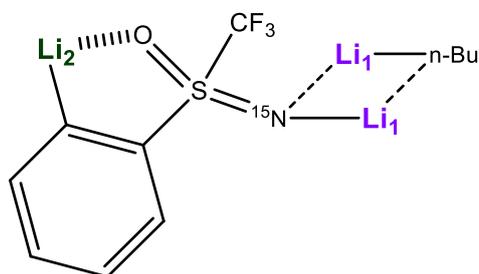


Figure 43 : Structure de l'agrégat 2

Afin de mieux visualiser la similarité entre les signaux expérimentaux et ceux de l'agrégat 2 proposé, le spectre lithium a été simulé à l'aide du logiciel DMFit@ avec un système constitué des deux signaux de cet agrégat. Un premier signal Li_1 doublet à 1.08 ppm avec une constante $^1J_{N-Li} = 3,7$ Hz et une amplitude relative de 0,15 et un second signal correspond au lithium Li_2 à 1.73 ppm avec une amplitude relative de 0,08 (Figure 44).

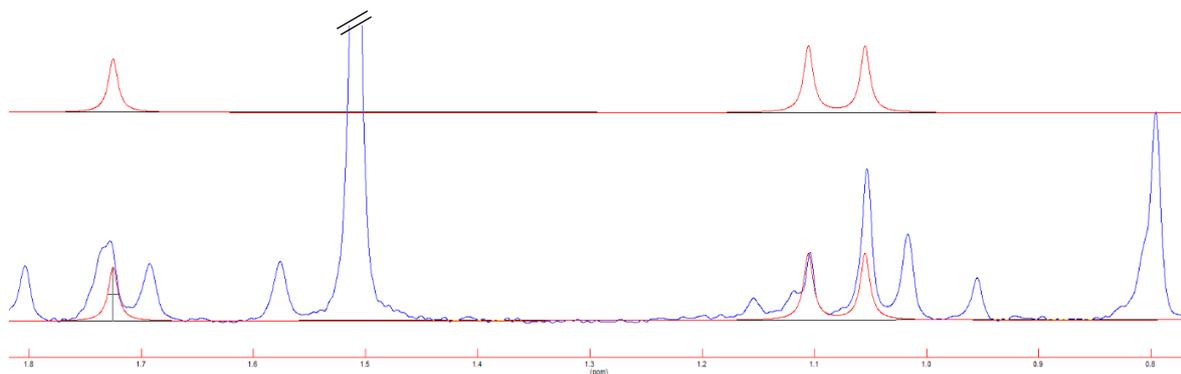


Figure 44 : Spectre simulé de l'agrégat 2 (en haut) comparé au spectre expérimental obtenu (en bas) pour un mélange de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de *n*-BuLi dans le THF- d_8 à 185K

b) Etude structurale du 3^{ème} agrégat formé

Sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$ de la solution de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$, trois signaux, un doublet à 1.04 ppm et deux singulets à 1.69 ppm et 1.74 ppm, n'ont pas encore été attribués et doivent appartenir au troisième agrégat (agrégat 3). L'appartenance de ces trois signaux, dont le rapport d'intégration obtenu par déconvolution du spectre est de 3 :1 :1, à un même agrégat 3 est clairement montrée par la présence sur la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY à 185K par la présence d'une corrélation d'échange intra-agrégat entre le signal doublet à 1.04 ppm et le signal singulet à 1.69 ppm (Figure 45).

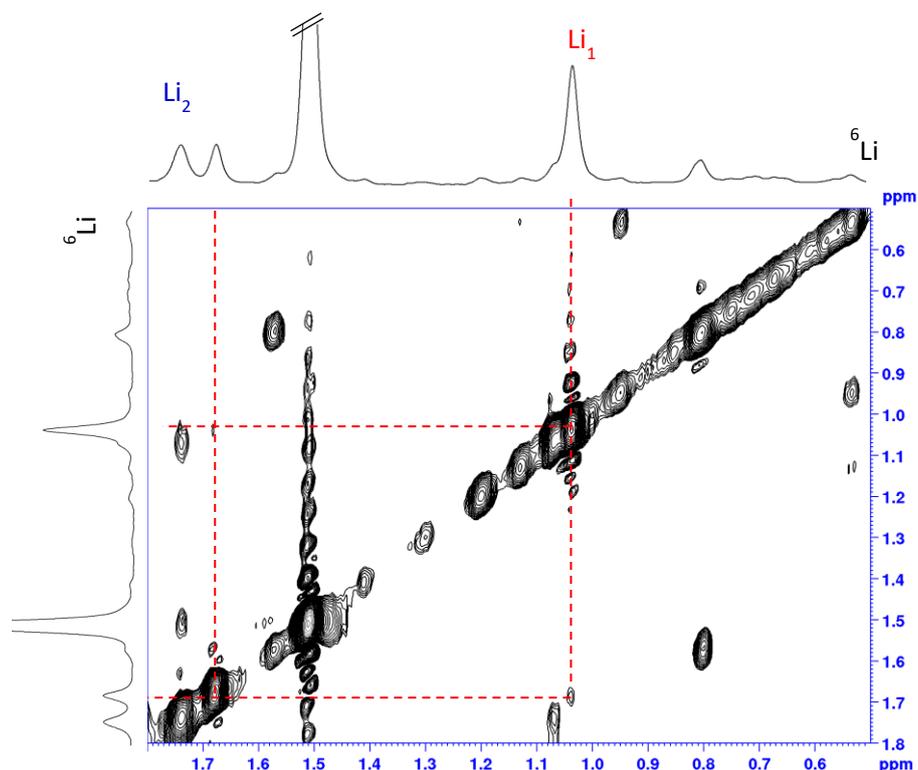


Figure 45 : Spectre RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ EXSY ($\tau_m = 2\text{s}$, 128 incréments t_1) obtenu sur une solution de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}{}^6\text{Li}$ dans le THF-d_3 à 185K

Cette appartenance est également confirmée sur la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR par une corrélation de couplage scalaire entre le doublet à 1.04 ppm et le signal singulet à 1.74 ppm (Figure 46).

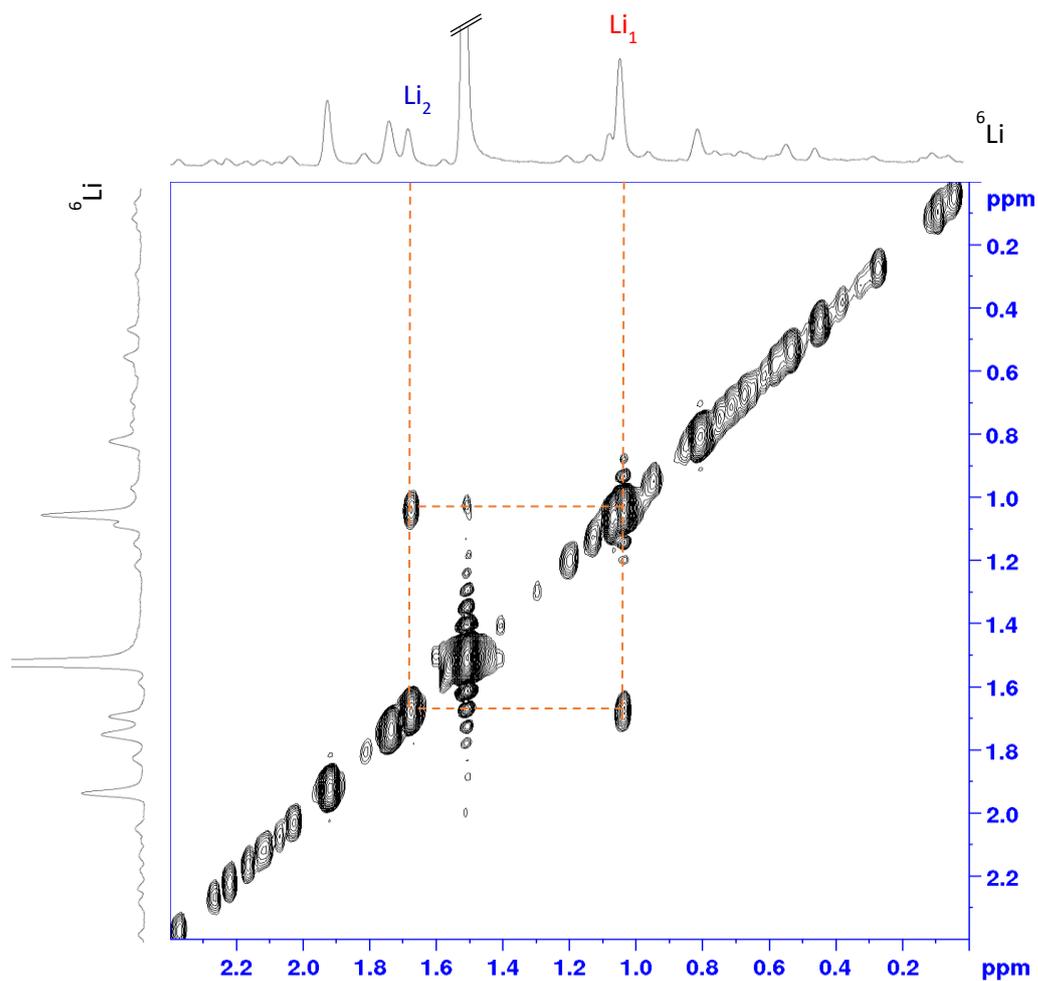


Figure 46 : Spectre RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR ($\Delta = 250$ ms, 258 incréments t_1) d'un mélange de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF-d_8 à 185K

L'analyse de la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY, et plus particulièrement la région des protons CH_2 en α de l'atome de lithium du $n\text{-BuLi}$, montre une proximité spatiale entre les deux signaux lithium caractérisant l'agrégat 3, à 1.04 et 1.69 ppm, et les protons $\text{CH}_2(\alpha)$ du $n\text{-BuLi}$ suggérant que l'agrégat 3 est un complexe entre la sulfoximine dilithiée et une ou plusieurs molécules de $n\text{-BuLi}$ (Figure 47). La constante de couplage ${}^1J_{\text{Li-N}} = 2,7$ Hz, observée pour le signal à 1.04 ppm et le ratio d'intégration 3 : 1 entre les deux signaux lithium couplés sont l'indication de l'implication des deux noyaux lithium dans un agrégat tétramère.

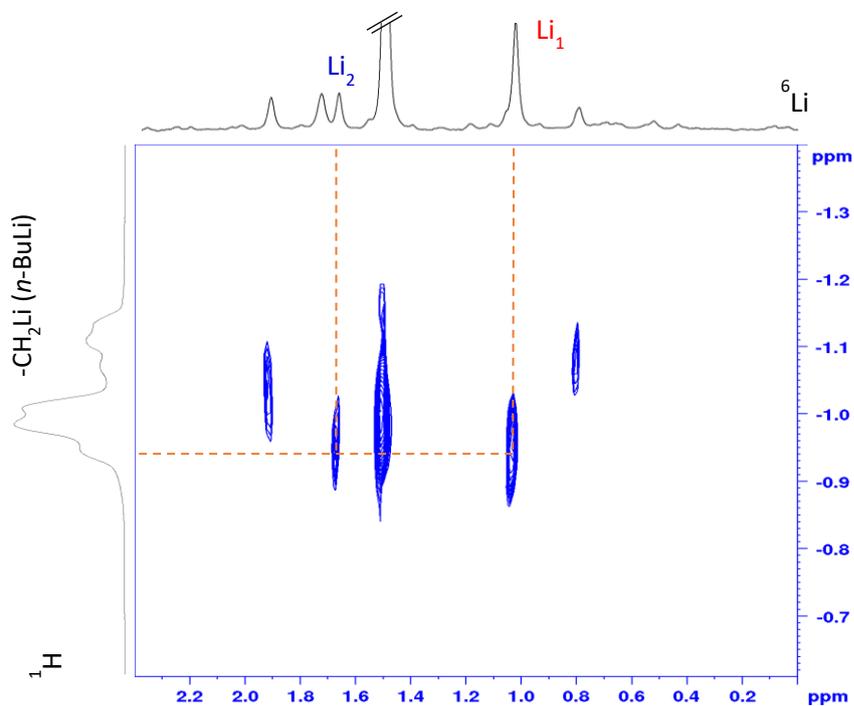


Figure 47 : Spectre RMN 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY ($\tau_m = 2\text{s}$, 256 incréments t_1) obtenu sur une solution de sulfoximine non marquée après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF- d_8 à 185K

Ainsi, de même que pour la structure de l'agrégat 2, l'agrégat 3 est un complexe entre la sulfoximine dilithiée et une ou des molécules de $n\text{-BuLi}$. De plus, la constante de couplage ${}^1J_{\text{Li-N}} = 2,7\text{Hz}$, observée pour le signal à 1.035 ppm, correspond à un agrégat tétramère, avec un ratio d'intégration entre les deux signaux 3 :1 confirmant ainsi cette structure. Au vu des agrégats précédemment déterminés, l'hypothèse d'un agrégat similaire à l'agrégat 2 mais en version tétramérique a été émise.

Afin de déterminer la composition du complexe, une analyse des coefficients de diffusion extraits de la carte 2D ${}^6\text{Li}$ DOSY, enregistrée sur le mélange de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$, a été effectuée (Figure 48).

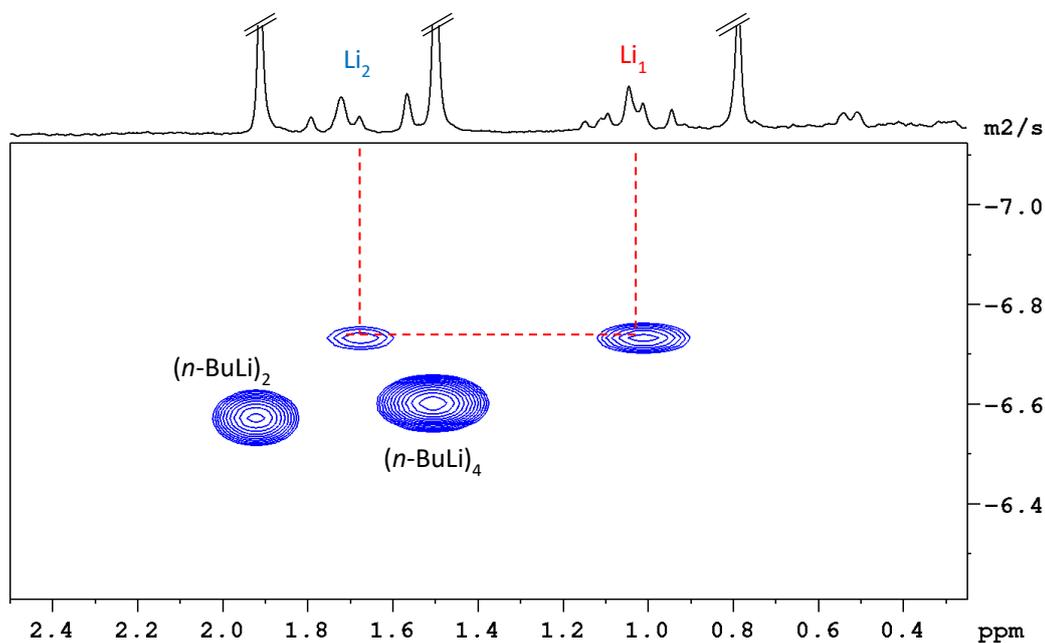


Figure 48 : Spectre RMN 2D ^6Li DOSY d'une solution de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ dans le THF-d_8 à 185K

La droite de calibration $\text{Log } D = f(\text{Log } M)$ a été construite à partir des coefficients de diffusion et des masses molaires des références déjà présentes dans notre échantillon : le tétramère du $n\text{-BuLi}$ ($n\text{-BuLi}$)₄, le dimère du $n\text{-BuLi}$ ($n\text{-BuLi}$)₂ ainsi que l'agrégat mixte ($n\text{-BuLi}$)₃($n\text{-BuOLi}$)₁. De plus, la structure solvatée de l'agrégat 1, déterminée précédemment, a été utilisée comme référence supplémentaire et a permis d'augmenter la précision de la droite de calibration (Tableau 7, Figure 49).

Agrégat	M (g/mol)	D 10 ⁻⁸ (m ² /s)	Log M	-Log D
($n\text{-BuLi}$) ₂	272.2	7.94	2.4348	7.1001
($n\text{-BuLi}$) ₄	544	6.76	2.7355	7.17
($n\text{-BuLi}$) ₃ ($n\text{-BuOLi}$) ₁	560	6.68	2.7481	7.1752
Agrégat 1	622.8	6.62	2.7943	7.1791
Agrégat 3	823.75	6.16	2.9158	7.2104
	823.75	6.16	2.9158	7.2104

Tableau 7 : Valeurs de coefficients de diffusion et de masses molaires issus du traitement du spectre 2D ^6Li DOSY

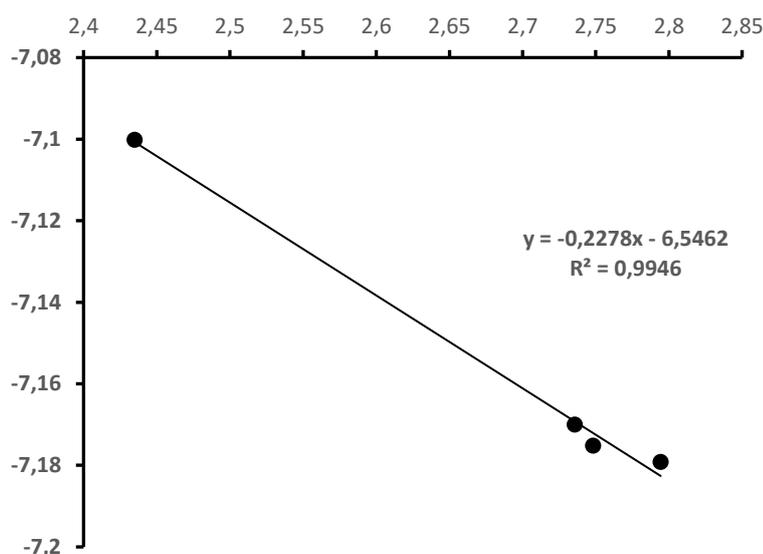


Figure 49 : Droite de calibration $\log D = f(\log M)$ associée à la carte 2D ^6Li DOSY

Afin de confirmer les résultats obtenus, une analyse des coefficients de diffusion à l'aide de la méthode de calibration externe a été réalisée. Le THF a été choisi comme référence interne, tandis que les signaux ^1H et ^6Li du $(n\text{-BuLi})_4$ ont permis de normaliser le coefficient de diffusion ^6Li obtenu pour l'agrégat 3 à un coefficient de diffusion ^1H . La calibration externe et une forme de molécules DES ont ainsi permis de déterminer une masse molaire expérimentale de $832 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Tableau 8).

Agrégat	-Log D ^6Li	-Log D ^1H	Log M	M (g/mol)
THF externe	----	8.6437	1.858	72
THF interne	-----	5.1993	1.858	72
$(n\text{-BuLi})_4$	6.653	5,7022	2.7355	544
Agrégat 3	6,772	5,804	2,919	832

Tableau 8 : Valeurs des coefficients de diffusion et des masses molaires issus du traitement des spectres 2D ^6Li DOSY et 2D ^1H DOSY.

Cette masse molaire, en accord avec les couplages scalaire lithium-lithium et lithium-azote, les proximités spatiales lithium-proton et de l'intégration des signaux lithium, correspond à un agrégat tétramère constitué d'une sulfoximine dilithiée et de 3 molécules de $n\text{-BuLi}$, solvatées par 6 molécules de THF (Figure 50).

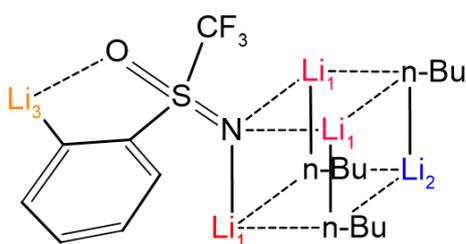


Figure 50 : Structure de l'agrégat 3

Afin de mieux visualiser la correspondance des signaux expérimentaux avec les signaux issus de l'agrégat 3 proposé, le spectre 1D ^6Li a été simulé en présentant un système constitué de trois signaux : i) un signal Li_1 doublet à 1.035 ppm avec une constante $^1J_{15\text{N}-6\text{Li}} = 2,7$ Hz et une amplitude relative de 0,33 ; ii) un second signal Li_2 à 1.687 ppm avec une amplitude relative de 0,12 ; et iii) un troisième signal Li_3 à 1.735 ppm avec une amplitude relative de 0,12 (Figure 51).

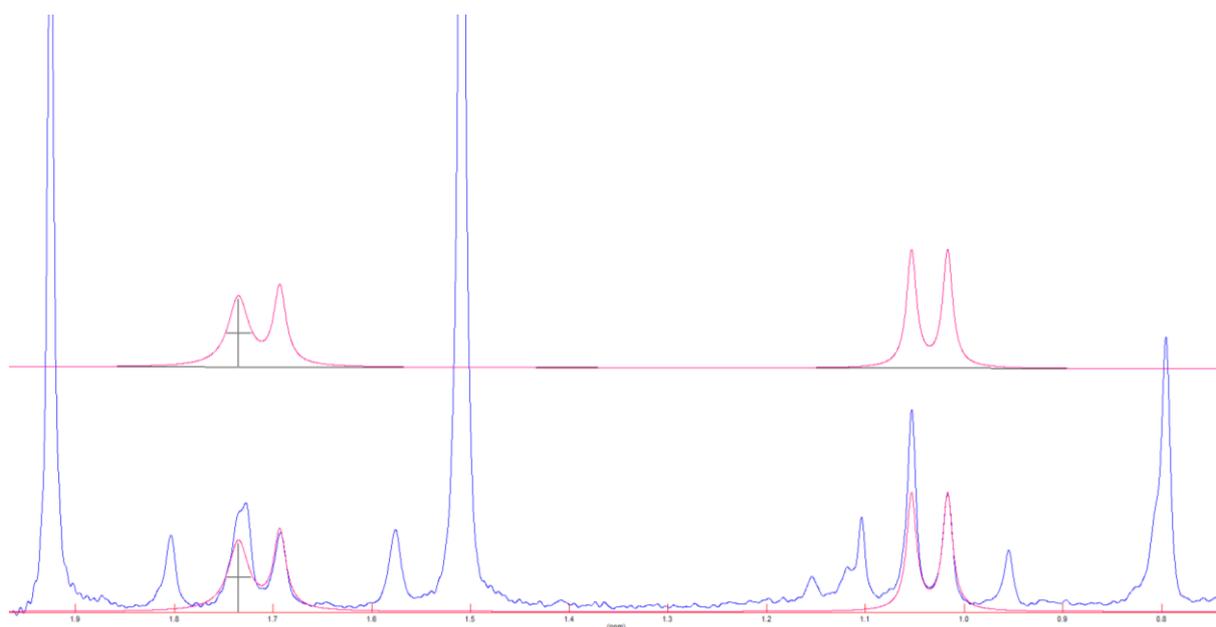


Figure 51 : Spectre RMN 1D ^6Li simulé de l'agrégat 3 seul (en haut) comparé au spectre expérimental (en bas) obtenu pour un mélange de sulfoximine avec ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF-d_8 à 185K

Enfin, dans le but de conclure sur l'ensemble des signaux attribués au cours de cette étude, une déconvolution de la totalité du spectre lithium a été réalisée, en reprenant les signaux caractéristiques des 3 agrégats, et un parfait ajustement avec le spectre expérimentale (Figure 52) a été obtenu pour les conditions suivantes :

- Pour le premier agrégat, un signal doublet à 1.14 ppm avec une constante de couplage $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 2,6$ Hz et une intégration relative de 0,05. Le second signal à 0.53 ppm est également doublet avec une constante $^1J_{6\text{Li}-15\text{N}} = 2,6$ Hz à 0.53 ppm avec une intégration de 0,12. Enfin, le dernier signal est présenté sous la forme d'un singulet à 0.95 ppm avec une intégration de 0,06.

- Le second agrégat est caractérisé par un système de deux signaux : un premier signal doublet à 1.08 ppm avec une constante $^1J_{\text{Li-}^{15}\text{N}} = 3,7 \text{ Hz}$ et une intégration relative de 0,15, ainsi qu'un second signal singulet à 1.73 ppm d'intégration de 0,08.
- Le dernier agrégat présente un système de trois signaux : un premier signal doublet à 1.04 ppm avec une constante $^1J_{\text{Li-}^{15}\text{N}} = 2,7 \text{ Hz}$ et une intégration de 0,33, un second signal singulet à 1.69 ppm d'intégration 0,12 et enfin un troisième signal singulet à 1.74 ppm d'intégration 0,12.

L'ensemble des observations nous permet de conclure que l'ajout de 5 équivalents de *n*-BuLi à une solution de sulfoximine dans le THF à -30°C, conduit à la formation d'un mélange complexe constitué, en plus des agrégats du *n*-buthyllithium en excès dans la solution (dimère et tétramère du *n*-buthyllithium et de l'agrégat tétramère mixte *n*-buthyllithium/*n*-butanolate de lithium (*n*-BuLi)/(*n*-BuOLi)), de 3 agrégats mixtes impliquant une sulfoximine: un agrégat dimère sulfoximine dilithiée/(*n*-BuLi) solvate par 4 molécules de THF (31%), un agrégat tétramère sulfoximine dilithiée/ (*n*-BuLi)₃ solvate par 6 molécules de THF (46%) et un agrégat tétramère sulfoximine dilithiée/ (*n*-BuOLi)₃ solvate par 4 molécules de THF (23%).

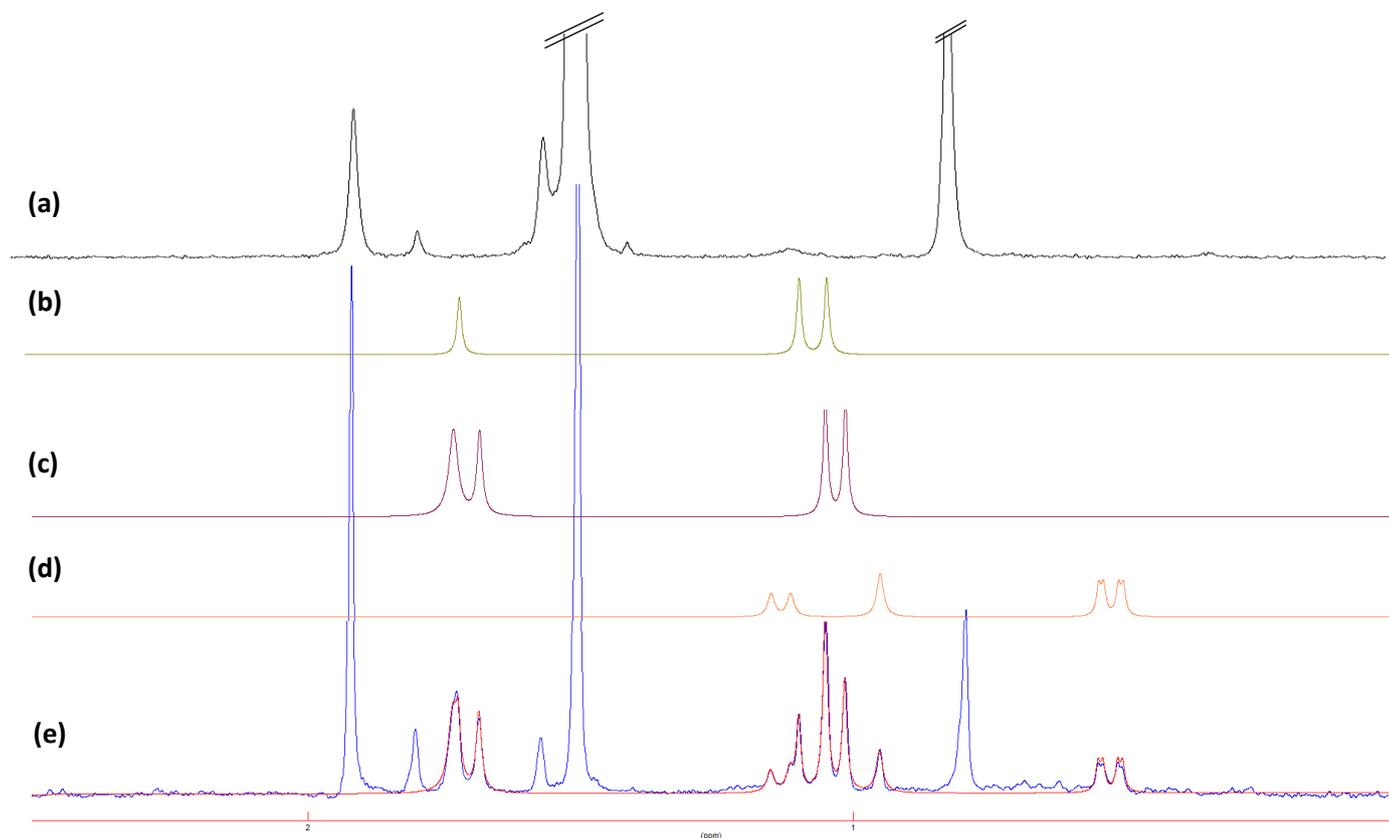


Figure 52 : (a) Spectre RMN 1D ^6Li du *n*-Bu⁶Li dans le THF-*d*₈ à 185K; (b) spectre théorique de l'agrégat 1 ; (c) spectre théorique de l'agrégat 2 ; (d) spectre théorique de l'agrégat 3 ; (e) Superposition du spectre théorique des agrégats 1, 2 et 3 (en rouge) avec le spectre RMN 1D ^6Li expérimental du mélange de sulfoximine ^{15}N après ajout de 5 équivalents de *n*-Bu⁶Li dans le THF-*d*₈ à 185K

1. Etude structurale et conformationnelle par DFT

Afin de compléter cette étude à 5 équivalents de *n*-BuLi, un travail de chimie quantique a été mené dans le but de confirmer les différents agrégats proposés par l'étude RMN. L'optimisation des géométries a été réalisée par des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) en utilisant la fonctionnelle hybride PBE0 et la base 6-31+G(d) permettant, dans la littérature, de représenter au mieux les organolithiens en solution^{254–256,258,259}.

Dans le cas de nos agrégats, la solvatisation a été prise en compte par une utilisation conjointe des techniques de *continuum* et de molécules discrètes. Ainsi, des molécules de THF ont été modélisées en solvatisation des atomes de lithium, afin de se rapprocher au mieux des conditions expérimentales. Le solvant a ensuite été pris en compte de manière implicite par une technique de *continuum* IEFPCM (Polarizable Continuum Model), plaçant le soluté dans une cavité formée par le milieu environnant. Le potentiel électrostatique du solvant est alors décrit par la production de charge apparente sur la surface de la cavité. Le nombre de molécules de THF, décrit de manière explicite, a été déterminé par la méthode d'exclusion purement théorique en accord avec les observations expérimentales. Le principe est d'ajouter progressivement des molécules de THF explicites sur chaque atome de lithium et de réaliser une optimisation de géométrie. En fin d'optimisation, une molécule de THF expulsée de l'agrégat traduit une solvatisation trop importante et la limite de modélisation de la solvatisation.

Ainsi pour le premier agrégat, une solvatisation de 4 molécules de THF explicites était attendue par l'expérience, soit une molécule de THF par atome de lithium. La méthode d'exclusion par chimie théorique a permis de confirmer cette observation par l'expulsion systématique de la seconde molécule de THF ajoutée sur un lithium donné. La structure de l'agrégat 1 optimisée par DFT est représentée sur la Figure 53.

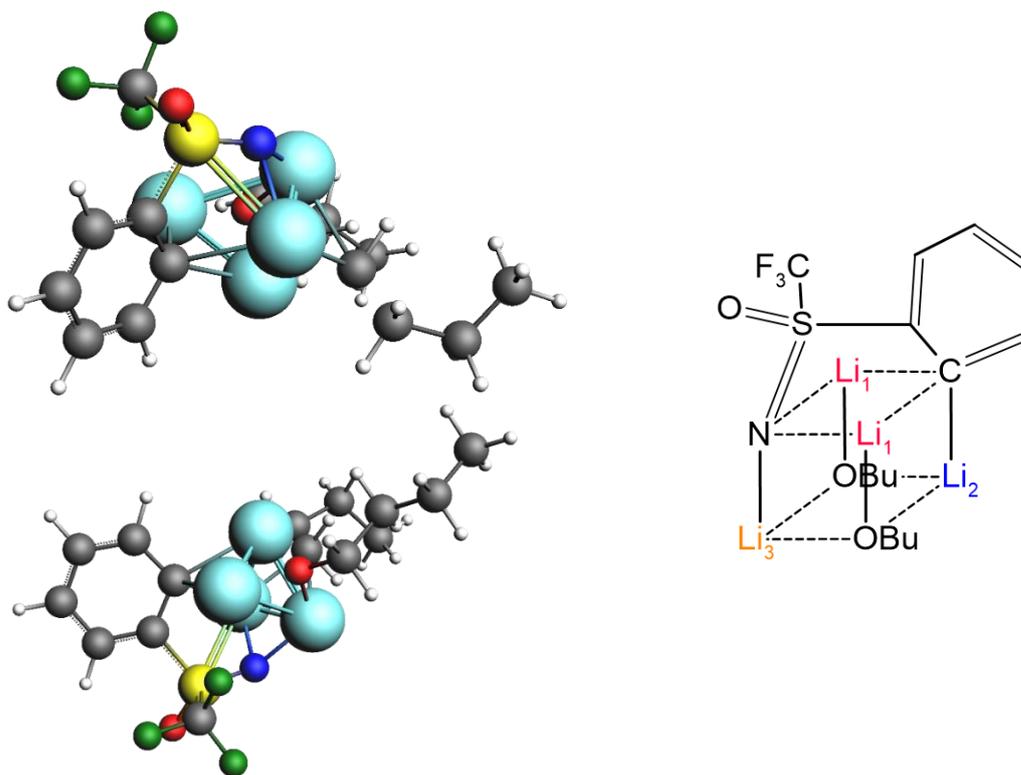


Figure 53 : Représentation du minima d'énergie par DFT (PBE0, 6-31+G(d), solvatisation hybride implicite/explicite) de l'agrégat 1 sans les molécules de solvants explicites. Hydrogène (blanc), Carbone (gris), Oxygène (Rouge), Souffre (Jaune), Lithium (Bleu ciel), Azote (bleu) et Fluor (Vert)

Après optimisation, la structure de l'agrégat 1 révèle une forte déformation du tétramère due à la contrainte de liaison créée par le pont soufré. Cette forte déformation pourrait expliquer l'absence de couplage entre le lithium Li₁ et les lithium Li₂, Li₃. Afin de confirmer cette hypothèse, un calcul des constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ théoriques a été réalisé. Les constantes de couplage scalaire calculées pour les différents atomes de lithium de l'agrégat 1 montrent que le couplage scalaire entre les noyaux lithium Li₂ et Li₃ est probablement le seul, en moyenne, suffisamment important ($\approx 0.67\text{Hz}$) pour être observé expérimentalement. Les autres couplages, en moyenne très faibles, ne semblent donc pas pouvoir être observés en accord avec nos observations expérimentales (Tableau 9).

Atome de lithium	Li ₁	Li _{1'}	Li ₂	Li ₃
Li ₁	----	-0.002	-0.258	0.443
Li _{1'}	-0.001	----	-0.1	0.103
Li ₂	-0.260	-0.089	----	0.668
Li ₃	0.448	0.103	0.670	-----

Tableau 9 : Valeurs de constantes de couplage théorique ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ (Hz) pour chaque atome de lithium au sein de l'agrégat 1

L'optimisation de la géométrie de l'agrégat 2 a suivi le même protocole que pour l'agrégat 1, soit une optimisation en utilisant des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) avec des fonctionnelles hybrides PBE0 et une base 6-31+G(d). La solvatation a été prise en compte tout d'abord sur la partie dimérique permettant, par exclusion, de déterminer une solvatation optimale de 2 molécules de THF pour chaque atome de lithium Li₁. La partie monomérique a également présenté une solvatation de 2 molécules de THF sur l'atome de lithium Li₂, la troisième molécule ajoutée étant systématiquement expulsée. De plus, la géométrie optimisée montre une distance très faible entre l'atome de lithium Li₂ et l'oxygène de la sulfoximine ($\approx 1.9 \text{ \AA}$) traduisant une interaction et une coordination forte du lithium Li₂ par l'oxygène de la sulfoximine. Dans la littérature, des systèmes proches (coordination à 5 liaisons au lieu de 4) ont été étudiés et montrent des distances Li-O allant de 1.795 Å à 1.983 Å, très proches de la distance mesurée sur la structure de l'agrégat 2. De plus, sur un modèle présentant une distance de coordination de 1.983 Å, une stabilisation de 17.4 kcal/mol a été observée²⁶⁰ (Figure 54).

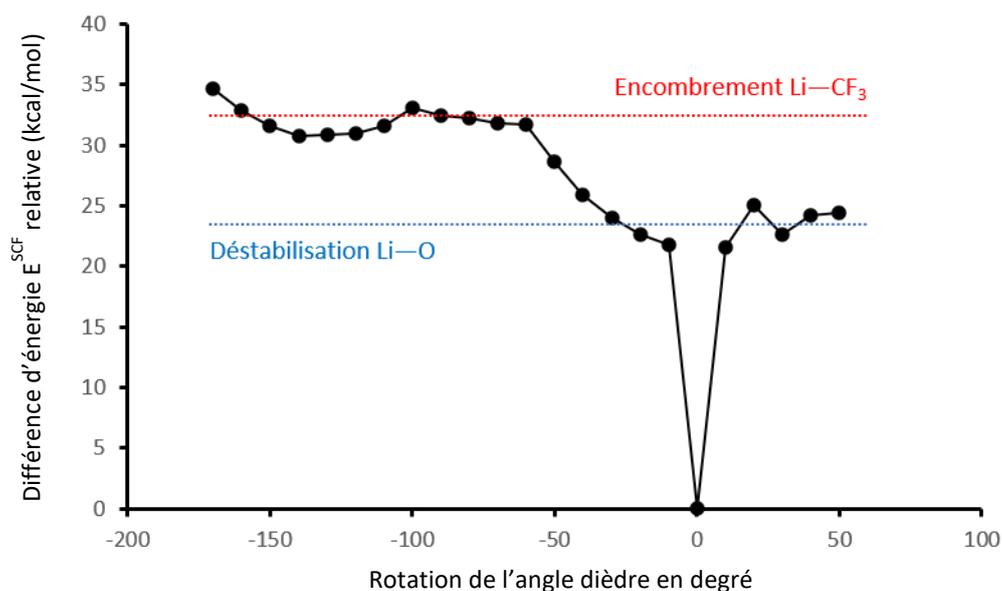


Figure 55 : Graphique présentant l'énergie en fonction de la rotation imposée autour de la liaison Carbone-Soufre par pas de 10°

Pour le dernier agrégat, une optimisation similaire à celle de l'agrégat 2 a été réalisée. Cette optimisation de la solvation a permis de déterminer une solvation de 4 molécules de THF pour la partie tétramérique, soit une molécule par atome de lithium en accord avec l'observation expérimentale. En effet, expérimentalement, 6 molécules de THF en moyenne sont attendues en solvation de cet agrégat. De même que pour l'agrégat 2, une forte coordination est observée entre l'atome de lithium et l'atome d'oxygène de la sulfoximine (Figure 56).

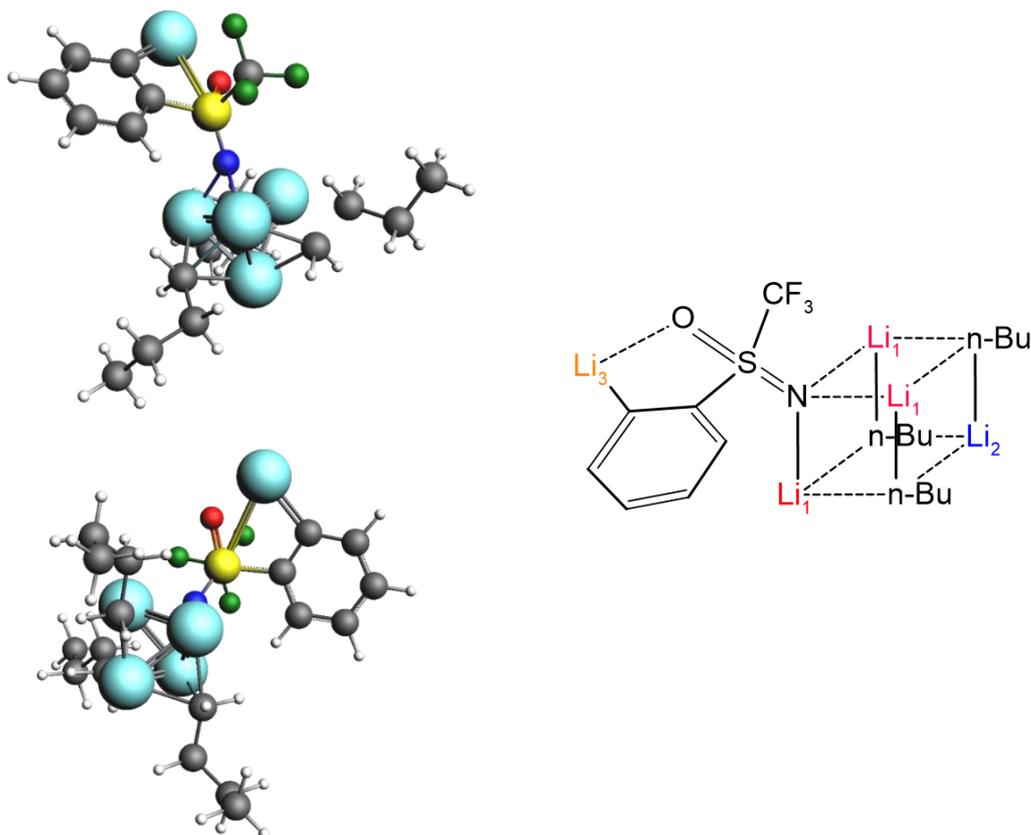


Figure 56 : Représentation du minima d'énergie par DFT (PBE0, 6-31+G(d), solvation hybride implicite/explicite) de l'agrégat 3 sans les molécules de solvants explicites. Hydrogène (blanc), Carbone (gris), Oxygène (Rouge), Soufre (Jaune), Lithium (Bleu ciel), Azote (bleu) et Fluor (Vert)

Enfin, une étude par chimie théorique a également porté sur la formation privilégiée de l'agrégat 3 par rapport à l'agrégat 2 en présence d'un large excès de *n*-BuLi, à l'aide du logiciel « ADF ». L'optimisation des agrégats a été réalisée par utilisation de la fonctionnelle PBE0 ainsi que la base TZ2P. La modélisation de la solvation a également dû être prise en compte. La solvation des agrégats a été prise en compte par un ajout progressif de molécules de solvants sur les atomes de lithium, jusqu'à l'observation d'une expulsion de la dernière molécule de solvant ajoutée. Cette solvation explicite a été complétée par une solvation implicite réalisée par la méthode dite COSMO (CONductor-like Screening MOdel of solvation), permettant une simplification des calculs électrostatiques et une correction du comportement diélectrique. Nous avons calculé les énergies de réaction définies par :

$$\Delta E^{SCF} = \sum E_{produits}^{SCF} - \sum E_{réactifs}^{SCF}$$

Pour cette étude, trois voies de formation ont été étudiées et envisagées. La première correspond à l'association de l'agrégat 2 tétrasolvaté avec un dimère de *n*-BuLi disolvaté afin de former l'agrégat 3 solvaté par 6 molécules de THF. Cette voie présente une stabilisation de 15.8 kcal/mol en faveur du tétramère, en accord avec les données expérimentales. Néanmoins, cette voie modélise les agrégats 2 ainsi que le dimère *n*-BuLi avec un déficit de solvation, entraînant une déstabilisation de ces agrégats (Figure 57).

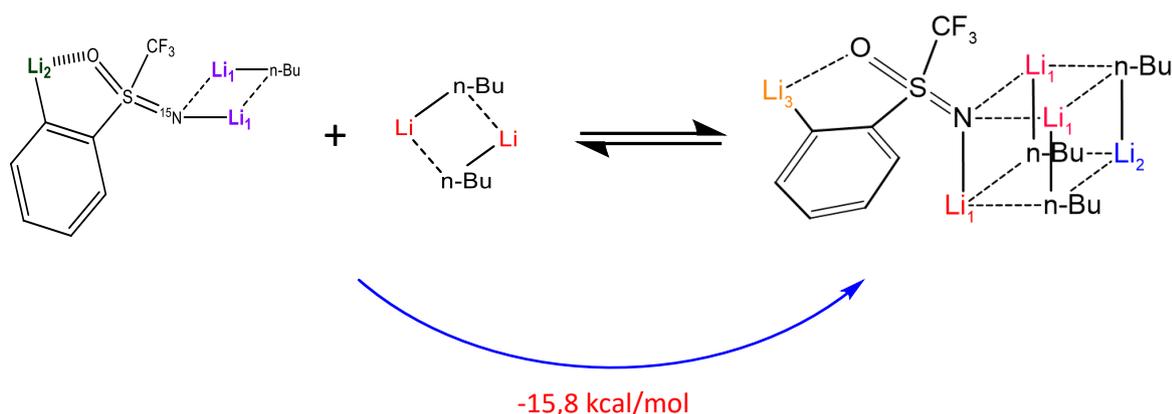


Figure 57 : Formation de l'agrégat 3 - Voie 1

Une seconde voie a été envisagée afin de rendre compte de la solvation optimale pour chacun des agrégats. Cette association diffère de la première par le nombre de molécules de THF modélisées sur l'agrégat 2 et le dimère *n*-BuLi, ainsi que les molécules de THF libres en excès après la formation de l'agrégat 3. Dans cette voie, la stabilisation issue de cette formation est de 20.92 kcal/mol en faveur du tétramère, en accord avec les données expérimentales (Figure 58).

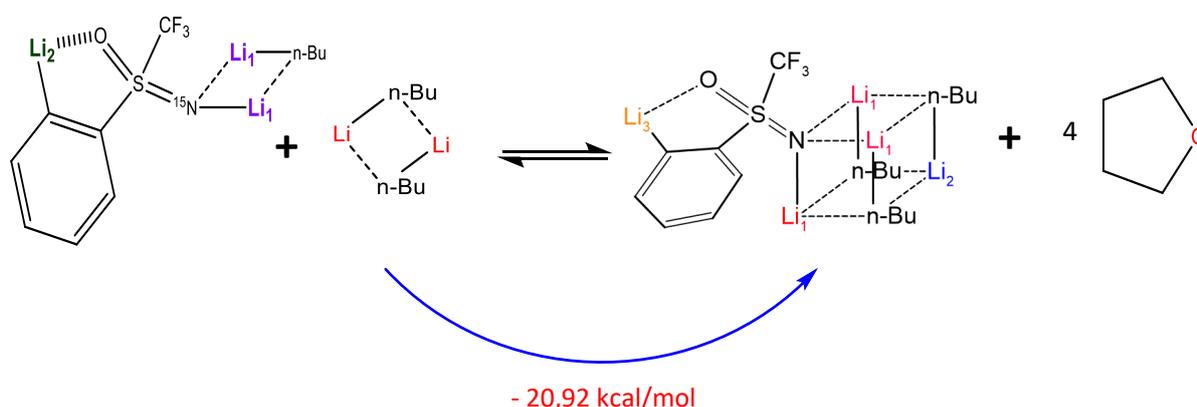


Figure 58 : Formation de l'agrégat 3 - Voie 2

Une dernière voie de formation de l'agrégat 3 a également été envisagée, consistant en l'association de l'agrégat 2 avec un tétramère de *n*-BuLi puis une dissociation conduisant à la formation de l'agrégat 3 ainsi que d'un dimère de *n*-BuLi. Cette voie, ne présentant aucun THF libre en excès, est très proche du mécanisme dissociatif existant dans les échanges inter-agrégat. De plus, cette voie permettrait d'expliquer la diminution de la proportion du tétramère (*n*-BuLi)₄ par rapport au dimère (*n*-BuLi)₂, observée expérimentalement dans ce type de mélange. L'étude de cette voie a permis de rendre compte d'une stabilisation de 21.69 kcal/mol, conduisant ainsi à une voie privilégiée de formation de l'agrégat 3 (Figure 59).

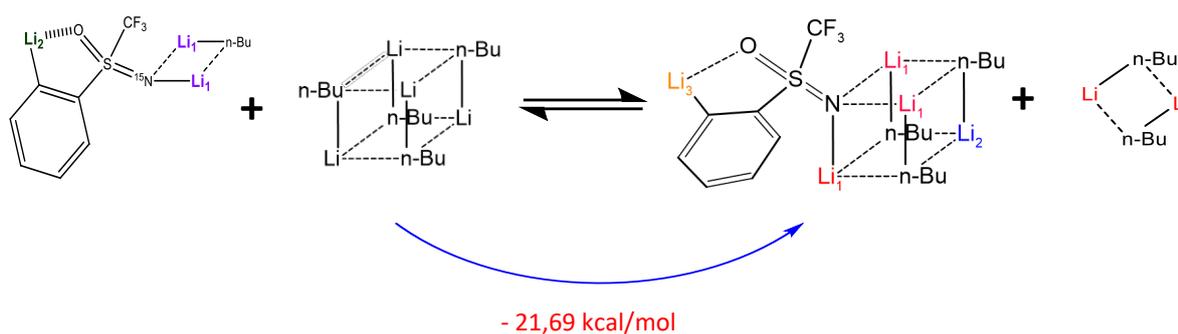


Figure 59 : Formation de l'agrégat 3 - Voie 3

D. Conclusion

Au cours de ce travail, une stratégie d'analyse structurale d'une sulfoximine mono et dilithiée a été réalisée par l'utilisation d'expériences RMN classiques ainsi que des expériences plus récentes telles que l'expérience 2D DOSY avec une observation ^1H et ^6Li et une calibration externe.

L'étude à 1 équivalent en *n*-BuLi a permis de révéler que, dans le THF à basse température, la sulfoximine monolithiée est sous la forme de dimères (majoritaire) et tétramères (minoritaire). Les agrégats formés ont montré une forte dépendance à la stéréochimie de l'atome de soufre, les agrégats dimères étant énantiopurs et les agrégats tétramères étant uniquement formés dans des conditions racémiques. Cette influence de la stéréochimie sur l'agrégation a été étudiée par DFT, montrant des différences de stabilités de 2,6 à 2,8 kcal/mol, permettant d'expliquer les observations expérimentales.

L'étude à 5 équivalents ajoutés en *n*-BuLi montre que, dans le THF à basse température, la sulfoximine dilithiée est présente sous la forme d'agrégats mixtes avec le *n*-BuLi et l'alcoolate correspondant *n*-BuOLi. Parmi ces agrégats, deux espèces présentent une partie « monomérique » pour le lithium aromatique, expliquant la forte réactivité de ces derniers. Sur la base des résultats expérimentaux, une étude théorique par DFT a permis l'obtention de la structure optimisée et solvatée de chacun des agrégats. La stabilité de la partie monomérique des deux agrégats réactifs, présentant une coordination forte avec l'atome d'oxygène porté par le soufre, a été investiguée. La coordination Li-O révélant une stabilisation de 22 kcal/mol. Enfin, l'association tétramérique entre la sulfoximine dilithiée avec du *n*-BuLi a été étudiée, confirmant le gain de stabilité et la formation privilégiée de l'agrégat tétramérique par rapport à l'agrégat dimérique. Néanmoins, les énergies utilisées (SCF) n'incluent pas de corrections thermodynamiques. Les enthalpies libres, incluant des termes entropiques, pourraient permettre, de comparer les différentes voies avec plus de précision.

L'ensemble des résultats soulignent l'intérêt de l'ajout de 3 équivalents minimum de *n*-BuLi sur la sulfoximine ainsi que la présence d'agrégats mixtes. Ces agrégats, du fait de leurs parties « monomériques », présentent une réactivité plus importante, expliquant la nécessité de leur formation pour fonctionnaliser le cycle aromatique.

CHAPITRE 3

Mesure de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans
des agrégats d'Alkylolithiens

A. Contexte de l'étude

Dans le cas des composés organolithiens, Bauer, Winchester et Schleyer⁹⁶ ont montré, en 1987, que la multiplicité du carbone *ipso* et la constante de couplage $^1J_{13C-6Li}$ sont directement liées à l'état d'agrégation des alkyllithiens en solution. Cependant, l'accès à ce paramètre présente deux inconvénients: i) il y a besoin du fastidieux (et parfois impossible) marquage isotopique du réactif au 6Li ; ii) il ne s'applique qu'aux composés dans lesquels le lithium est directement relié à un atome de carbone (à savoir les alkyl- ou aryl-lithium), excluant des classes de réactifs extrêmement importantes tels que les énolates de lithium, les halogénures de lithium ou les amidures de lithium non marqués, dans lesquels la multiplicité du noyau X et la constante de couplage ^6Li-X sont inaccessibles. Pour ce type de composé, l'accès à la mesure de la constante de couplage $^2J_{Li-Li}$ existant entre deux atomes de lithium inéquivalents pourrait constituer un outil alternatif pour l'élucidation des structures.

Néanmoins, la constante de couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$ est trop faible pour pouvoir être résolue et déterminée sur un spectre lithium à une dimension. Des méthodes bidimensionnelles indirectes, telles que la $^{6,7}Li-^{6,7}Li$ COSYLR ou la $^{6,7}Li-^{6,7}Li$ INADEQUATE, permettent d'identifier un couplage entre deux atomes de lithium inéquivalents mais la valeur de la constante ne peut être déterminée due à une évolution libre du couplage pendant la période d'évolution de l'expérience.

En 1991, Eppers reporte la première observation du couplage existant entre deux atomes de lithium ainsi que la mesure de cette constante via l'expérience 1D INADEQUATE¹⁶¹. Cette étude, réalisée sur le (E)-2-lithio-1-phenyl-1-lithiophenylpentène, a permis l'application des séquences 1D et 2D INADEQUATE à des systèmes lithiés, révélant une constante de couplage $^2J_{6Li-6Li}$ de 0.16 ± 0.02 Hz (Figure 60).

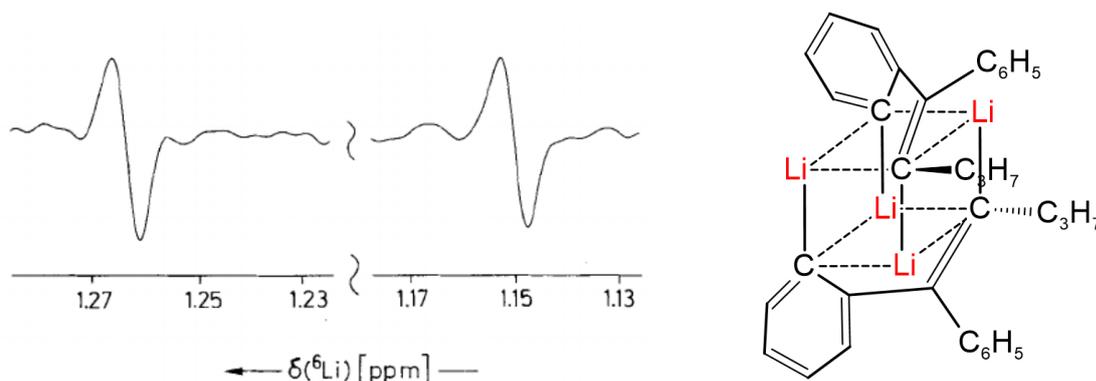


Figure 60 : Spectre RMN 1D 6Li INADEQUATE du composé (E)-2-lithio-1-phenyl-1-lithiophenylpentène (extrait des travaux de Eppers¹⁶¹)

Malheureusement, la mesure du couplage scalaire $^2J_{6,7Li-6,7Li}$ est souvent très difficile en raison de l'élargissement des raies dû à la dynamique d'échange. En outre, la durée relativement longue de la période de mélange ($1/8J$) entraîne une forte perte du signal et donc un mauvais rapport signal sur bruit après acquisition. Par ailleurs, malgré l'efficacité de cette méthode pour la mesure du couplage $^6Li-^6Li$, sur un système avec un spectre lithium bien résolu et présentant peu de signaux, son application

reste très limitée pour l'observation du lithium 7, en raison de l'élargissement des signaux dû à une relaxation quadripolaire plus efficace.

Pour contourner ces difficultés et accéder au couplage homonucléaire ${}^7\text{Li}$, Hamdoun et al ont mis en place l'expérience 2D ${}^7\text{Li}$ CT-COSY⁸⁹. Dans le cadre de cette étude il a été montré qu'il était possible, et pour la première fois, de mesurer le couplage scalaire ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ en observation lithium 7 dans des systèmes complexes tels que les solutions de $n\text{-BuLi/MeLi}$ et $n\text{-BuLi}/n\text{-BuOLi}$ dans le THF. La corrélation des valeurs des constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ mesurées dans les différents agrégats tétramères $(n\text{-BuLi})_{4-x}(\text{RLi})_x$ ($R = \text{MeLi}$ ou $n\text{-BuOLi}$) avec les vitesses d'échange déterminées à partir des expériences 2D ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ EXSY a montré que le couplage scalaire entre deux noyaux lithium d'un agrégat tétramère mixte dépend fortement de la vitesse d'échange des lithiums au sein du tétramère. Ce travail expérimental a été complété par des calculs de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) sur des agrégats simples $(\text{MeLi})_n(\text{MeOLi})_{4-n}$, ce qui a permis de rationaliser le lien entre la nature des interactions Li-O et Li-C et d'expliquer les différences observées dans les couplages ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ entre les agrégats alkyles et alcoolates.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons souhaité compléter ces résultats obtenus sur des agrégats mixtes d'alkyllithiens tétramères en déterminant la valeur du couplage scalaire homonucléaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans des agrégats $(\text{R}_1\text{Li})_{4-x}(\text{R}_2\text{Li})_x$ ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}, n\text{-Bu}, \text{Et}$) statiques et quantifier très précisément l'influence de différents facteurs sur le couplage effectif ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ tels que la dynamique, la solvataion, la présence d'hétéroatomes, l'hybridation du carbone ainsi que l'encombrement stérique des chaînes alkyles. Ces informations supplémentaires sont très importantes car elles peuvent être utilisées pour améliorer notre compréhension de la relation qui pourrait exister entre le couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, la structure et la dynamique des agrégats d'organolithiens en solution.

1. La séquence « Constant-Time » COSY

Dans l'expérience COSY classique, la présence d'une tache de corrélation permet la mise en évidence du couplage scalaire entre deux noyaux, mais ne permet pas de remonter à la valeur de la constante. En effet, au cours de la période t_1 , les couplages scalaires existant entre deux noyaux évoluent librement. L'intensité des taches de corrélations est alors soumise à une modulation sinusoïdale, fonction de la valeur de la constante de couplage ainsi que de la période d'évolution t_1 . L'intensité de la tache de corrélation résultante est alors dépendant d'une durée t_1 variable, ne permettant pas de remonter à la valeur de la constante de couplage.

Au début des années 80, Bax et Freeman¹⁵⁸ ont développé une version de la séquence COSY qui permet d'annuler la modulation du signal RMN par le couplage scalaire durant la période d'évolution t_1 (Figure 61). Cette séquence propose de décrémenter un délai ($\Delta - t_1$) de façon à compenser l'incrémentatation de la période d'évolution t_1 . Ainsi, comme l'amplitude de la magnétisation transférée sous l'effet du couplage ne dépend que de Δ , l'évolution du signal au cours de la période d'évolution t_1 ne dépendra que de l'effet du déplacement chimique. L'effet du déplacement chimique va être modifié, allant d'un maximum à $t_1 = 0$ jusqu'à un minimum quand $t_1 = T/2$ pour redevenir un maximum à $t_1 = T$.

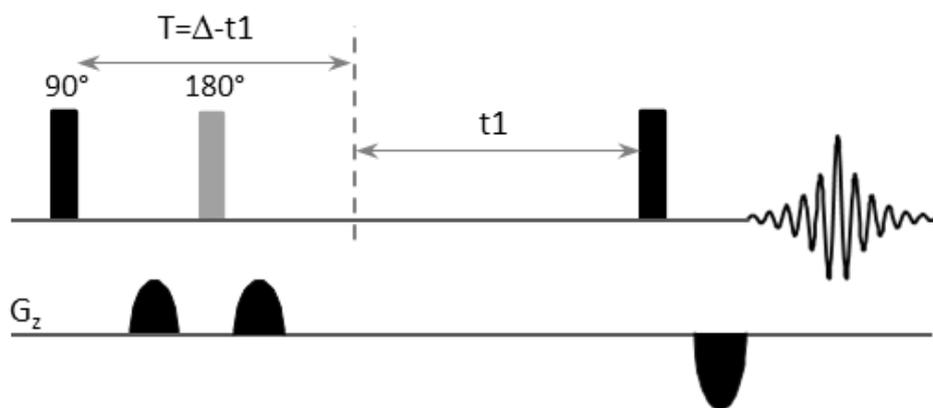


Figure 61 : Séquence d'impulsion de l'expérience RMN 2D CT-COSY

Au cours de cette expérience, l'aimantation évolue en fonction du couplage scalaire sur l'ensemble de la période Δ constante. Pour un noyau de spin $I = 1/2$, l'intensité des tâches obtenues au cours de cette séquence est ainsi dépendante de la valeur de la constante de couplage ainsi que de la durée Δ , via un facteur $\cos(\pi.J.\Delta)$ pour les pics diagonaux et un facteur $\sin(\pi.J.\Delta)$ pour les pics de corrélations (Figure 62). Il est alors possible, connaissant la valeur de Δ , de remonter à la valeur de la constante de couplage issue de deux noyaux couplés. En effet, pour un volume maximal de la tâche de corrélation, la constante de couplage peut être déterminée par la relation : $J_{IS} = \frac{1}{2\Delta}$.

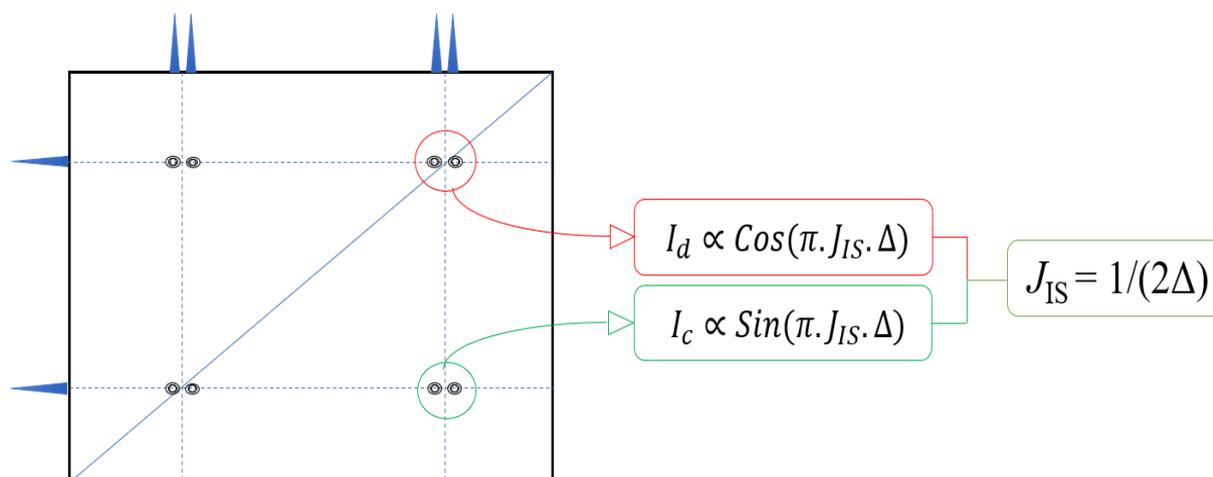


Figure 62 : Représentation schématique des signaux obtenus au cours d'une expérience RMN 2D CT-COSY (noyau de spin $I = 1/2$)

En théorie, une seule expérience CT-COSY avec un temps Δ bien choisi peut permettre de déterminer la valeur de la constante de couplage existant entre deux spins I et J . En pratique, afin d'obtenir une mesure précise de cette constante, une série d'expériences doit être réalisée avec différentes périodes Δ . En effet, la représentation graphique du volume des tâches de corrélation, normalisé à la diagonale, en fonction de la période Δ permet de remonter à la valeur de la constante de couplage. Ce graphique suit la fonction tangente défini par l'équation (1) et présente une discontinuité pour un délai $\Delta = 1/2J_{IS}$ (Figure 63).

$$\frac{I_{\text{corrélation}}}{I_{\text{diagonale}}} = A \tan(\pi.J.\Delta) \quad (1)$$

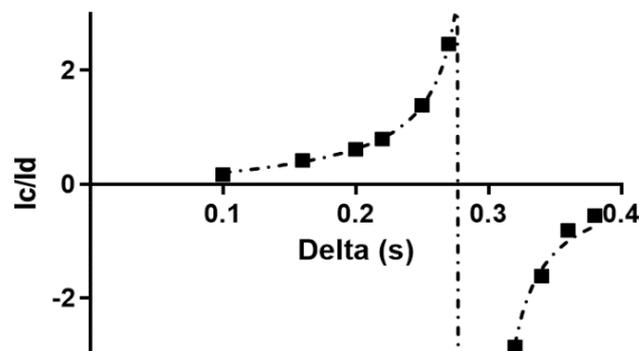


Figure 63 : Représentation de l'intensité du pic de corrélation normalisée à celle de la diagonale en fonction de Δ

L'expérience 2D CT-COSY est une expérience permettant à la fois l'observation de corrélation de déplacement chimique via le couplage scalaire, ainsi que la possibilité de mesurer très précisément la valeur de ce couplage scalaire. Néanmoins, l'augmentation de la période Δ entraîne une forte diminution de la sensibilité et donc du rapport signal sur bruit. En effet, l'augmentation de la période Δ entraîne une relaxation progressive des noyaux, résultant en une diminution du signal acquis en fin d'expérience.

Notre groupe a décidé de tester l'apport de l'expérience 2D CT-COSY dans la mesure de couplage lithium 7, présentant un couplage scalaire plus important que le noyau lithium 6, associés à des mélanges complexes présentant des signaux proches²⁶¹. Cette étude, réalisée sur le mélange MeLi/*n*-BuLi et *n*-BuLi/*n*-BuOLi, a montré l'intérêt de cette expérience dans la mesure, avec une grande précision, de la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ très faible. Enfin, cette étude a mis en évidence le lien étroit existant entre la valeur de la constante de couplage mesurée et la dynamique d'échange existant entre les atomes de lithium d'un même agrégat.

B. Mesure du couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans des agrégats tétramères d'alkyllithiens

1. Les effets de la dynamique d'échange sur le couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

Les organolithiens sont des espèces très dynamiques faisant intervenir des échanges intra- et inter agrégats de l'atome de lithium^{110-113,115,262}. Cette dynamique du lithium, lorsqu'elle est rapide à l'échelle de temps de la RMN, entraîne une coalescence des signaux et une perte des informations nécessaires à la caractérisation des espèces en solution. Cet effet de la dynamique du lithium sur la constante de couplage ${}^1J_{\text{Li-X}}$ a été étudié dans de nombreux travaux^{77,117,263}. Ceux-ci ont notamment mis en évidence l'importance d'un échange intra et inter agrégat lent à l'échelle de temps de la RMN pour permettre l'accès au couplage ${}^1J_{\text{Li-X}}$ et la caractérisation structurale des organolithiens. Expérimentalement, à très basse température, l'échange inter agrégat n'est plus observé à l'échelle de temps de la RMN et la dynamique du lithium n'est alors plus caractérisée que par l'échange intra agrégat.

Afin d'étudier l'effet de la dynamique sur la constante de couplage ${}^2J_{\text{Li-Li}}$, un mélange modèle d'alkyllithiens, Méthyllithium (MeLi) et *n*-Butyllithium (*n*-BuLi), de ratio 1 : 1 a été réalisé, dans le THF- d_8 à -78°C dans un tube RMN, puis placé au sein du spectromètre RMN à 185K. Ce mélange modèle, très étudié, est un mélange d'agrégats mixtes issus de l'incorporation de chaînes *n*-BuLi au sein de l'homogénat pur MeLi, et inversement. Le spectre lithium de cette solution à 185K présente 8 signaux distincts dont l'assignation a été basée sur les travaux du Dr. Hamdoun¹²² (Figure 64).

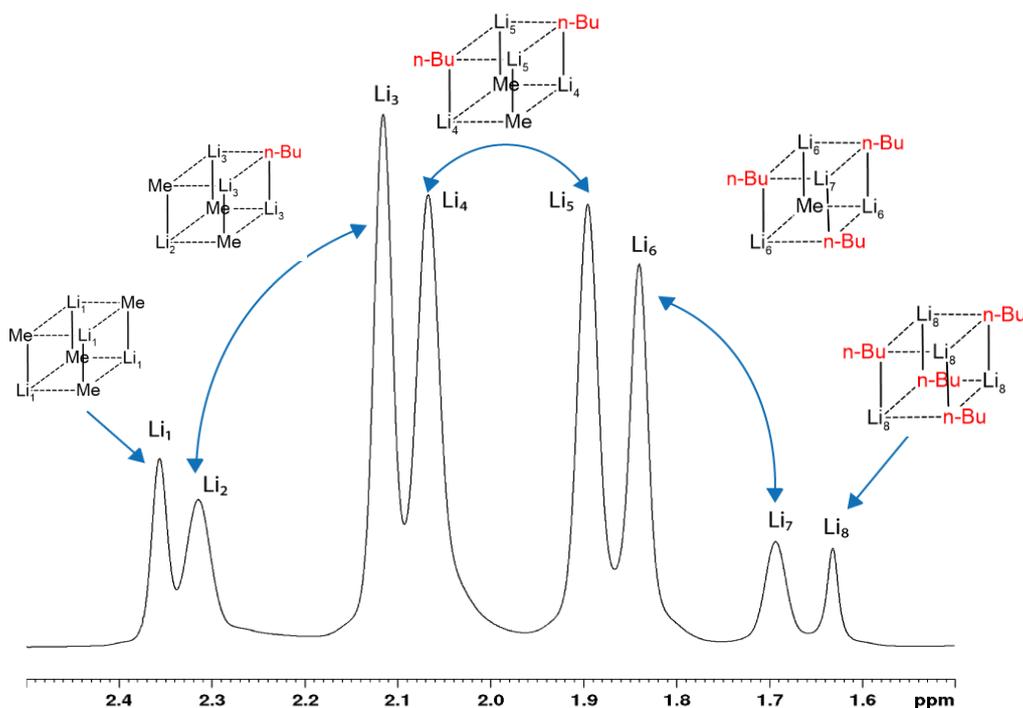


Figure 64 : Spectre RMN 1D ${}^7\text{Li}$ d'un mélange de ratio 1 : 1 entre du MeLi et *n*-BuLi dans le THF- d_8 à 185K

Cette attribution, confirmée par l'enregistrement d'un spectre 2D ^7Li - ^7Li COSYr (Figure 65), montre une corrélation soit un couplage entre les signaux à $\delta = 2.31$ ppm et $\delta = 2.12$ ppm associés à l'agrégat $(\text{MeLi})_3(n\text{-BuLi})_1$, $\delta = 2.06$ ppm et $\delta = 1.92$ ppm associés à l'agrégat $(\text{MeLi})_2(n\text{-BuLi})_2$, ainsi que $\delta = 1.84$ ppm et $\delta = 1.68$ ppm associés à $(\text{MeLi})_1(n\text{-BuLi})_3$.

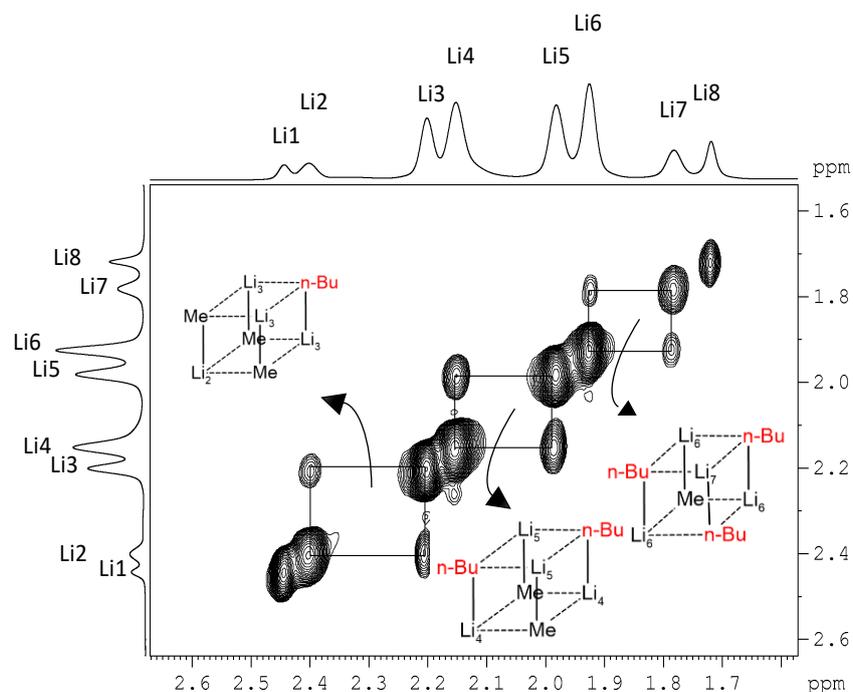


Figure 65 : Spectre RMN 2D ^7Li - ^7Li COSYr du mélange $\text{MeLi}/n\text{-BuLi}$ (1 : 1) dans le THF-d_8 à 185K

Néanmoins, la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, à l'origine de ces corrélations sur la carte 2D ^7Li - ^7Li COSYr, est trop faible pour pouvoir être résolue et mesurée sur le spectre 1D ^7Li . Afin de pouvoir étudier et mesurer précisément la constante de couplage homonucléaire lithium-lithium, il a été nécessaire de recourir à l'expérience 2D ^7Li - ^7Li COSY à un temps constant (CT-COSY).

Une série de CT-COSY a alors été réalisée sur la solution de $\text{MeLi}/n\text{-BuLi}$ à 185K, avec des délais Δ variant entre 0.1 et 0.7s. Pour chacun des agrégats mixtes $(\text{MeLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$), une intégration du pic de corrélation (I_c) normalisée au pic de la diagonale (I_D) a été obtenue pour chaque délai Δ . Les graphiques représentant les ratios I_c/I_D en fonction du délai Δ sont tracés sur la Figure 66, une fonction tangente $I_c/I_D = A \tan(3\pi\Delta)$ étant utilisée pour reproduire les points expérimentaux dans le cas d'un noyau de spin $I = 3/2$. Une discontinuité est alors observée lorsque $\Delta = 1/6J$, permettant de déterminer la constante de couplage associée aux points expérimentaux. On obtient ainsi une constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}} = 0.561 \pm 0.001$ Hz pour l'agrégat $(\text{MeLi})_3(n\text{-BuLi})_1$, $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}} = 0.526 \pm 0.001$ Hz pour $(\text{MeLi})_2(n\text{-BuLi})_2$ et $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}} = 0.473 \pm 0.001$ Hz pour $(\text{MeLi})_1(n\text{-BuLi})_3$.

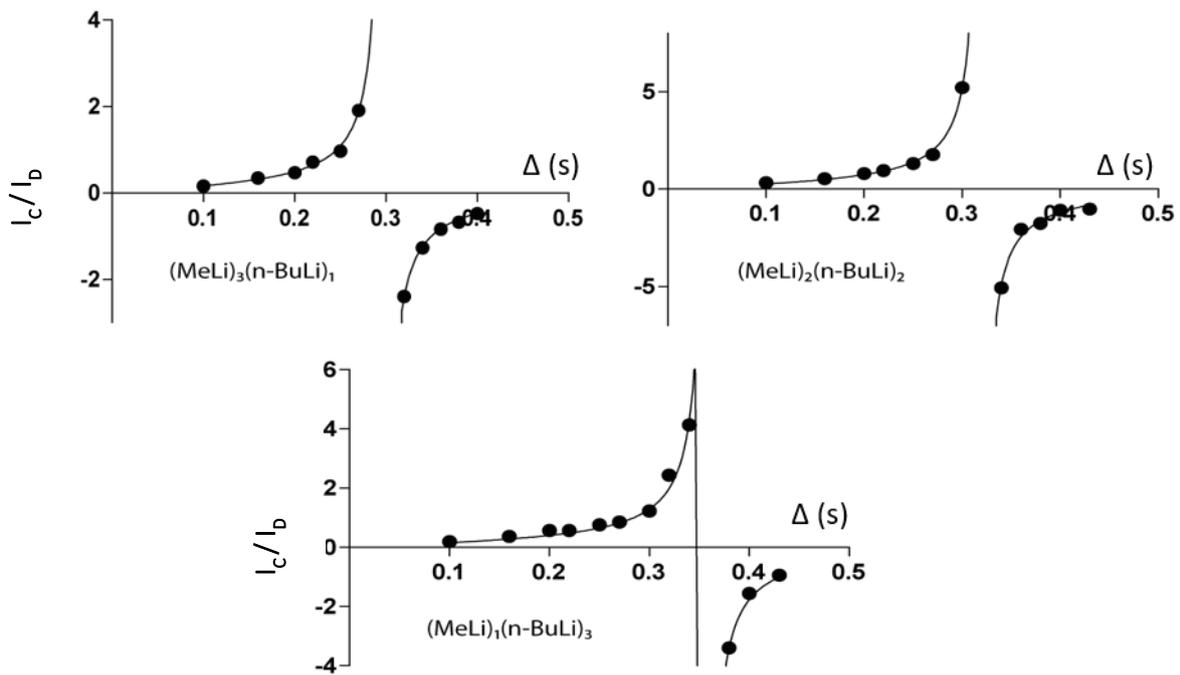


Figure 66 : Variation du ratio I_c/I_b en fonction de Δ pour les agrégats mixtes $(MeLi)_x(n-BuLi)_{4-x}$ ($0 < x < 4$)

Le spectre 1D 7Li de la solution MeLi/n-BuLi, dans le THF- d_8 à 185K, présente deux signaux lithium inéquivalents pour chaque agrégat mixte, indiquant qu'à cette température, l'échange intra agrégat est lent à l'échelle de temps de la RMN. Les corrélations observées sur le spectre 2D EXSY 7Li - 7Li obtenu à cette température (Figure 67) confirme l'échange intra agrégat des atomes de lithium et l'absence d'échange inter agrégat. Afin de pouvoir étudier et quantifier l'échange des noyaux lithium, une série d'expérience 2D 7Li - 7Li EXSY a été réalisée à différents temps de mélange sur le mélange MeLi/n-BuLi.

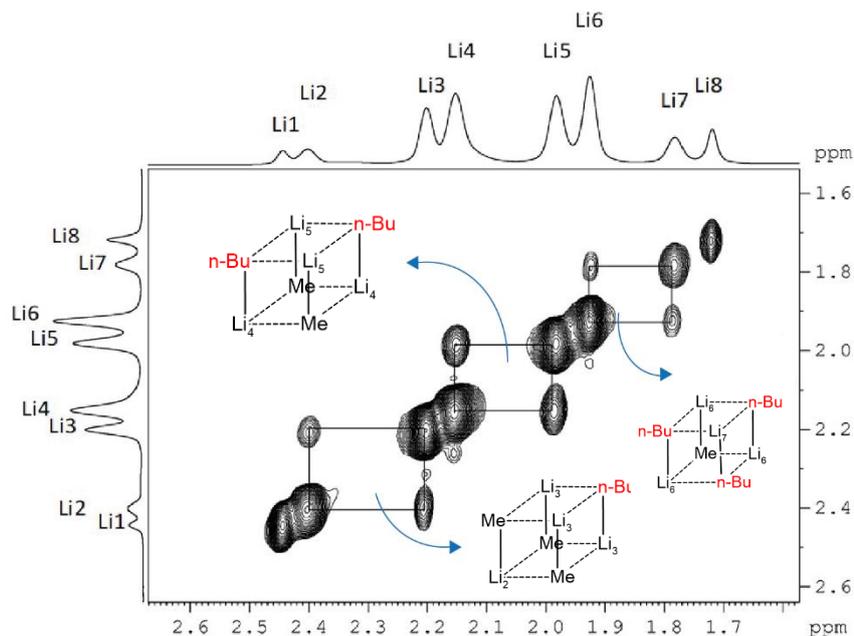


Figure 67 : Spectre RMN 2D 7Li - 7Li EXSY du mélange MeLi/n-BuLi (1 : 1) à 185K dans le THF- d_8

Les graphiques résultants, présentant l'intégration des pics de corrélations normalisée aux pics diagonaux en fonction du temps de mélange, sont représentés sur la Figure 68. La constante d'échange s'exprime alors comme la pente de la droite reliant le rapport d'intensités des pics en fonction du temps de mélange t_m . On obtient ainsi une constante d'échange $k_1 = 0.066 \pm 0.003 \text{ s}^{-1}$ pour l'agrégat $(\text{MeLi})_3(\text{n-BuLi})_1$, $k_2 = 0.136 \pm 0.004 \text{ s}^{-1}$ pour l'agrégat $(\text{MeLi})_2(\text{n-BuLi})_2$ et $k_3 = 0.249 \pm 0.004 \text{ s}^{-1}$ pour l'agrégat $(\text{MeLi})_1(\text{n-BuLi})_3$.

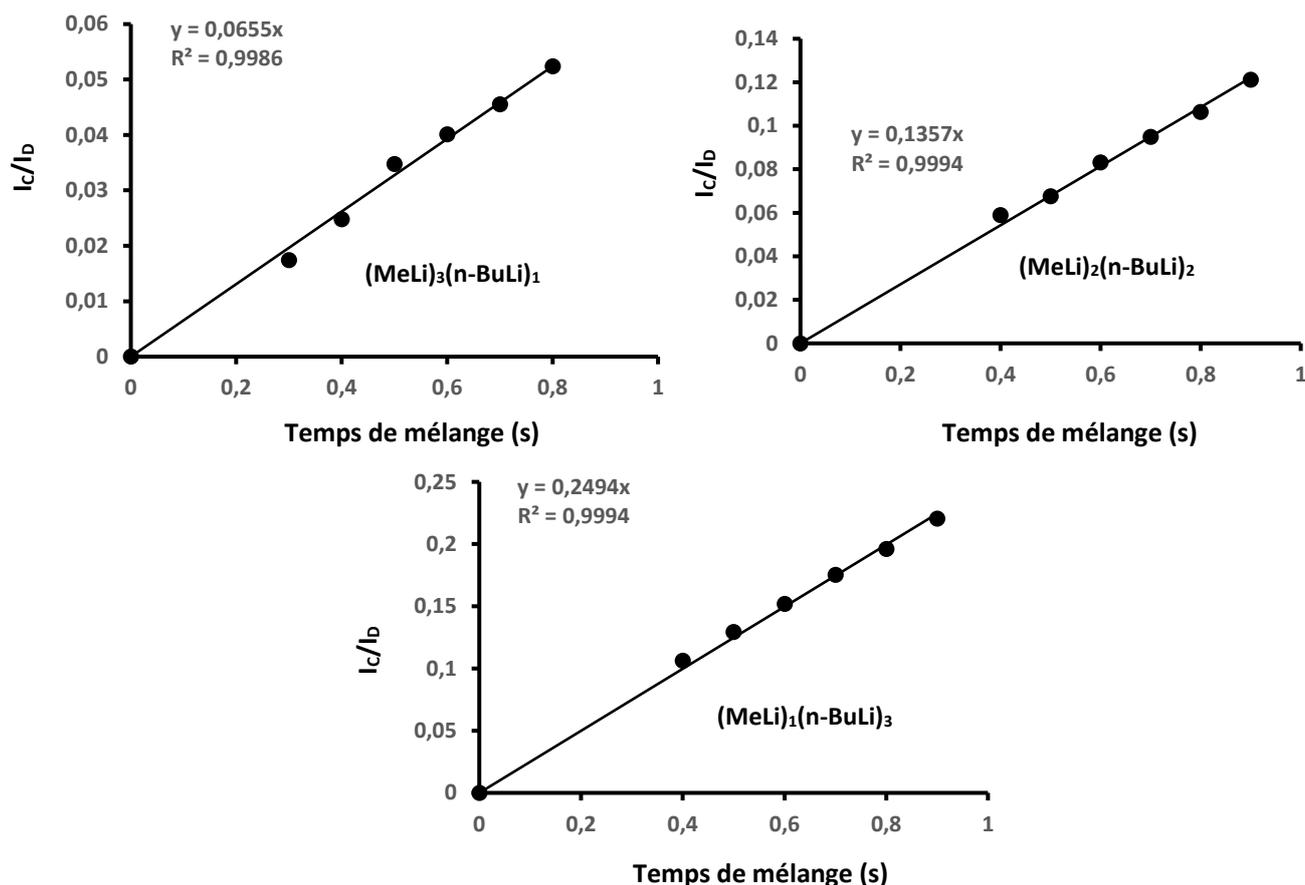


Figure 68 : $I_c/I_b = f(t_m)$ pour les agrégats mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{n-BuLi})_{4-x}$ dans le THF- d_8 à 185K

Afin de déterminer la réelle influence de la dynamique intra-agrégat sur la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, des séries d'expériences 2D $^7\text{Li}-^7\text{Li}$ CT-COSY et EXSY ont été réalisées à des températures comprises entre 175 et 205K afin d'obtenir 8 couples « constante de couplage/constante d'échange ». Ces couples, résumés dans le Tableau 10, ont permis de tracer les graphiques montrant la variation de la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurée pour chaque agrégats mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{n-BuLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) en fonction de la constante d'échange (Figure 69).

T (K)	$(\text{MeLi})_3(n\text{-BuLi})_1$		$(\text{MeLi})_2(n\text{-BuLi})_2$		$(\text{MeLi})_1(n\text{-BuLi})_3$	
	${}^2J_{\text{Li-Li}}$ (Hz)	k (s^{-1})	${}^2J_{\text{Li-Li}}$ (Hz)	k (s^{-1})	${}^2J_{\text{Li-Li}}$ (Hz)	k (s^{-1})
175	0.5614	0.033	0.5265	0.093	0.4733	0.194
180	0.5612	0.041	0.5263	0.102	0.4726	0.225
185	0.5610	0.050	0.5260	0.130	0.4730	0.215
190	0.5609	0.056	0.5253	0.136	0.4717	0.25
193	0.5606	0.066	0.5243	0.179	0.4715	0.281
198	0.5593	0.118	0.5215	0.349	0.4662	0.635
200	0.5579	0.172	0.5166	0.576	0.4597	1.020
205	0.5577	0.183	0.5144	0.699	0.4580	1.184

Tableau 10 : Couples « constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ /constante d'échange k » pour différentes températures dans le THF- d_8

Ces graphiques présentent une relation de proportionnalité entre ces deux paramètres, permettant d'extrapoler la valeur de la constante de couplage à l'échange nul et de s'affranchir de toute influence de la dynamique. Ainsi, la valeur de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à l'échange nul est de 0.562 Hz pour l'agrégat $(\text{MeLi})_3(n\text{-BuLi})_1$, de 0.528 Hz pour l'agrégat $(\text{MeLi})_2(n\text{-BuLi})_2$ et de 0.476 Hz pour l'agrégat $(\text{MeLi})_1(n\text{-BuLi})_3$. Ces valeurs montrent une diminution de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ en fonction du nombre de chaînes butyles au sein du tétramère, mettant en évidence l'effet de l'encombrement stérique de la chaîne butyle sur la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurée. Cette diminution du couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ peut s'expliquer par une déformation du tétramère telle que suggérée dans une étude précédente menée sur des agrégats mixtes $(\text{Me}^6\text{Li})_x(\text{LiBr})_{4-x}$ ²⁶⁴.

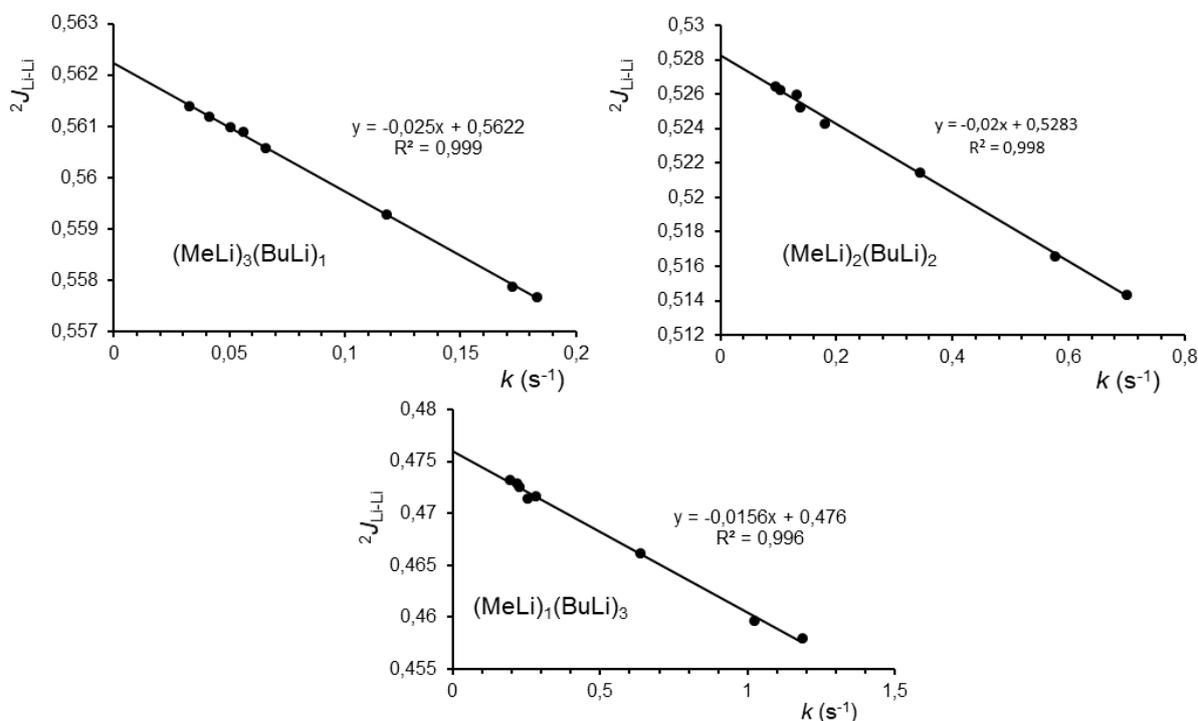


Figure 69 : Constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurées en fonction de la constante d'échange k dans le THF- d_8 pour chaque agrégats $(\text{MeLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$)

2. Influence de l'encombrement stérique de la chaîne alkyle sur le couplage scalaire $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

Afin de pouvoir étudier la réelle influence de l'encombrement stérique sur la valeur de la constante de couplage $^2J_{\text{Li-Li}}$, des mélanges mixtes d'alkyllithiens, de tailles de chaînes alkyles différentes, ont été étudiés dans le THF- d_8 à basse température. En effet, deux solutions constituées de MeLi/EtLi (1 : 0.8) et EtLi/*n*-BuLi (1 : 0.8) ont été préparées dans le THF- d_8 à -78°C dans un tube RMN puis placées au sein du spectromètre à 185K. Les spectres 1D ^7Li résultants sont similaires à celui du mélange MeLi/*n*-BuLi et présentent 8 signaux correspondants aux différents tétramères mixtes formés $(\text{EtLi})_x(\text{RLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (R = Me, *n*-Bu) (Figure 70).

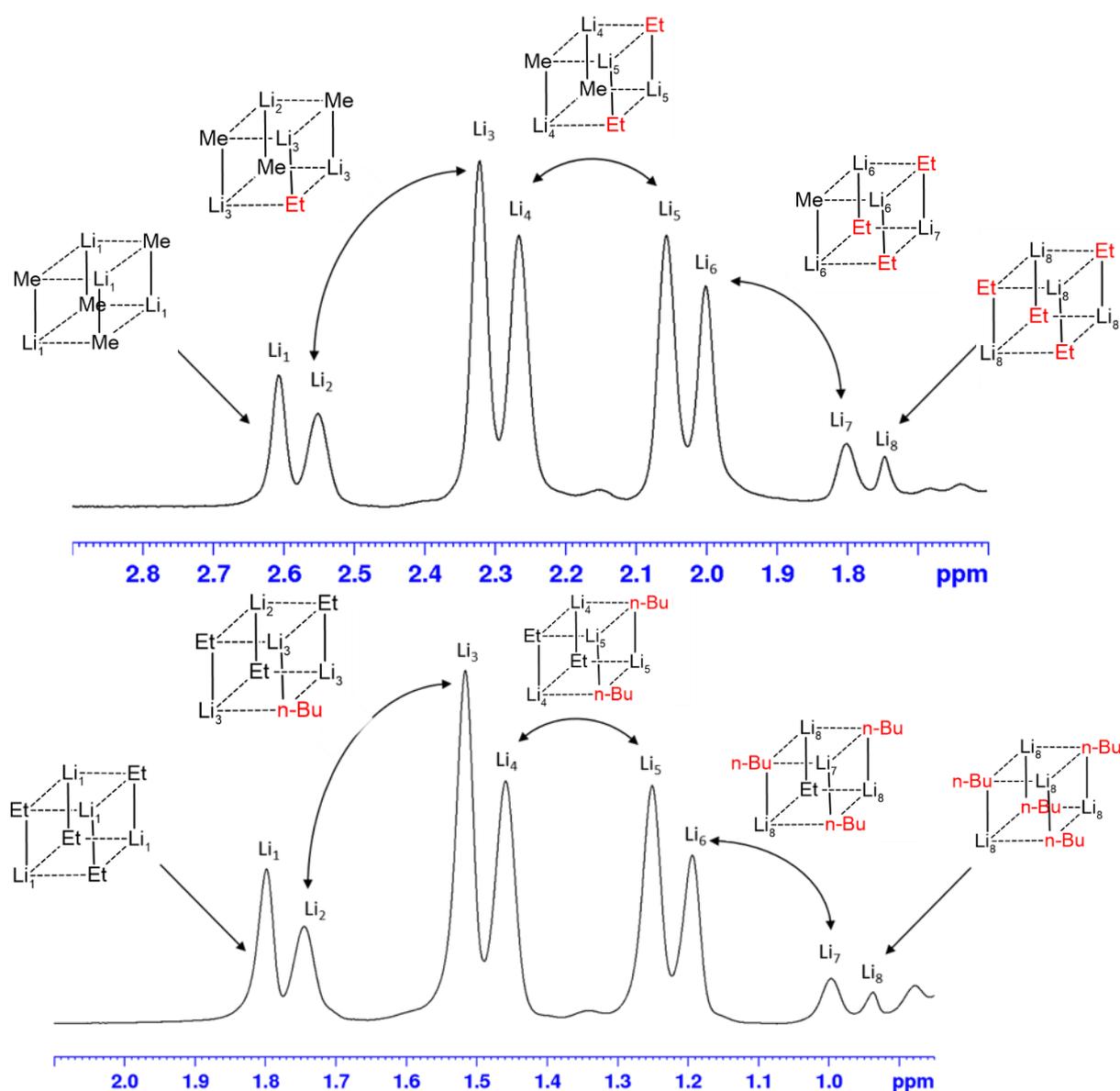


Figure 70 : Spectres RMN 1D ^7Li des mélanges MeLi/EtLi (1 : 0.8) (en haut) et EtLi/*n*-BuLi (1 : 0.8) (en bas) dans le THF- d_8 à 185K

Dans le but de déterminer la valeur de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ associée à chacun des agrégats, des séries de spectres 2D ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ CT-COSY et EXSY à différentes températures ont été réalisées. Les différents couples « constante de couplage/constante d'échange » ainsi obtenus ont permis de tracer les graphiques ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}} = f(k)$, révélant des droites pouvant être extrapolées à l'échange nul pour chacun des agrégats mixtes présents au sein des deux mélanges (Figure 71).

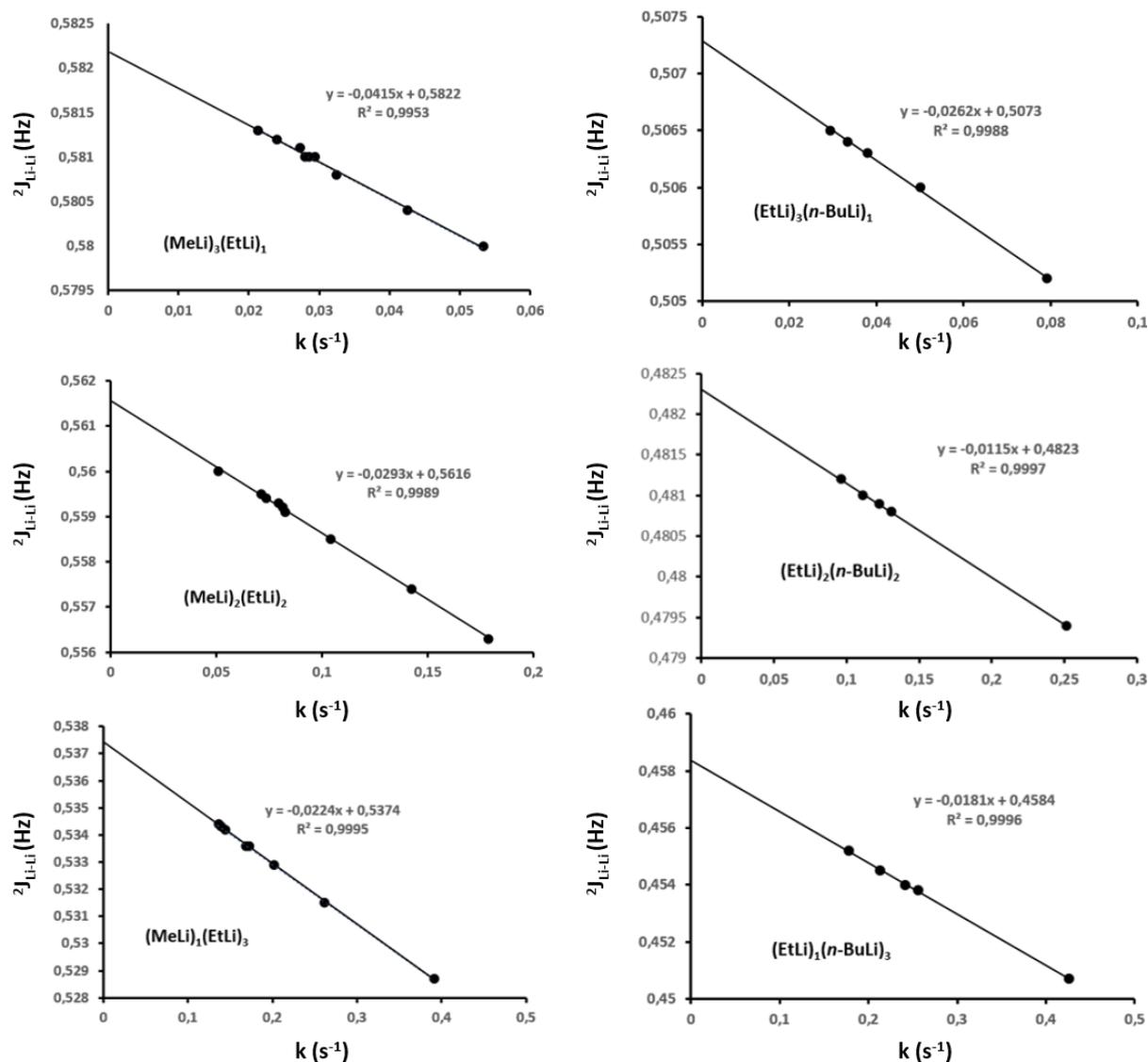


Figure 71 : Constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurées en fonction de la constante d'échange k dans le THF- d_6 pour les agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{EtLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (à gauche) et les agrégats $(\text{EtLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (à droite)

Les constantes de couplage à l'échange nul déterminées pour les agrégats mixtes (EtLi)_x(RLi)_{4-x} (0 <x< 4) (R = Me, n-Bu) sont résumés dans le Tableau 11 :

Mélange	Agrégats mixtes	δ ⁷ Li (ppm)		² J _{7Li-7Li} (Hz)
MeLi / EtLi Ratio 1 :0.8	(MeLi) ₃ (EtLi) ₁	2.57	2.42	0.582
	(MeLi) ₂ (EtLi) ₂	2.36	2.23	0.562
	(MeLi) ₁ (EtLi) ₃	2.18	2.05	0.537
EtLi / n-BuLi Ratio 1 :0.8	(EtLi) ₃ (n-BuLi) ₁	1.97	1.85	0.507
	(EtLi) ₂ (n-BuLi) ₂	1.81	1.71	0.482
	(EtLi) ₁ (n-BuLi) ₃	1.66	1.57	0.458

Tableau 11 : Constantes de couplage à l'échange nul et déplacements chimiques pour les agrégats mixtes (MeLi)_x(RLi)_{4-x} (R = Et, n-Bu) étudiés dans le THF-d₈

Afin de mieux évaluer ce paramètre, nous avons représenté sur la Figure 72, la valeur de la constante de couplage à l'échange nul ²J_{7Li-7Li} en fonction du nombre de chaînes incorporées au sein de l'homogénat alkylolithien, et ce pour chaque mélange. L'application d'un modèle linéaire sur les courbes obtenues, avec des R² supérieures à 0.99, montre une très bonne corrélation entre ces deux facteurs ainsi que la forte dépendance de la constante ²J_{7Li-7Li} à l'encombrement stérique généré par les chaînes alkyles au sein du tétramère.

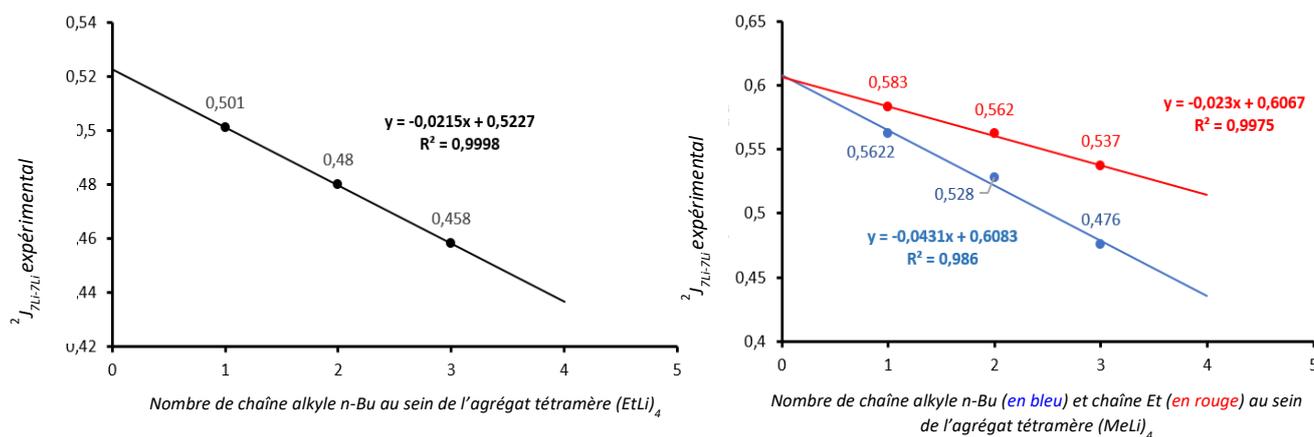


Figure 72 : Valeur de la constante de couplage en fonction du nombre de chaîne alkyle au sein des différents homogénats pour le mélange EtLi/BuLi (à gauche) et les mélanges MeLi/EtLi (à droite, en rouge) et MeLi/BuLi (à droite, en bleu)

Enfin, l'obtention d'un modèle linéaire pour ces paramètres a permis d'extrapoler la valeur des constantes de couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans le cas d'homogénats purs ($x = 0$ et $x = 4$), valeurs en théorie inaccessibles à partir des analyses RMN en raison de l'équivalence des signaux lithium. L'obtention d'une constante de couplage extrapolée identique pour les homo- tétramères $(\text{RLi})_4$ ($R = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}$), indépendamment du mélange étudié, montre que le protocole de mesure de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ par l'utilisation combinée d'une série de 2D ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ CT-COSY et ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ EXSY à différentes températures est une méthode robuste et très précise (Tableau 12).

Mélange	homogénats	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz)
MeLi / EtLi Ratio 1 : 0.8	$(\text{MeLi})_4$	0.607
	$(\text{EtLi})_4$	0.520
MeLi/ n-BuLi Ratio 1 : 1	$(\text{MeLi})_4$	0.608
	$(n\text{-BuLi})_4$	0.435
EtLi / n-BuLi Ratio 1 : 0.8	$(\text{EtLi})_4$	0.523
	$(n\text{-BuLi})_4$	0.435

Tableau 12 : Constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ des homogénats $(\text{MeLi})_4$, $(\text{EtLi})_4$ et $(n\text{-BuLi})_4$ dans le THF- d_8

3. Influence de la solvation sur le couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

De nombreuses études ont décrit l'influence de la solvation ainsi que de la dynamique sur les constantes de couplage mesurées^{96,152,265,266}. Dans le cas des organolithiens, les travaux du Pr. G. Hilmersson²⁶⁷ ont notamment mis en évidence l'influence de la coordination du solvant (solvation) sur la constante de couplage ${}^1J_{\text{Li}-\text{N}}$ mesurée, avec des valeurs de 4,1 Hz dans le cas d'un atome de lithium tétracoordiné et 4,9 Hz pour un atome de lithium tricoordiné.

a) Mélanges MeLi/EtLi (1 : 0.8) et MeLi/n-BuLi (1 : 1) dans l'éther ($\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$)

Afin d'étudier l'influence de la solvation sur la constante de couplage ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ mesurée expérimentalement, les mélanges d'alkyllithiens déjà étudiés dans le THF- d_8 (MeLi/EtLi ainsi que MeLi/n-BuLi) ont été préparés dans le diéthyléther « $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ » ($E_{\text{T}}^{\text{N}} = 0.117$), un solvant moins coordinant et moins polaire que le THF ($E_{\text{T}}^{\text{N}} = 0.207$)²⁶⁸. Ces mélanges dans l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$, caractérisés par RMN multinoyaux à 185K, présentent comme dans le THF- d_8 une distribution statistique d'agrégats mixtes tétramères de type $(\text{R}_1\text{Li})_x(\text{R}_2\text{Li})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (Figure Annexe 1). Les constantes de couplage associées aux différents agrégats tétramères mixtes obtenus ont été déterminées par le même processus de séries de spectres 2D ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ CT-COSY et EXSY à différentes températures permettant d'extrapoler la constante de couplage à l'échange nul (Tableau 13).

Mélange	Agrégats mixtes	$^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz) THF- d_8	$^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz) Et $_2$ O- d_{10}
MeLi / EtLi Ratio 1 : 0.8	(MeLi) $_3$ (EtLi) $_1$	0.582	0.586
	(MeLi) $_2$ (EtLi) $_2$	0.562	0.565
	(MeLi) $_1$ (EtLi) $_3$	0.537	0.539
MeLi / n-BuLi Ratio 1 : 1	(MeLi) $_3$ (n-BuLi) $_1$	0.562	0.565
	(MeLi) $_2$ (n-BuLi) $_2$	0.528	0.532
	(MeLi) $_1$ (n-BuLi) $_3$	0.476	0.479

Tableau 13 : Constantes de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ des agrégats mixtes (MeLi) $_x$ (RLi) $_{4-x}$ (R = Et, n-Bu) ($0 < x < 4$) dans le THF- d_8 et le Et $_2$ O- d_{10}

La mesure des constantes de couplage sur ces deux systèmes en présence de THF- d_8 ou de Et $_2$ O- d_{10} montre une influence de la polarité et donc du solvant sur la constante mesurée. En effet, la constante de couplage $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurée semble diminuer avec l'augmentation de la polarité du solvant avec un écart variant de 0,002 à 0,004 Hz. Ces observations sont en accord avec les résultats de Kikuchi¹⁴⁷ et de Hilmersson, selon lesquels la constante de couplage mesurée devrait être dépendante de la solvation du lithium.

b) Mélanges MeLi/EtLi et MeLi/n-BuLi dans le n-Bu $_2$ O/Tol- d_8 (80 : 20)

Nous avons ensuite décidé d'étendre cette étude à un milieu moins polaire dans lequel, cependant, les structures cubiques sont susceptibles d'être remplacées par des agrégats de plus grandes tailles et de compositions différentes. Nous avons retenu le n-Bu $_2$ O, un solvant coordinant bien que nettement moins polaire ($E_T^N = 0,071$ pour le n-Bu $_2$ O, 0,117 pour l'Et $_2$ O et 0,207 pour le THF)²⁶⁸, dans lequel le MeLi, l'EtLi et le n-BuLi sont solubles. Malheureusement, aucune étude structurale par RMN n'a encore été consacrée aux alkyllithiens dans le n-Bu $_2$ O. Une étude préliminaire a été réalisée afin de vérifier que les mélanges de MeLi/EtLi et de MeLi/n-BuLi dans le n-Bu $_2$ O sont composés, à basse température, d'agrégats mixtes cubiques comparables à ceux présents dans le THF et Et $_2$ O (MeLi) $_{4-n}$ (RLi) $_n$ (R=Et, n-Bu). Cependant, comme le n-Bu $_2$ O- d_{18} n'est pas disponible, nous avons retenu comme co-solvant le toluène perdeutééré, un solvant non coordonnant et apolaire avec $E_T^N = 0,099$ et effectué ces études dans un mélange n-Bu $_2$ O/Tol- d_8 (80 : 20).

L'identification des agrégats présents en solution a été réalisée par ajout progressif d'EtLi ou de n-BuLi sur une solution de MeLi dans le n-Bu $_2$ O/Tol- d_8 (80 : 20) à 185K, suivi d'une intégration précise des signaux présents sur les spectres 1D ^7Li obtenus après chaque ajout. Si on estime que la différence d'énergie libre au sein des agrégats est nulle, la répartition de chacun des agrégats tétramères peut être obtenue par la relation suivante²⁶⁹:

$$F(\text{Li}_4\text{Me}_{4-x}\text{R}_x) = f_{\text{MeLi}}^{4-x} \cdot f_{\text{RLi}}^x \cdot \frac{4!}{x!(4-x)!}$$

Avec

$$f_{\text{MeLi}} + f_{\text{RLi}} = 1$$

f_{MeLi} et f_{RLi} correspondants aux proportions en MeLi et RLi (R=Et, *n*-Bu) au sein de la solution. Il est ainsi possible, à partir de ces relations, de déterminer la proportion statistique théorique d'agrégats tétramères mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{RLi})_{4-x}$ (R=Et, *n*-Bu) et de les comparer aux données expérimentales (Figure 73). Les profils très similaires des données expérimentales aux données théoriques confirment la formation de tétramères mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{RLi})_{4-x}$ (R=Et, *n*-Bu), avec des énergies libres proches, dans les mélanges de MeLi/ EtLi et MeLi/*n*-BuLi dans le Bu₂O/Tol-*d*₈ (80 : 20) à 185K.

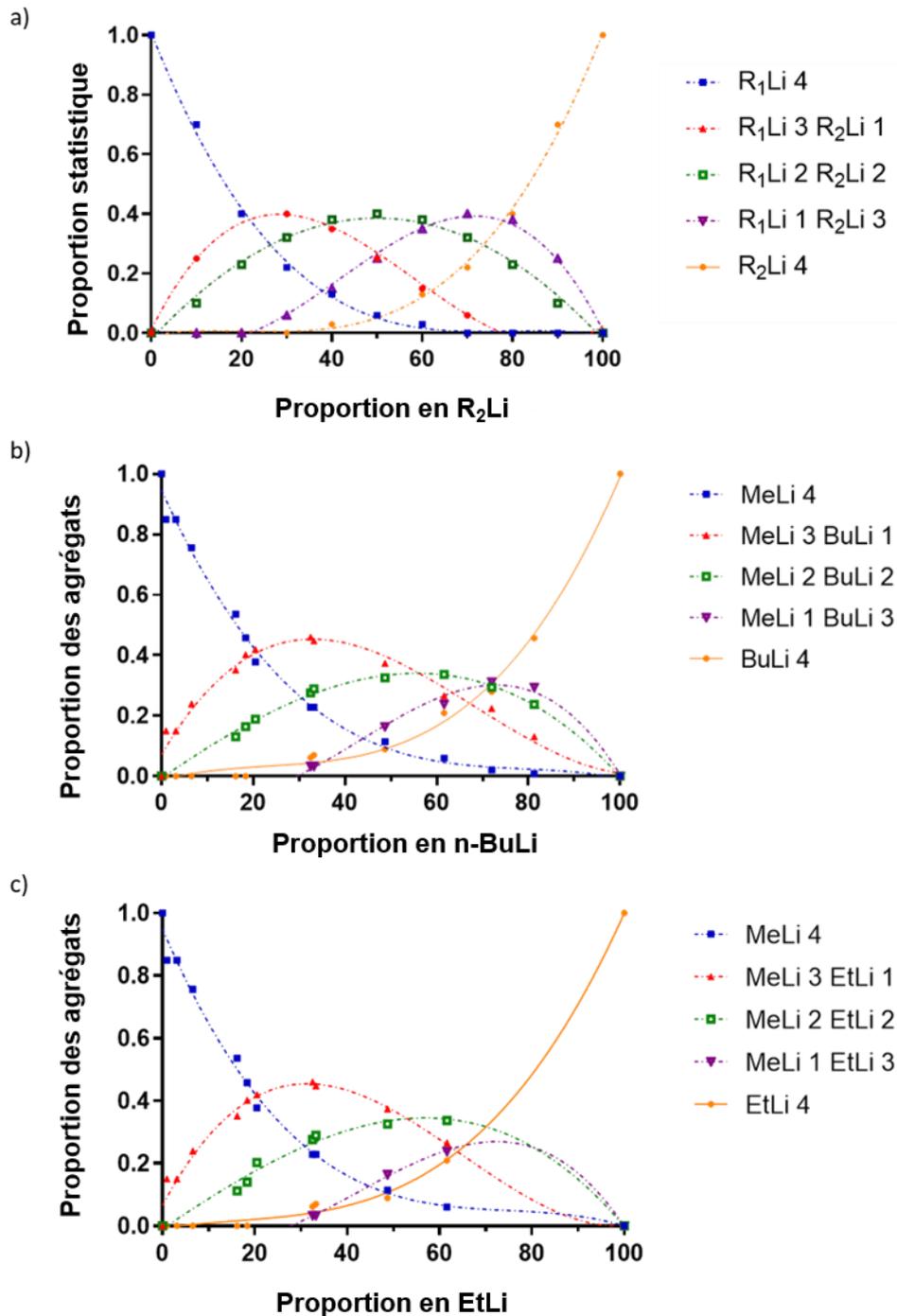


Figure 73 : (a) Proportions statistiques théoriques des agrégats tétramères mixtes $(R_1\text{Li})_x(R_2\text{Li})_{4-x}$ en fonction de la proportion en R_2 ; (b) proportions expérimentales des agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{n-BuLi})_{4-x}$ en fonction de la proportion en *n*-BuLi; (c) proportions expérimentales des agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{EtLi})_{4-x}$ en fonction de la proportion en EtLi

c) Mesure du couplage scalaire ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ dans les agrégats MeLi/RLi (R=Et, n-Bu) dans le n-Bu₂O/Tol-d₈

Afin de déterminer les constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ à l'échange nul associées à chacun des agrégats mixtes (MeLi)_x(RLi)_{4-x}, des séries d'expériences 2D ⁷Li-⁷Li CT-COSY et EXSY à différentes températures ont été enregistrées sur des mélanges (1 : 1) MeLi/ EtLi et MeLi/n-BuLi dans le Bu₂O/Tol-d₈ (80 : 20) à 185K. L'obtention des différents couples « constante de couplage/constante d'échange », pour les mélanges MeLi/EtLi et MeLi/n-BuLi, a permis de tracer les droites reliant ces deux paramètres, extrapolées à zéro (Figure 74).

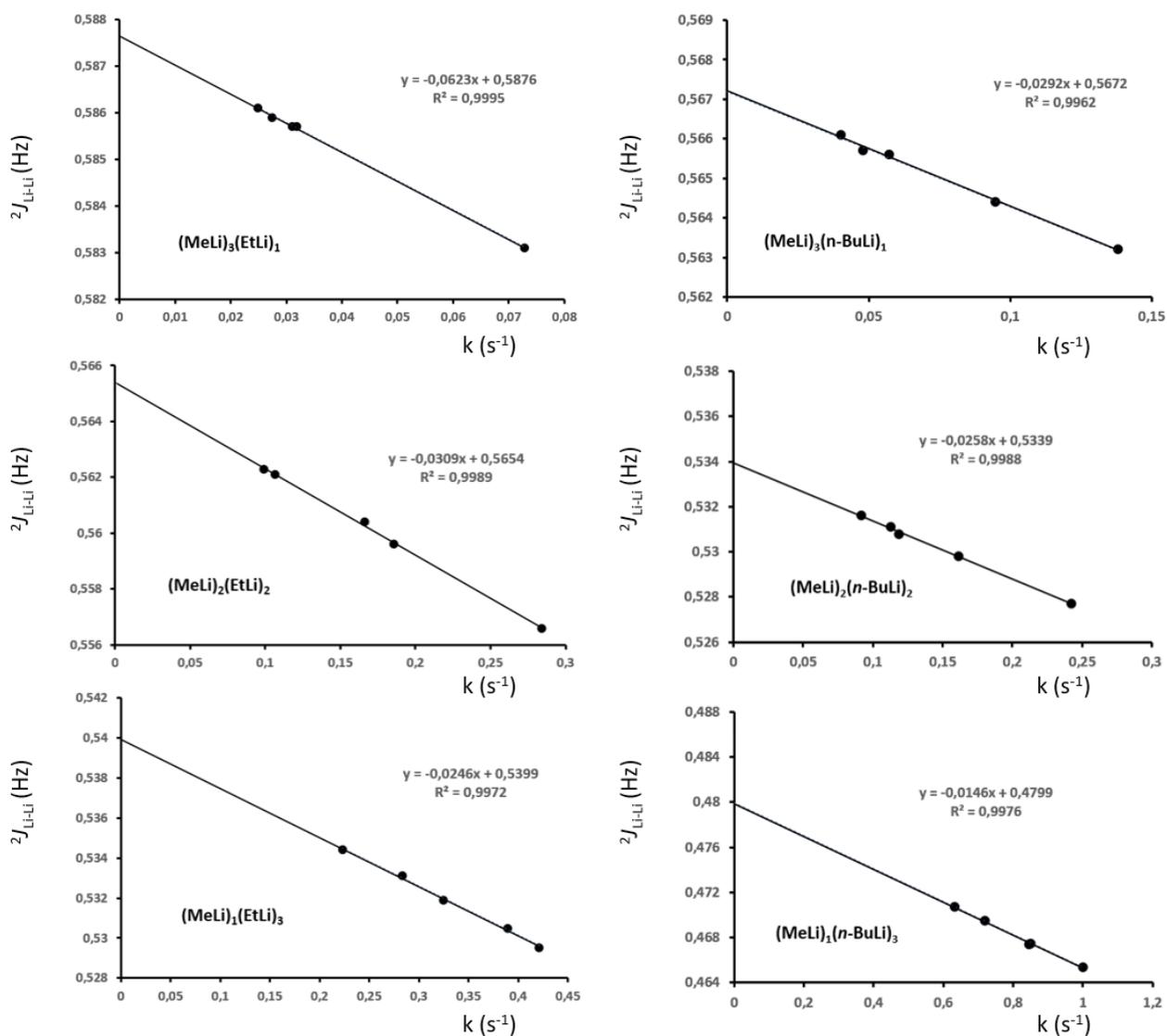


Figure 74 : Constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ mesurées en fonction de la constante d'échange k dans le THF-d₈ pour les agrégats (MeLi)_x(EtLi)_{4-x} ($0 < x < 4$) (à gauche) et les agrégats (MeLi)_x(n-BuLi)_{4-x} ($0 < x < 4$) (à droite) dans le n-Bu₂O/Tol-d₈

L'ensemble des constantes de couplage à l'échange nul obtenues pour les agrégats mixtes de chaque mélange est résumé dans le Tableau 14:

Tétramères	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz)		
	THF- d_8	Et $_2$ O- d_{10}	n -Bu $_2$ O/ Tol- d_8
(MeLi) $_3$ (EtLi) $_1$	0.582	0.586	0.588
(MeLi) $_2$ (EtLi) $_2$	0.562	0.565	0.566
(MeLi) $_1$ (EtLi) $_3$	0.537	0.539	0.540
(MeLi) $_3$ (n -BuLi) $_1$	0.562	0.565	0.567
(MeLi) $_2$ (n -BuLi) $_2$	0.528	0.532	0.534
(MeLi) $_1$ (n -BuLi) $_3$	0.476	0.479	0.480

Tableau 14 : Constantes de couplage mesurées à l'échange nul pour les tétramères mixtes (MeLi) $_x$ (RLi) $_{4-x}$ (R= Et, n -Bu) dans le THF- d_8 , Et $_2$ O- d_{10} et n -Bu $_2$ O/Tol- d_8

Les différences entre les constantes de couplage scalaire mesurées dans Et $_2$ O- d_{10} ou Bu $_2$ O/Tol- d_8 suivent la tendance observée entre THF- d_8 et Et $_2$ O- d_{10} : passer d'un solvant polaire (Et $_2$ O) à un solvant moins polaire (n -Bu $_2$ O/Tol) diminue la solvation des atomes de lithium, conduisant à une augmentation de la constante de couplage scalaire à l'échange nul, avec une différence d'environ $3 \cdot 10^3$ Hz. Les constantes de couplage déterminées pour chaque système (MeLi) $_x$ (RLi) $_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (R = Et, n -Bu), dans les différents solvants, ont ainsi été présentées en fonction de la polarité E_T^N , l'application de modèles linéaires révélant une corrélation entre ces deux facteurs (Figure 75).

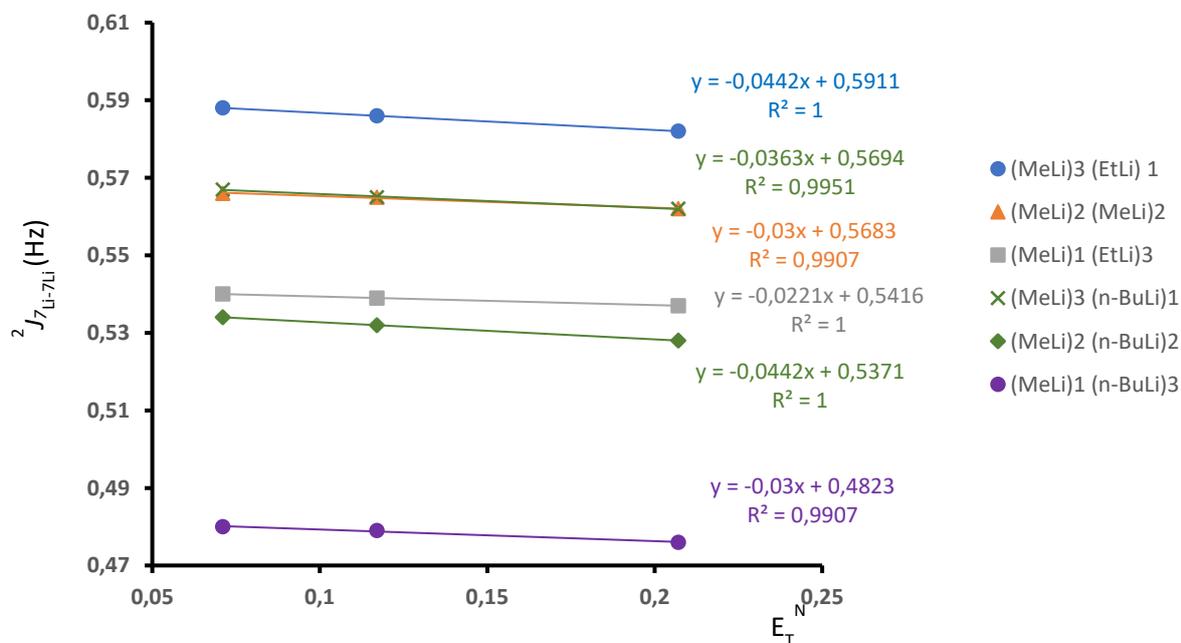


Figure 75 : Valeurs de la constante de couplage des agrégats mixtes (MeLi) $_x$ (RLi) $_{4-x}$ ($0 < x < 4$) (R= n -Bu, Et) en fonction de la polarité (E_T^N) des solvants d'études

Les observations d'une augmentation significative de la constante de couplage avec la diminution de la polarité du solvant que nous avons constaté en passant du THF- d_8 à l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ et de l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ au $n\text{-Bu}_2\text{O}/\text{Tol}-d_8$ pour les agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{EtLi})_{4-x}$ et $(\text{MeLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ est clairement mise en évidence sur la Figure 75. Cette observation est en accord avec les résultats obtenus au cours de plusieurs études théoriques réalisées sur des organolithiens, dans lesquelles il est montré que la force de la solvation a un effet sur l'élongation et le facteur électronique de la liaison C-Li conduisant à une réduction de la valeur de la constante de couplage^{265,266,270}.

4. Influence de l'hybridation du carbone sur le couplage scalaire $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

L'hybridation du carbone portant l'atome de lithium est un facteur important dans l'observation du couplage $^1J_{\text{Li-C}}$ ^{95,271,272}. Afin d'étudier l'influence de ce facteur sur le couplage scalaire $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, une étude a été réalisée sur un mélange de Méthyllithium et Phényllithium (PhLi) dans le Et_2O . Le phényllithium, comme le n -Buthyllithium et l'éthyllithium, forme dans l'éther un mélange d'agrégats dimère minoritaires et tétramère. En présence de Méthyllithium, il est donc susceptible de former des agrégats mixtes tétramères $(\text{MeLi})_x(\text{PhLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$). Dans la continuité de nos travaux, nous avons décidé d'entreprendre une étude du mélange MeLi/PhLi dans deux solvants éthers (Et_2O et $n\text{-Bu}_2\text{O}$). Cette étude permettra d'évaluer l'influence de l'hybridation du carbone sur la constante de couplage scalaire $^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, par la comparaison des valeurs de constantes de couplage issus des agrégats mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{PhLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) aux constantes déterminées au sein des solutions MeLi/RLi (R= Et, $n\text{-Bu}$).

a) *Caractérisation du mélange MeLi/PhLi dans l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ et le $n\text{-Bu}_2\text{O}/\text{Tol}-d_8$*

Le mélange d'une solution de méthyllithium et de phényllithium, dans des solvants éthers, n'ayant jamais été étudié dans la littérature, une étude préliminaire des agrégats présents en solution a été entreprise. Ce travail de caractérisation des agrégats en solution a été réalisé par ajout successif d'une solution de PhLi sur une solution de MeLi dans le $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ et dans le $n\text{-Bu}_2\text{O}/\text{Tol}-d_8$. Les déplacements chimiques des espèces $(\text{MeLi})_x(\text{PhLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$) dans le spectre 1D ^7Li se révélant très proche, l'utilisation de deux ratios (1 : 0.23) et (1 : 2) a permis de favoriser les agrégats un à un, évitant les superpositions des signaux (Figure 76).

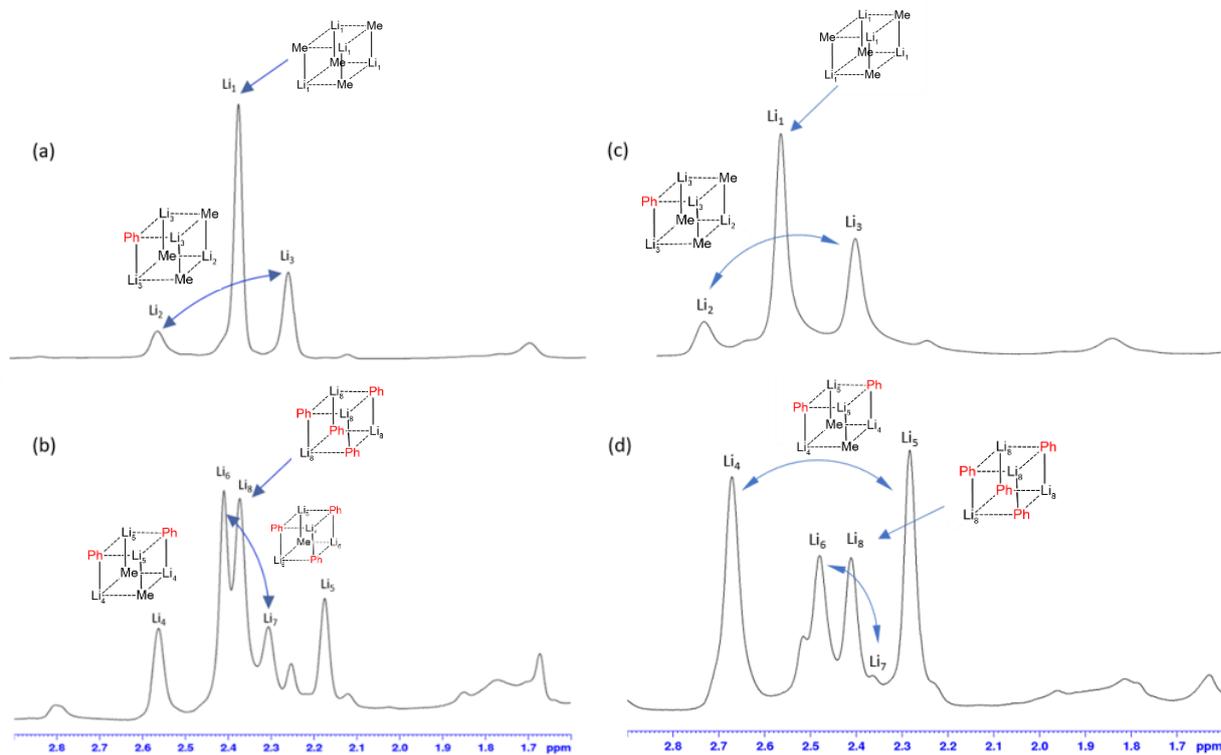


Figure 76 : Spectres RMN 1D ^7Li du mélange MeLi/PhLi (a) ratio 1 : 0.23 dans le $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$; (b) ratio 1 : 2 dans le $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$; (c) ratio 1 : 0.2 dans le $n\text{-Bu}_2\text{O}/\text{Tol}-d_8$ et (d) ratio 1 : 1.7 dans le $n\text{-Bu}_2\text{O}/\text{Tol}-d_8$

Les graphiques présentant l'intégration des signaux, sur les spectres 1D ^7Li résultants des différents ratios, en fonction de la teneur en PhLi ont été réalisés. Le profil très similaire des données expérimentales aux données statistiques théoriques nous a permis de conclure que dans les solvants éthers considérés (Et_2O et $n\text{-Bu}_2\text{O}$), le mélange de solutions de méthyllithium et de phényllithium conduit à la formation d'agrégats tétramères mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{PhLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$), avec des énergies libres proches (Figure 77).

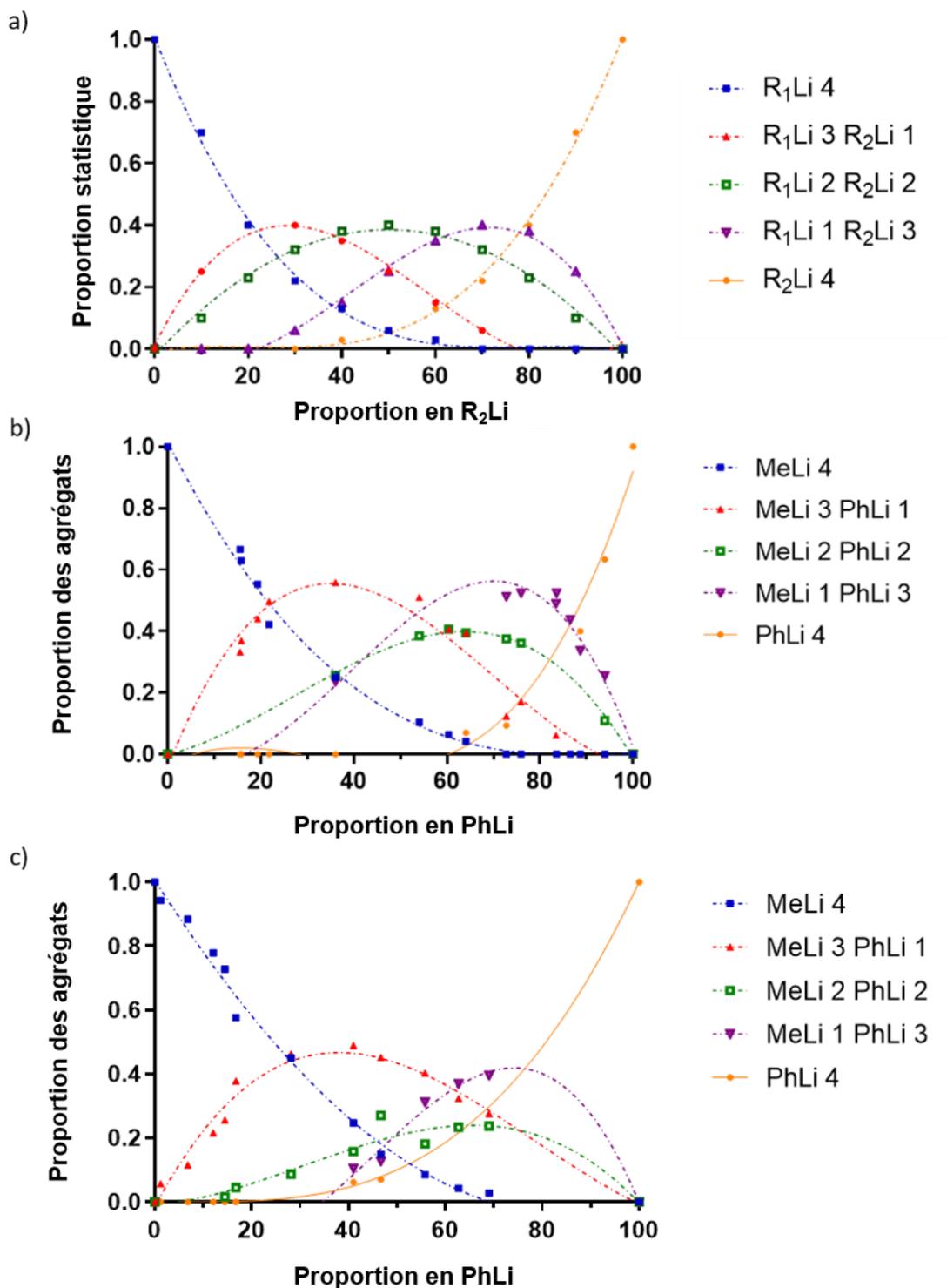


Figure 77 : (a) Proportions statistiques théoriques des agrégats tétramères mixtes $(R_1Li)_x(R_2Li)_{4-x}$ en fonction de la proportion en R_2 ; (b) proportions expérimentales des agrégats $(MeLi)_x(PhLi)_{4-x}$ en fonction de la proportion en $PhLi$ dans le Et_2O-d_{10} ; (c) proportions expérimentales des agrégats $(MeLi)_x(PhLi)_{4-x}$ en fonction de la proportion en $PhLi$ dans le $n-Bu_2O/Tol-d_8$

b) Mesure du couplage scalaire ${}^2J_{7Li-7Li}$ du mélange MeLi/PhLi dans le Et_2O-d_{10} et le $n-Bu_2O/Tol-d_8$

Des séries de 2D CT-COSY et EXSY à différentes températures ont été enregistrées afin de déterminer les constantes de couplage à l'échange nul associées à chacun des agrégats en solution. L'obtention des différents couples « constante de couplage et constante d'échange » a permis de tracer les droites reliant ces deux paramètres, extrapolée à zéro (Figure 78), permettant d'accéder aux valeurs de constantes de couplage affranchies des phénomènes de dynamique.

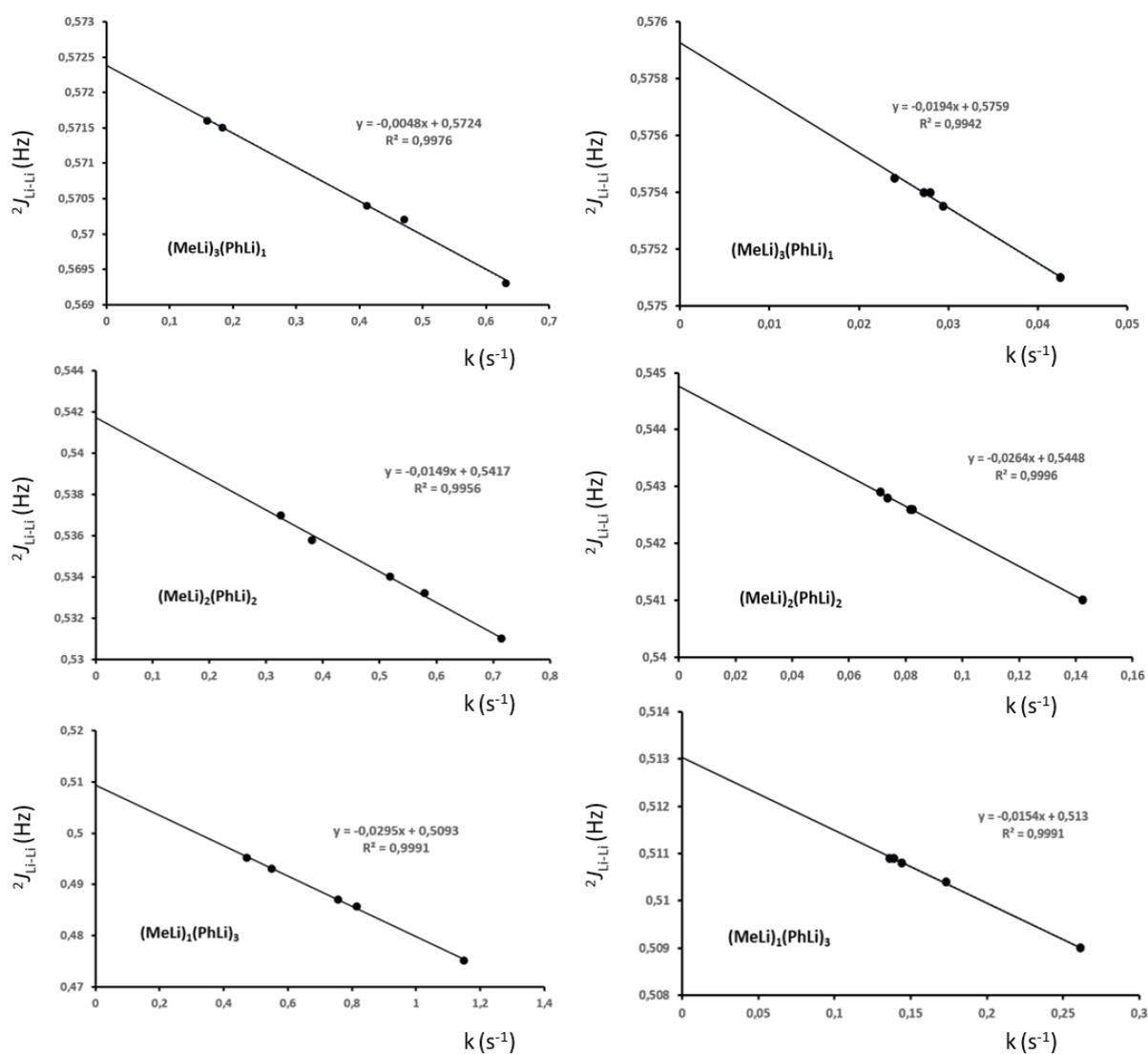


Figure 78 : Constantes de couplage ${}^2J_{7Li-7Li}$ mesurées en fonction de la constante d'échange k dans le THF- d_8 pour les agrégats $(MeLi)_x(PhLi)_{4-x}$ ($0 < x < 4$) dans le Et_2O-d_{10} (à gauche) et dans le $n-Bu_2O/Tol-d_8$ (à droite)

Ces valeurs, comprises entre celles des systèmes MeLi/EtLi et MeLi/*n*-BuLi dans les deux solvants considérés, suggèrent que l'hybridation du carbone *ipso* dans les agrégats mixtes tétramères n'a pas ou peu d'influence sur la valeur de la constante de couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$. L'ensemble des données de constantes de couplage à l'échange nul en fonction de la solvataion est ainsi résumé dans le Tableau 15.

tetramères	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz)		
	THF- d_8	Et $_2$ O- d_{10}	<i>n</i> -Bu $_2$ O/ tol- d_8
(MeLi) $_3$ (EtLi) $_1$	0.582	0.586	0.588
(MeLi) $_2$ (EtLi) $_2$	0.562	0.565	0.566
(MeLi) $_1$ (EtLi) $_3$	0.537	0.539	0.540
(MeLi) $_3$ (<i>n</i> -BuLi) $_1$	0.562	0.565	0.567
(MeLi) $_2$ (<i>n</i> -BuLi) $_2$	0.528	0.532	0.534
(MeLi) $_1$ (<i>n</i> -BuLi) $_3$	0.476	0.479	0.480
(MeLi) $_3$ (PhLi) $_1$	----	0.572	0.576
(MeLi) $_2$ (PhLi) $_2$	----	0.542	0.545
(MeLi) $_1$ (PhLi) $_3$	----	0.509	0.513

Tableau 15 : Constante de couplage mesurée à l'échange nul pour les tétramères mixtes (MeLi) $_{4-x}$ (RLi) $_x$ (R= Et, *n*-Bu, Ph) dans le THF- d_8 , Et $_2$ O- d_{10} et *n*-Bu $_2$ O/Tol- d_8

5. Influence de la présence d'hétéroatomes au sein du tétramère sur le couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

L'influence de la présence d'hétéroatomes sur l'observation du couplage dans des agrégats tétramères a déjà été rapporté dans la littérature. En effet, le groupe du Pr. Hilmersson¹²¹ a publié, en 1999, l'étude structurale d'un tétramère mixte entre l'amine (S)-2-(1-pyrrolidinylméthyl)pyrrolidine et du *n*-BuLi en excès. Ce travail a suggéré que les deux noyaux de lithium non équivalents, appartenant à un quadrilatère (Li1 – X – Li2 – Y), ne présentent un couplage scalaire « ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ » sur la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR uniquement dans le cas où deux atomes de carbone complètent le quadrilatère (X, Y = C). Plus tard, cette observation a été confirmée au cours d'une étude conduite sur des agrégats mixtes (MeLi) $_{4-x}$ (LiBr) $_x$ ²⁶⁴. Dans cette étude, combinant la spectroscopie RMN et la DFT, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'absence de couplage sur la carte 2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ COSYLR, observé pour les agrégats (MeLi) $_2$ (LiBr) $_2$ et (MeLi) $_1$ (LiBr) $_3$, est directement lié à une augmentation de la distance internoyaux Lithium-Lithium lorsque le nombre de LiBr au sein du tétramère augmente. Plus récemment, des calculs de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) et de simulation de dynamique moléculaire *ab-initio* ont été effectués sur des agrégats (MeLi) $_x$ (MeOLi) $_{4-x}$. Les résultats ont permis de rationaliser le lien entre la nature des interactions Li—O et Li—C, ainsi que d'expliquer les différences observées dans les couplages ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ par la valeur électronique intrinsèque aux géométries optimisées⁸⁹.

Nous avons souhaité compléter ces travaux de la littérature par une détermination de la constante de couplage à l'échange nul dans des agrégats mixtes (RLi) $_3$ (R-XLi) (X = O, N) afin de permettre l'étude du possible lien existant entre la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ et l'électronégativité des atomes C, N et O.

a) Agrégats mixtes $(RLi)_3(ROLi)_1$ ($R = Et, n-Bu$)

Pour cette étude de l'influence de la présence d'oxygène au sein des agrégats tétramères, des mélanges d'alkyllithiens avec leurs alcoolates correspondants $RLi/ROLi$ ($R = n-Bu, Et$) ont été préparés, dans un ratio 1 : 0.5, dans le THF- d_8 à $-78^\circ C$. Les spectres 1D 7Li de ces solutions, obtenus à 185K, montrent la présence de 4 signaux lithiums ainsi que deux signaux correspondants aux homogénats purs dimères et tétramères. L'assignation des agrégats mixtes a été permise sur la base des travaux du Pr. McGarrity et du Dr. Hamdoun, révélant la présence des agrégats $(RLi)_3(ROLi)_1$ et $(RLi)_2(ROLi)_2$ ($R = Et, n-Bu$) (Figure 79)^{89,122}.

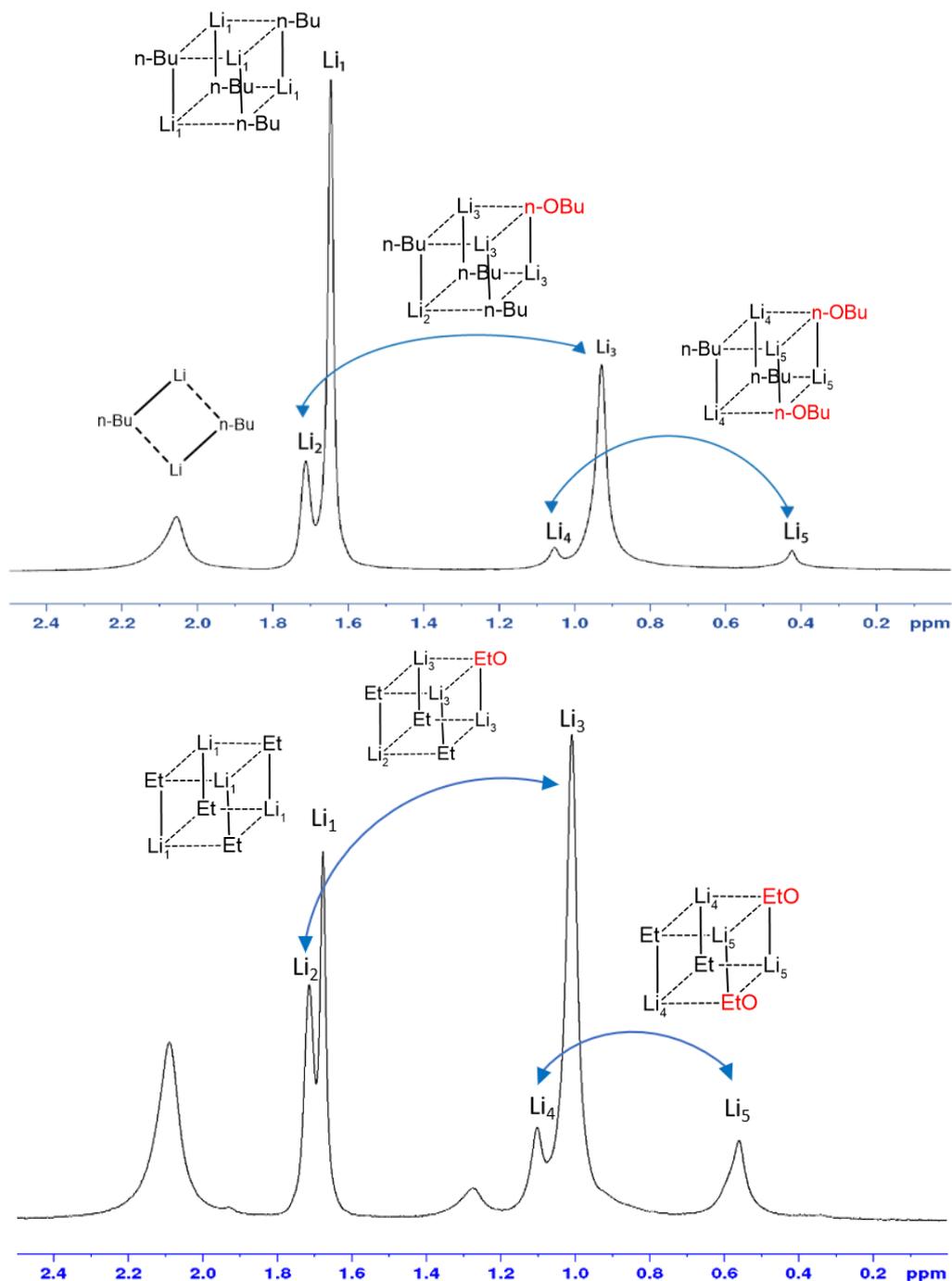


Figure 79 : Spectres RMN 1D 7Li d'une solution de $n-BuLi/n-BuOLi$ (ratio 1 : 0.5) dans le THF- d_8 à 185K (en haut) et d'une solution d' $EtLi/EtOLi$ (ratio 1 : 0.5) dans le THF- d_8 à 185K (en bas)

Les cartes 2D ^7Li - ^7Li COSYLR montrent, comme attendu, une corrélation de couplage scalaire pour les agrégats $(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$ ($\text{R} = \text{Et}, n\text{-Bu}$), soit entre le lithium Li_2 et Li_3 , et une absence de corrélation pour les agrégats $(\text{RLi})_2(\text{ROLi})_2$ ($\text{R} = \text{Et}, n\text{-Bu}$) (Figure 80).

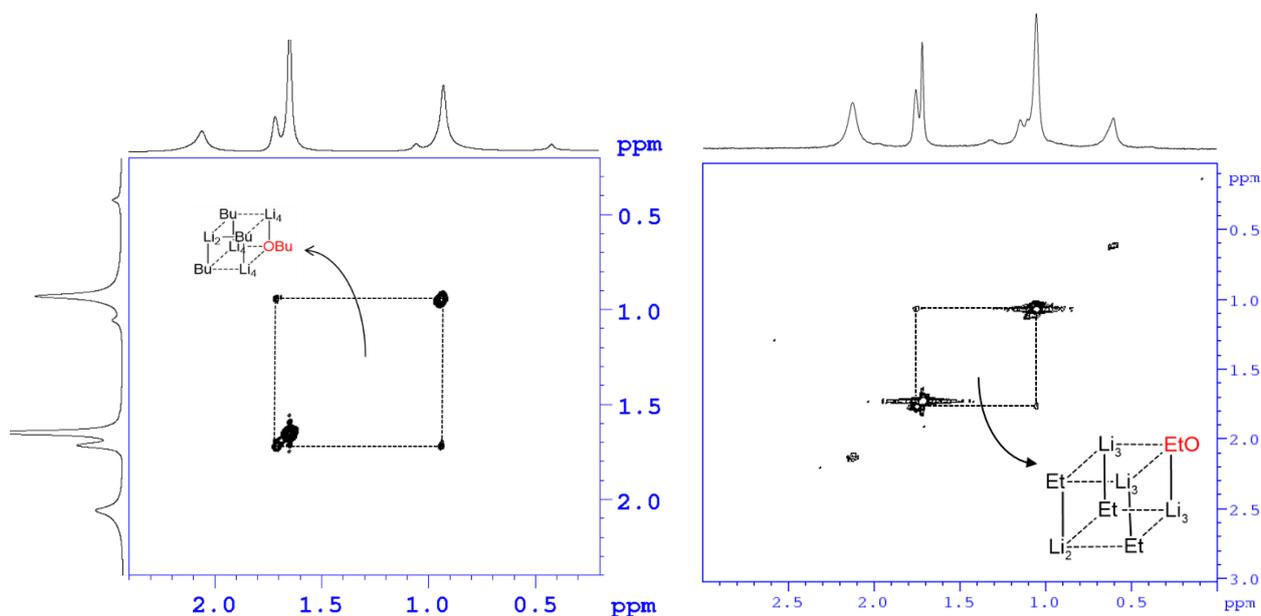


Figure 80 : Spectre RMN 2D ^7Li - ^7Li COSYLR d'un mélange $n\text{-BuLi}/n\text{-BuOLi}$ (à gauche) et d'un mélange EtLi/EtOLi (à droite) dans le THF-d_8 à 185K

Des séries de spectres 2D ^7Li - ^7Li CT-COSY et EXSY, à différentes températures, ont été enregistrées sur ces deux solutions afin de déterminer la constante de couplage à l'échange nul associée aux agrégats $(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$ ($\text{R} = n\text{-Bu}, \text{Et}$). L'obtention des différents couples constantes de couplage et constantes d'échange a permis de tracer les droites reliant ces deux paramètres, extrapolée à zéro (Figure 81).

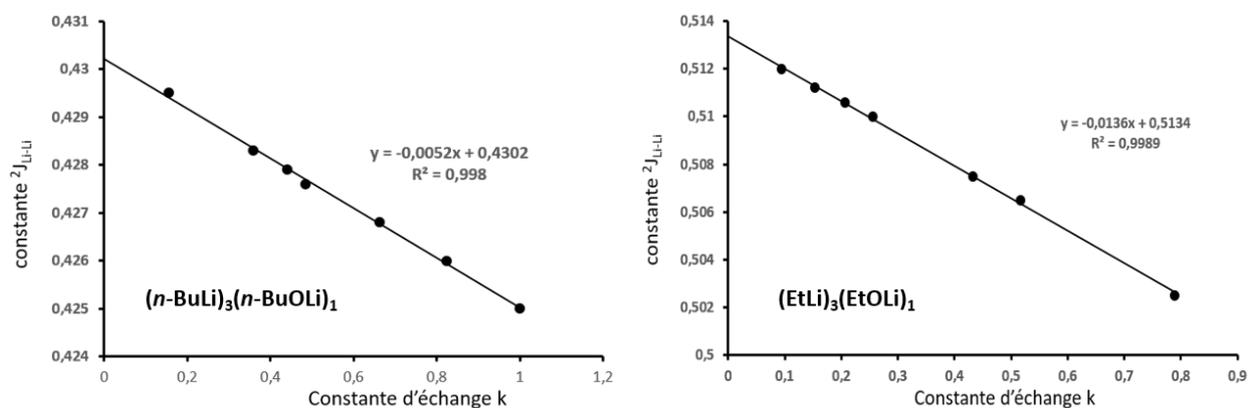


Figure 81 : Constante de couplage $^2J_{\text{Li}-^7\text{Li}}$ mesurée en fonction de la constante d'échange k dans le THF-d_8 pour les agrégats $(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$ ($\text{R} = n\text{-Bu}$ (à gauche), Et (à droite))

Cette méthode a ainsi permis d'obtenir une valeur de constante de couplage de 0.430 Hz pour l'agrégat mixte $(n\text{-BuLi})_3(n\text{-BuOLi})_1$ et de 0.513 Hz pour l'agrégat mixte $(\text{EtLi})_3(\text{EtOLi})_1$. La comparaison des constantes de couplage déterminées pour les agrégats mixtes $(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$ ($\text{R} = \text{Et}, n\text{-Bu}$) avec celles déduites pour les homogénats purs révèle une diminution de la constante de couplage, due à la nature de la liaison $\text{Li}-\text{O}$ (Tableau 16).

Mélange	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (Hz)	
	$(\text{RLi})_4$	$(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$
EtLi / EtOLi Ratio 1 : 0.5	0.520	0.513
<i>n</i>-BuLi / <i>n</i>-BuOLi Ratio 1 : 0.4	0.435	0.430

Tableau 16 : Constantes de couplage mesurées à l'échange nul pour les tétramères $(\text{RLi})_4$ et les agrégats mixtes $(\text{RLi})_3(\text{ROLi})_1$ dans le THF-d_8

b) Agrégats mixtes $(n\text{-BuLi})_3(\text{R}_1\text{R}_2\text{NLi})_1$

L'incorporation d'un atome d'azote au sein de tétramère de $n\text{-BuLi}$ a été envisagée. Dans cette optique, une solution de sulfoximine a été réalisée en présence de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF-d_8 à -78°C . Ce mélange présente 3 agrégats majoritaires, dont un agrégat tétramère constitué de 3 molécules de $n\text{-BuLi}$ et d'une sulfoximine dilithiée. Les signaux lithiums ont été clairement identifiés sur le spectre 1D ${}^7\text{Li}$ et la carte 2D ${}^6\text{Li}-{}^6\text{Li}$ COSYLR montre une corrélation de couplage scalaire entre les deux signaux d'intérêts (Figure 82).

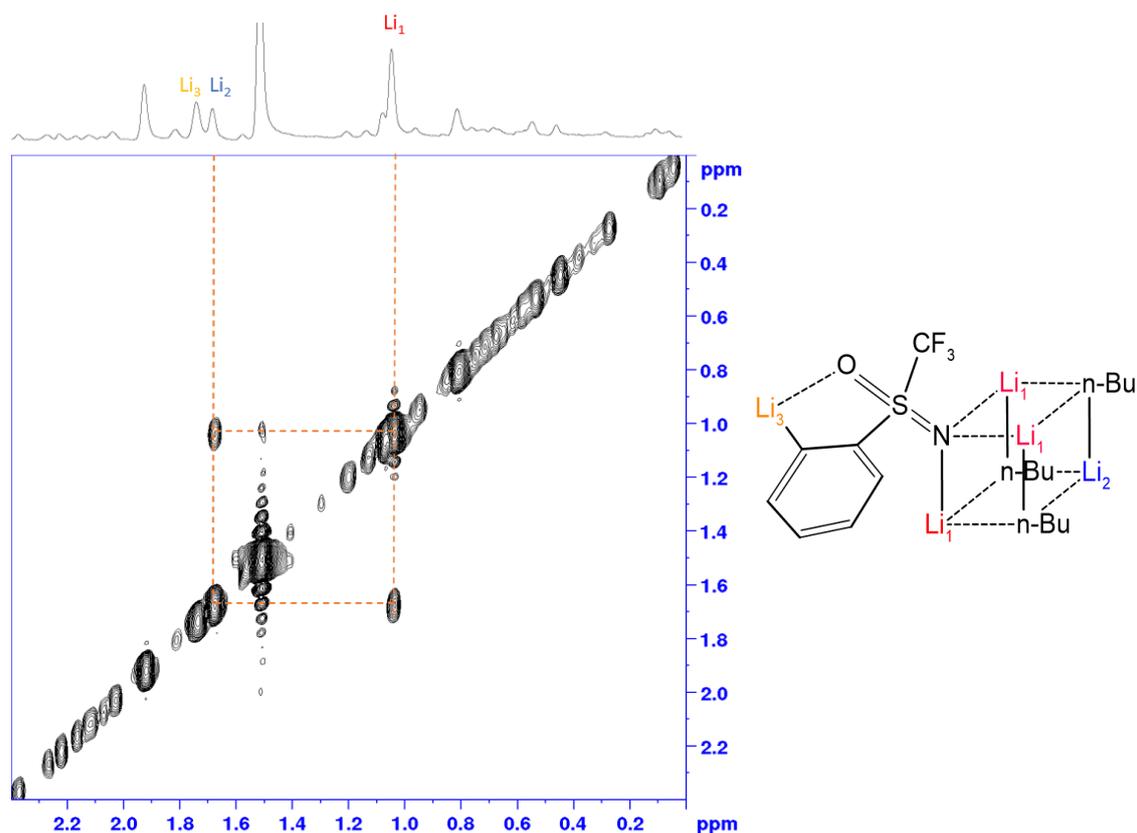


Figure 82 : Spectre 2D ${}^6\text{Li}-{}^6\text{Li}$ COSYLR du mélange de sulfoximine après ajout de 5 équivalents de $n\text{-BuLi}$ dans le THF-d_8 à 185K

Six couples « constante de couplage/ constante d'échange » ont été obtenus à partir de l'analyse des séries de cartes 2D ^7Li - ^7Li CT-COSY et EXSY et nous avons tracé la droite reliant ces deux paramètres, extrapolée à zéro, permettant la détermination d'une constante de couplage à l'échange nul de 0.432 Hz (Figure 83). Cette valeur comparée à celle extrapolée du $(n\text{-BuLi})_4$ montre une variation de 0.003 Hz correspondant à l'incorporation d'un atome d'azote au sein de l'agrégat tétramère.

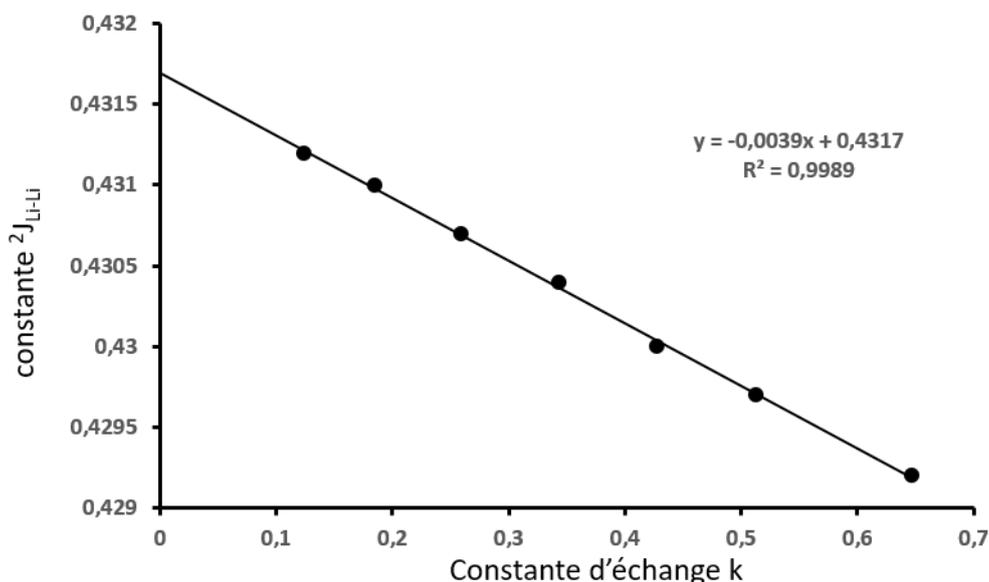


Figure 83 : Constante de couplage $^2J_{\text{Li-}^7\text{Li}}$ en fonction de la constante d'échange k

En conclusion, il apparaît que la présence d'un hétéroatome au sein des agrégats homogénats tétramères entraîne une diminution de la constante de couplage à l'échange nul. Cette diminution, dépendante de l'hétéroatome, semble lié à l'électronégativité de celui-ci et donc au pourcentage de covalence de la liaison Li-X. Ces résultats expérimentaux confirment les conclusions des travaux de chimie théorique sur les agrégats mixtes $(\text{MeLi})_x(\text{MeOLi})_{4-x}$ ($0 < x < 4$), qui ont montré que la nature de la liaison Li—C et Li—O est un facteur prédominant dans l'observation ou non du couplage scalaire $^2J_{\text{Li-}^7\text{Li}}$.²⁶¹

C. Résultats par chimie théorique

En complément de notre étude expérimentale, nous avons souhaité évaluer l'apport de la chimie théorique dans la détermination de la constante de couplage $^2J_{\text{Li-}^7\text{Li}}$ d'agrégats d'alkyllithiens tétramères et d'étudier le lien qui pourrait exister avec la distance internoyaux Lithium-Lithium. Pour mener à bien ce travail, nous avons collaboré avec le groupe du Pr. Laurent Joubert et souhaité tester le potentiel du logiciel « ADF » (Amsterdam Density Functional) dans le calcul de constante de couplage faible.

1. Calcul de la constante de couplage par Chimie Théorique

La constante de couplage scalaire spin-spin entre deux noyaux A et B (J_{AB}) résulte de l'interaction électrostatique entre le moment quadripolaire électrique du noyau et le gradient de champ électrique à l'emplacement du noyau. L'énergie d'interaction est donnée par l'équation générale :

$$\Delta E = m_A [\mathbf{K}_{AB} + \mathbf{D}_{AB}] m_B \quad (1)$$

Les matrices \mathbf{K} et \mathbf{D} correspondent aux interactions des composantes x, y et z d'un spin magnétique nucléaire avec les composantes x', y' et z' d'un autre spin magnétique. Où \mathbf{D} est le tenseur de couplage dipolaire et rend compte de l'énergie d'interaction entre deux noyaux en absence d'électron et \mathbf{K} est le tenseur de couplage spin-spin réduit indirect, décrivant l'influence des noyaux au travers des interactions avec les électrons de la molécule. Ce tenseur \mathbf{K} permet de définir une constante de couplage spin-spin réduite indirect K , comme étant la rotation moyenne de ce tenseur :

$$K = \frac{1}{3} (\mathbf{K}^{xx} + \mathbf{K}^{yy} + \mathbf{K}^{zz}) \quad (2)$$

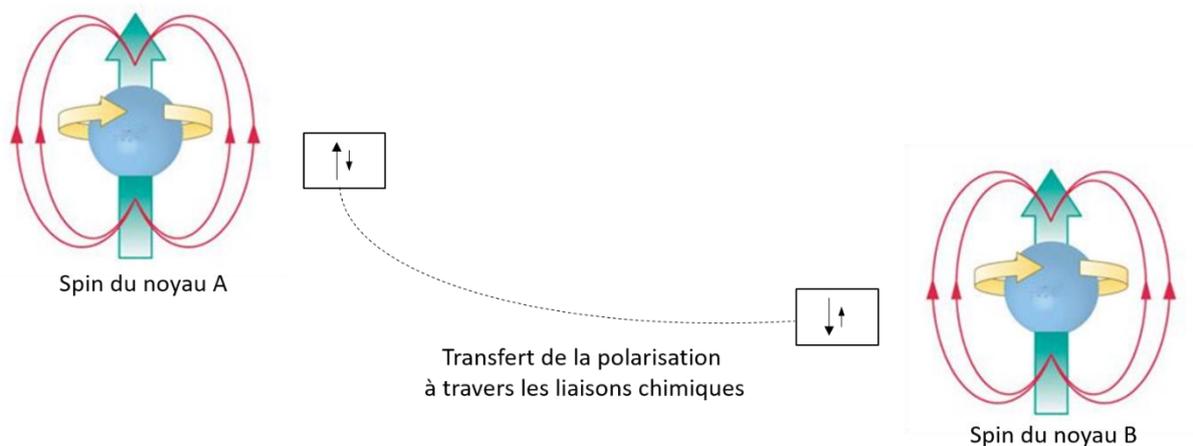
En pratique, la constante de couplage J est utilisée pour des raisons pratiques, due à une extraction directe de cette valeur sur les spectres RMN. Cette constante est relié directement à la valeur de couplage spin-spin réduite K par les ratios gyromagnétiques des noyaux considérés et la constante de Planck :

$$J_{AB} = \frac{\hbar}{4\pi^2} \gamma_A \gamma_B \mathbf{K}_{AB}$$

Dans la théorie non relativiste du couplage spin-spin nucléaire, quatre termes contribuent au couplage scalaire entre deux noyaux A et B : les termes orbitaux paramagnétiques et diamagnétiques (OP et OD, respectivement), le contact de Fermi dépendant du spin électronique (FC) et le terme spin-dipôle (SD). Dans la littérature, les termes OP et OD sont souvent nommés PSO et DSO (pour spin-orbital paramagnétique et diamagnétique).

Le mécanisme FC provient d'une polarisation du système électronique d'un des deux noyaux, et de l'interaction résultante du transfert au second noyau. Dans les calculs, les noyaux atomiques sont considérés comme des charges ponctuelles et des dipôles magnétiques ponctuels. Le terme de « contact » est issu de l'interaction du noyau avec le spin électronique, aux emplacements ponctuels des noyaux. Le mécanisme « spin-dipôle » (SD) transmet la polarisation aux électrons d'un noyau différent, et échantillonne ainsi des positions électroniques autres que les emplacements exacts des noyaux. Le mécanisme des courants orbitaux est divisé en une partie « paramagnétique » (OP) et une partie « diamagnétique » (OD). Le terme OD permet de décrire la précession de Larmor associé par le moment magnétique, et n'existe donc qu'en présence d'un champ magnétique. Le terme OP provient des fluctuations des courants orbitaux (hors champ magnétique externe) déjà existants (Figure 84).

Mécanisme FC & SD



Mécanisme OP & OD

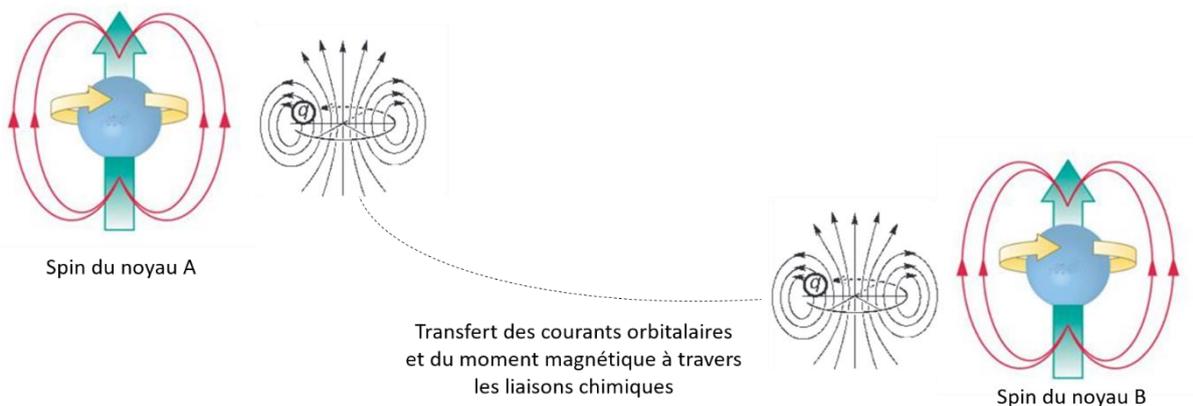


Figure 84 : Mécanisme du couplage indirect spin-spin (en haut) mécanisme FC & SD : le champ magnétique du noyau induit une polarisation du spin du système électronique qui est transféré à travers les liaisons chimiques à d'autres atomes (en bas) mécanisme OP & OD

Dans la plupart des cas, le terme FC apporte la contribution la plus importante au couplage scalaire. Cependant, de nombreuses exceptions sont connues pour lesquelles l'un ou chacun des autres termes peuvent être non négligeables voire dominants. Par défaut, le programme « ADF » calcule le couplage FC entre le premier noyau et tous les autres noyaux de la molécule. En général, le calcul du terme OD est très « bon marché » en termes de temps de calcul, car seules les intégrales impliquant la densité électronique doivent être évaluées. La contribution OP nécessite un temps de calculs plus important, les OM (Orbitales Moléculaires) perturbés du premier ordre devant être calculées. Avec les fonctionnelles de densité disponibles dans ADF, le terme OP ne provoque pas de changement dans le potentiel de Kohn-Sham, et les OM du premier ordre peuvent être calculés directement (c'est-à-dire sans procédure itérative). Les termes FC et SD induisent la densité de spin électronique au premier ordre sous forme de perturbation.

Les couplages scalaires sont des sondes chimiques sensibles et, par conséquent, des ensembles de bases flexibles doivent être utilisés afin de fournir une description valide des OM qui déterminent les couplages scalaires. Dans le logiciel ADF, des ensembles de bases spécialisées pour ce type de calcul de constantes de couplages sont disponibles et sont nommée TZ2P-J et QZ4P-J. Ces ensembles de bases spécialisées sont particulièrement importants pour les noyaux actifs en RMN et donnant des couplages faibles²⁷³.

L'utilisation de fonctionnelles de niveau GGA minimum est recommandée, des fonctionnelles GGA différentes donnant souvent des résultats très similaires. Le potentiel de premier ordre de la famille PBE (faisant partie des fonctionnelles GGA) et le potentiel de premier ordre de la fonctionnelle hybride PBE0 peuvent être utilisés^{274,275}.

Enfin, la modélisation des conditions expérimentales doit être prise en compte pour le calcul des constantes de couplage d'un système. En particulier, les auteurs^{276,277} ont constaté que les effets des solvants peuvent contribuer de manière très significative aux valeurs de constantes de couplage et entrainer des écarts importants avec les données expérimentales.

2. Optimisation des géométries des agrégats tétramères

Le calcul de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ par chimie théorique nécessite tout d'abord de réaliser une optimisation de la géométrie de chacun des agrégats. Cette optimisation complète a été réalisée par utilisation de la fonctionnelle PBE0 ainsi que la base TZ2P. La modélisation de la solvation a également dû être prise en compte. La solvation des agrégats a été prise en compte par un ajout progressif de molécules de solvants sur les atomes de lithium, jusqu'à l'observation d'une expulsion de la dernière molécule de solvant ajoutée. Cette solvation explicite a été complétée par une solvation implicite réalisée par la méthode dite COSMO (CONductor-like Screening MOdel of solvation), permettant une simplification des calculs électrostatiques et une correction du comportement diélectrique. Cette optimisation a permis de modéliser une molécule de THF explicite par atome de lithium pour chaque agrégat pris en compte (Figure 85).

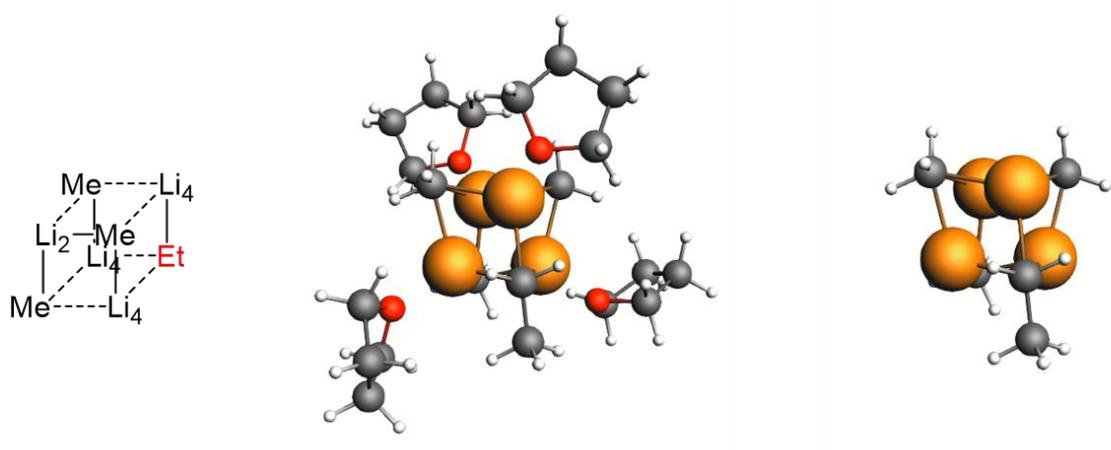


Figure 85 : Géométrie optimisée (PBE0, TZ2P, solvation hybride implicite/explicite) de l'agrégat $(\text{MeLi})_3(\text{EtLi})_1$. Hydrogène (Blanc), Carbone (Gris), Oxygène (Rouge) et Lithium (Orange)

Le calcul des constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ sur les agrégats optimisés a été réalisé à l'aide de la fonctionnelle PBE0, avec l'ensemble de bases spécialisées à ce type de calcul « TZ2P-J ». L'ensemble des homogénats $(\text{MeLi})_4$, $(\text{EtLi})_4$, $(n\text{-BuLi})_4$ ainsi que des agrégats mixtes formés par les mélanges MeLi/EtLi soit $(\text{MeLi})_x(\text{EtLi})_{4-x}$, MeLi/ $n\text{-BuLi}$ soit $(\text{MeLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ et EtLi/ $n\text{-BuLi}$ soit $(\text{EtLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ ont pu être optimisés et une constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ moyenne associée a été calculée (Tableau 17).

Tétramères	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (ADF)	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (RMN)	Tétramères	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (ADF)	${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ (RMN)
(MeLi)₄	1.307	0.608	(MeLi)₃(n-BuLi)₁	1.285	0.562
(EtLi)₄	1.262	0.523	(MeLi)₂(n-BuLi)₂	1.249	0.528
(n-BuLi)₄	1.190	0.435	(MeLi)₁(n-BuLi)₃	1.225	0.476
(MeLi)₃(EtLi)₁	1.295	0.583	(EtLi)₃(n-BuLi)₁	1.237	0.501
(MeLi)₂(EtLi)₂	1.282	0.562	(EtLi)₂(n-BuLi)₂	1.22	0.480
(MeLi)₁(EtLi)₃	1.269	0.537	(EtLi)₁(n-BuLi)₃	1.205	0.458

Tableau 17 : Valeurs des constantes de couplage ${}^2J_{\text{Li-Li}}$ théoriques et expérimentales (Hz) pour les agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{EtLi})_{4-x}$, $(\text{MeLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$ et $(\text{EtLi})_x(n\text{-BuLi})_{4-x}$

Les valeurs des constantes de couplage calculées par chimie théorique montrent une forte surestimation par rapport aux données expérimentales. Le graphique présentant les constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ expérimentales en fonction des constantes de couplage théoriques révèle une tendance linéaire à cette surestimation (Figure 86) et indique que la valeur de la constante de couplage est surestimée « de la même façon », indépendamment de l'agrégat étudié.

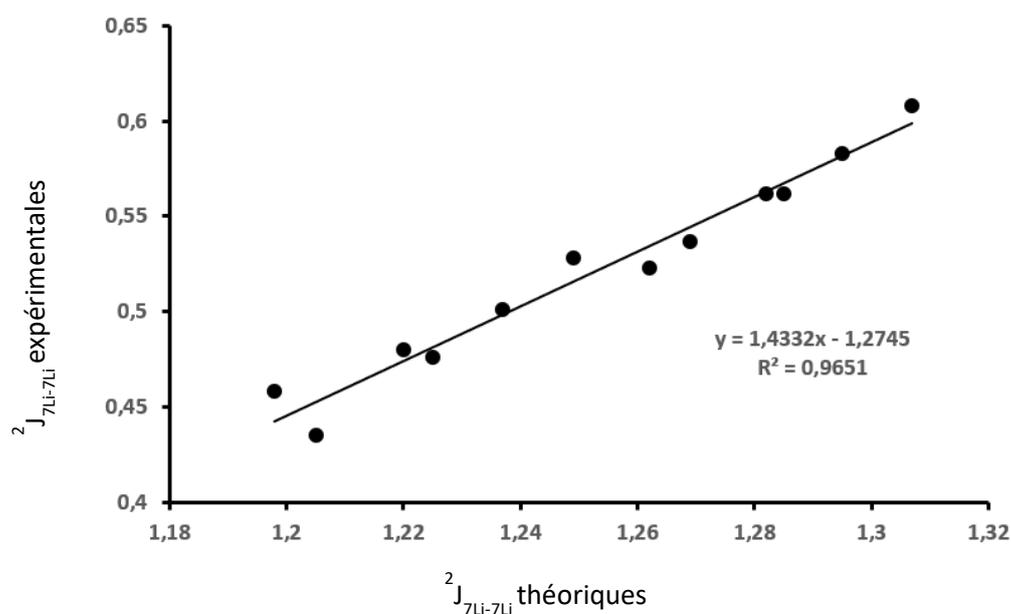


Figure 86 : Valeurs des constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ expérimentales (RMN) en fonction des valeurs théoriques (ADF)

3. Influence de l'encombrement stérique de la chaîne alkyle sur la constante de couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$

En accord avec les données expérimentales, les valeurs de constantes de couplage calculées, malgré une surestimation, présentent des variations au sein des différents agrégats mixtes d'un même mélange. Un graphique a ainsi été réalisé, présentant la valeur de la constante de couplage ${}^2J_{\text{Li}-\text{Li}}$ calculée en fonction du nombre de chaînes incorporées au sein de l'homogénat alkyllithien, et ce pour chaque couples d'alkyllithiens MeLi/EtLi, MeLi/*n*-BuLi et EtLi/*n*-BuLi (Figure 87). L'application d'un modèle linéaire avec des R^2 supérieurs à 0.99 montre une corrélation linéaire entre ces deux facteurs ainsi que la forte dépendance de la constante ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à l'encombrement stérique généré par la chaîne alkyle, en accord avec les données expérimentales.

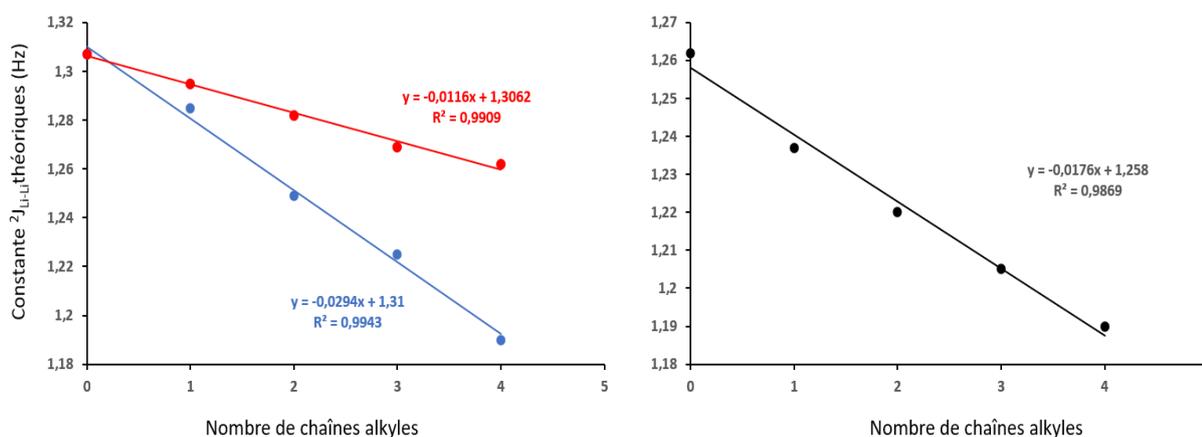


Figure 87 : Valeur de la constante de couplage (Hz) en fonction du nombre de chaîne alkyle au sein de l'homogénat $(\text{MeLi})_4$ pour les couples MeLi/EtLi (en rouge) et MeLi/*n*-BuLi (en bleu) et de l'homogénat $(\text{EtLi})_4$ pour le couple EtLi/*n*-BuLi (en noir)

Ce graphique présentant une corrélation linéaire entre la valeur de la constante de couplage théorique et le nombre de chaînes incorporées au sein des homogénats est similaire à celui déterminé expérimentalement, permettant de valider la méthode de calcul de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à l'aide du logiciel ADF et ce malgré la surestimation.

Afin d'investiguer l'effet de l'incorporation de chaînes alkyles au sein des agrégats mixtes, une étude de l'influence de la distance lithium-lithium sur la constante de couplage a été entreprise. En effet, l'incorporation au sein des homogénats purs de chaînes alkyles, présentant un encombrement stérique plus important, pourrait entraîner un accroissement des distances inter noyaux lithium-lithium, provenant d'une déformation du tétramère due à une perte de la symétrie. Sur le Tableau 18, nous avons résumé les constantes de couplage ainsi que les distances lithium-lithium moyennes extraites des structures des agrégats $(\text{MeLi})_x(\text{RLi})_{4-x}$ ($R = \text{Et}, n\text{-Bu}$) optimisées.

Tétramères	$^2J_{7Li-7Li}$ (ADF) (Hz)	D_{Li-Li} (Å)	Tétramères	$^2J_{7Li-7Li}$ (ADF) (Hz)	D_{Li-Li} (Å)
(MeLi) ₄	1.307	2.467	(MeLi) ₃ (n-BuLi) ₁	1.285	2.469
(EtLi) ₄	1.262	2.474	(MeLi) ₂ (n-BuLi) ₂	1.249	2.477
(n-BuLi) ₄	1.190	2.488	(MeLi) ₁ (n-BuLi) ₃	1.225	2.482
(MeLi) ₃ (EtLi) ₁	1.295	2.468	(EtLi) ₃ (n-BuLi) ₁	1.237	2.481
(MeLi) ₂ (EtLi) ₂	1.282	2.471	(EtLi) ₂ (n-BuLi) ₂	1.22	2.484
(MeLi) ₁ (EtLi) ₃	1.269	2.473	(EtLi) ₁ (n-BuLi) ₃	1.205	2.487

Tableau 18 : Valeurs des constantes de couplage $^2J_{7Li-7Li}$ théoriques et distances moyennes lithium-lithium dans les agrégats mixtes $(MeLi)_x(RLi)_{4-x}$ (R= Et, n-Bu)

Les différents couples « constante de couplage/distance inter noyaux » ont ainsi permis de tracer un graphique présentant la valeur de la constante de couplage $^2J_{Li-Li}$ en fonction de la distance moyenne inter noyaux D_{Li-Li} (Figure 88). L'application d'un modèle linéaire avec un R^2 de 0.99 montre une corrélation linéaire entre ces deux facteurs ainsi que la forte dépendance de la constante $^2J_{7Li-7Li}$ à la distance inter noyaux D_{Li-Li} .

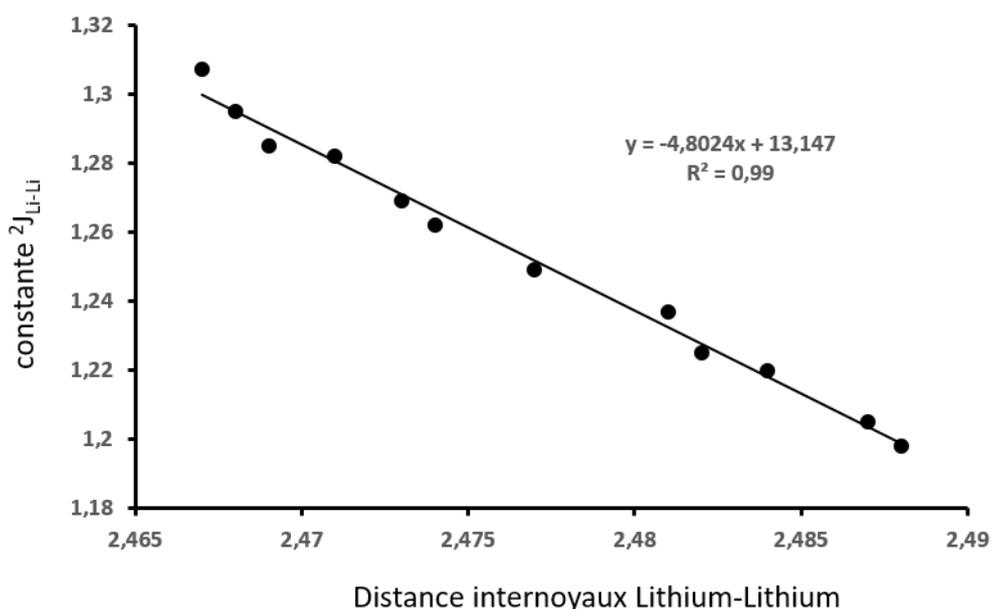


Figure 88 : Valeurs des constantes de couplage $^2J_{7Li-7Li}$ (Hz) calculées en fonction de la distance inter noyaux D_{Li-Li} (en Å)

Ainsi, l'incorporation d'une chaîne alkyle plus volumineuse accroît l'encombrement stérique et génère une déformation du tétramère, conduisant à une augmentation de la distance inter noyaux lithium-lithium. Cet accroissement de la distance inter noyaux induit une diminution de la constante de couplage $^2J_{7Li-7Li}$ calculée, et ce avec une relation de proportionnalité dans la gamme de distance et de constantes de couplages étudiées.

4. Influence de la solvatisation sur la constante de couplage scalaire $^2J_{7Li-7Li}$

Les agrégats mixtes tétramères issus des couples d'alkyllithiens MeLi/EtLi $(MeLi)_x(EtLi)_{4-x}$, MeLi/*n*-BuLi $(MeLi)_x(n-BuLi)_{4-x}$ ainsi que du couple MeLi/PhLi $(MeLi)_x(PhLi)_{4-x}$ ont été utilisés pour étudier l'influence de la solvatisation sur la constante de couplage $^2J_{Li-Li}$ théorique.

Afin de pouvoir reproduire les conditions expérimentales des analyses RMN, les agrégats $(MeLi)_x(EtLi)_{4-x}$, $(MeLi)_x(n-BuLi)_{4-x}$ ont été modélisés dans le THF, le Et₂O ainsi que le *n*-Bu₂O/Tol, les agrégats $(MeLi)_x(PhLi)_{4-x}$ ont été modélisés uniquement dans l'Et₂O et le *n*-Bu₂O/Tol. En suivant le même protocole que la solvatisation par le THF, une optimisation de la solvatisation implicite a été réalisée par ajout progressif de molécules de solvants jusqu'à l'expulsion, après optimisation de la géométrie, de la dernière molécule de solvant ajoutée. Ainsi, une molécule de solvant par atome de lithium a été modélisée pour ces conditions expérimentales. La solvatisation implicite, réalisée par la méthode COSMO, a révélé un obstacle pour la solvatisation au *n*-Bu₂O, n'étant pas incorporé comme solvant disponible pour cette méthode sous ADF. La sphère de solvatisation explicite, dite première couche de solvatisation, étant la couche de solvatisation ayant le plus d'interaction avec le soluté (agrégat), une hypothèse a été réalisée en considérant l'interaction de la solvatisation implicite comme négligeable. Dans le *n*-Bu₂O, la solvatisation implicite a donc été effectuée avec le toluène n'ayant théoriquement aucune interaction avec le soluté.

Les couples « constante de couplage / distance inter noyaux lithium-lithium » ont ainsi pu être mesurés et reportés dans le Tableau 19. On observe ainsi que la diminution de la polarité du solvant (E_T^N (THF) > E_T^N (Et₂O) > E_T^N (*n*-Bu₂O)) entraîne une augmentation de la constante de couplage $^2J_{7Li-7Li}$ calculée, en accord avec les données expérimentales (Figure 89).

Tétramères	THF-d ₈		Et ₂ O-d ₁₀		<i>n</i> -Bu ₂ O/Tol-d ₈	
	$^2J_{7Li-7Li}$ (ADF)	D _{Li-Li}	$^2J_{7Li-7Li}$ (ADF)	D _{Li-Li}	$^2J_{7Li-7Li}$ (ADF)	D _{Li-Li}
(MeLi) ₃ (EtLi) ₁	1.295	2.468	1.364	2.467	1.402	2.463
(MeLi) ₂ (EtLi) ₂	1.282	2.471	1.313	2.468	1.345	2.472
(MeLi) ₁ (EtLi) ₃	1.269	2.473	1.298	2.47	1.313	2.478
(MeLi) ₃ (<i>n</i> -BuLi) ₁	1.285	2.469	1.329	2.468	1.347	2.467
(MeLi) ₂ (<i>n</i> -BuLi) ₂	1.249	2.477	1.303	2.476	1.325	2.475
(MeLi) ₁ (<i>n</i> -BuLi) ₃	1.225	2.482	1.292	2.481	1.308	2.479
(MeLi) ₃ (PhLi) ₁	----	----	1.229	2.493	1.66	2.404
(MeLi) ₂ (PhLi) ₂	----	----	1.042	2.523	1.652	2.412
(MeLi) ₁ (PhLi) ₃	----	----	1.008	2.538	1.624	2.423

Tableau 19 : Constantes de couplage $^2J_{Li-Li}$ théoriques (ADF) et distances moyennes inter noyaux lithium-lithium pour les agrégats mixtes $(MeLi)_x(RLi)_{4-x}$ (R= Et, *n*-Bu, Ph) dans le THF, Et₂O et *n*-Bu₂O/Tol

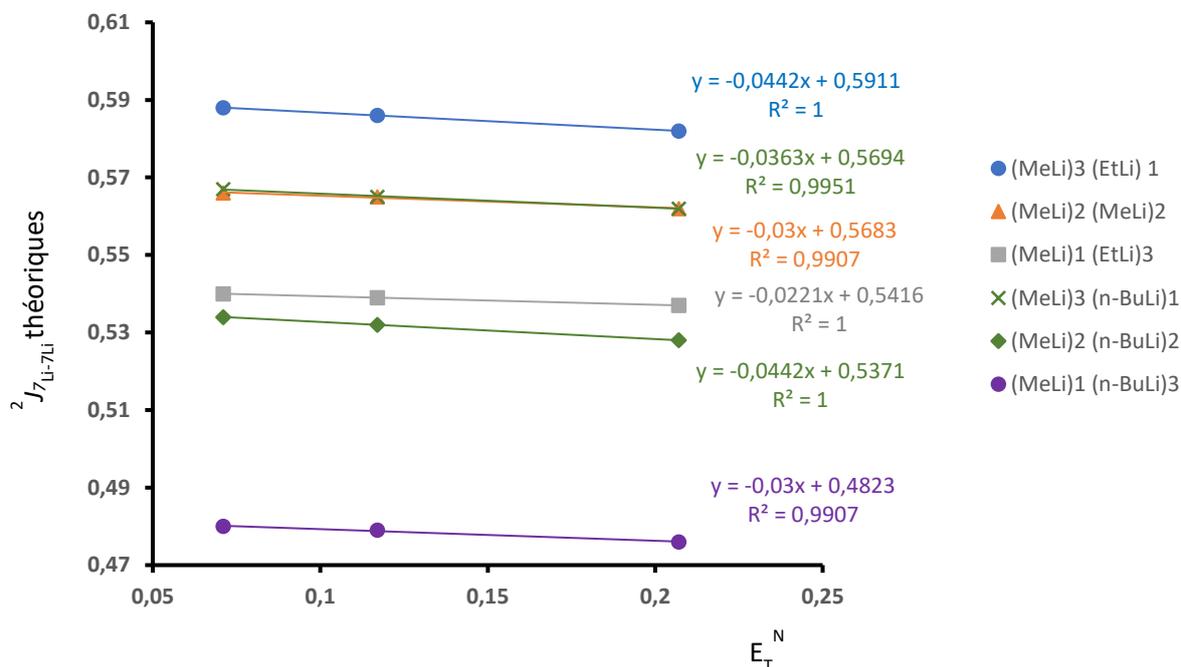
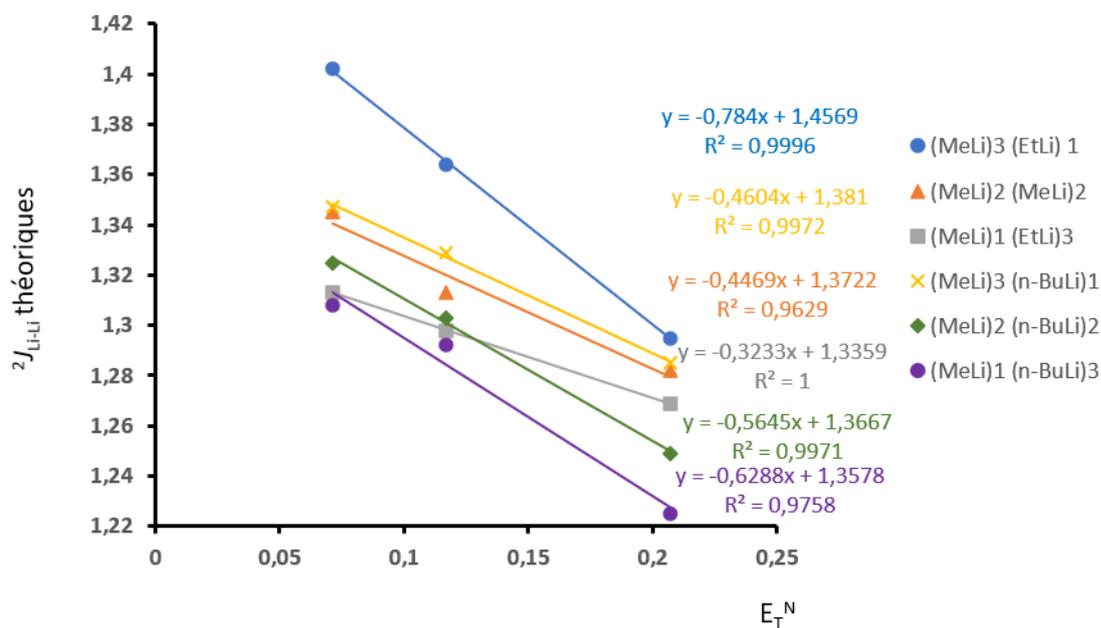


Figure 89 : Constante de couplage ${}^2J_{Li-7Li}$ (Hz) des agrégats mixtes $(MeLi)_x(RLi)_{4-x}$ ($0 < x < 4$) ($R = n-Bu, Et$) en fonction de la polarité (E_T^N) des solvants d'étude. Constante de couplage ${}^2J_{Li-Li}$ théoriques (en haut) et expérimentales (en bas)

De plus, la diminution de la polarité du solvant se traduit également par une augmentation de la distance inter noyaux lithium-lithium, montrant l'existence d'un lien entre le couplage scalaire ${}^2J_{Li-7Li}$ dans un agrégats mixtes tétramères et la distance entre les deux noyaux lithiums (Figure 90).

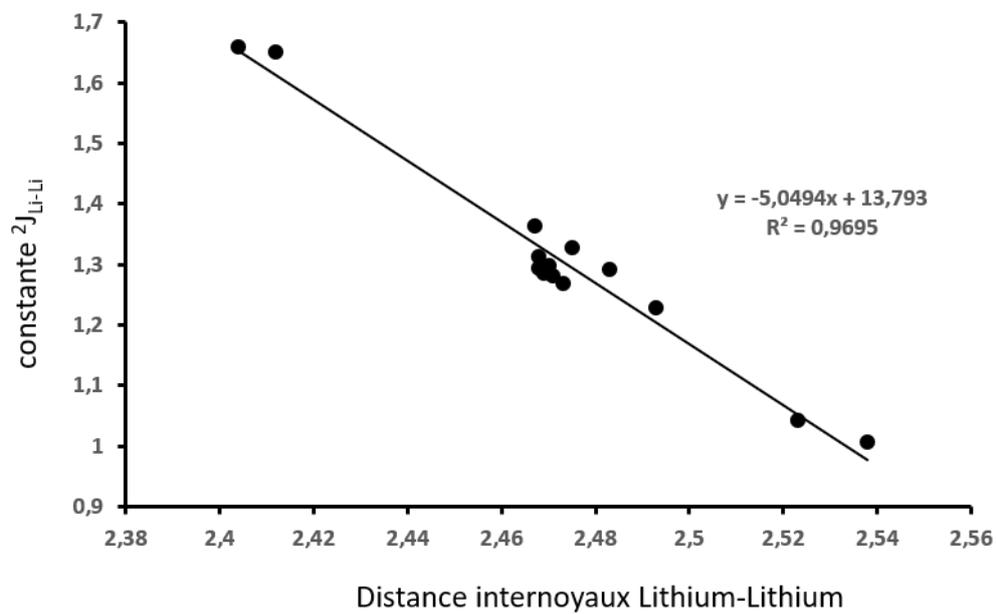


Figure 90 : Distance moyenne Li-Li (Å) en fonction de la valeur de la constante de couplage $^2J_{Li-Li}$ (Hz)

D. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans différents agrégats mixtes tétramères en fonction de nombreux facteurs, dans le but de mettre en évidence les liens possibles entre la valeur de cette constante et la dynamique, la solvatation et l'encombrement stérique.

L'étude de l'influence de la dynamique d'échange des atomes de lithium a révélé une linéarité entre la constante de vitesse d'échange et la valeur de la constante de couplage. Cette linéarité a permis le développement d'un protocole pour la mesure de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à l'échange nul.

Cette stratégie de mesure de la constante ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à l'échange nul a été appliquée sur plusieurs mélanges d'alkyllithiens $R_1\text{Li}/R_2\text{Li}$ ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{Et}$, $n\text{-Bu}$) avec des tailles de chaînes alkyles différentes. Nous avons pu montrer que l'incorporation progressive de chaînes alkyles encombrantes dans le tétramère entraîne une diminution de la constante de couplage associée à cet agrégat. Cet effet, présentant une tendance linéaire, a permis d'accéder par extrapolation aux valeurs de constantes associées aux homogénats purs $(\text{MeLi})_4$, $(\text{EtLi})_4$ et $(n\text{-BuLi})_4$, valeurs théoriquement inaccessibles due à l'équivalence des atomes de lithium.

L'effet de l'incorporation d'hétéroatomes (azote et oxygène) au sein des agrégats mixtes tétramères d'alkyllithiens a montré une forte diminution de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurée à l'échange nul pour les agrégats présentant un seul hétéroatome $(\text{RLi})_3(\text{R-XLi})_1$ ($X = \text{O}, \text{N}$), et une annulation du couplage pour au moins deux hétéroatomes. Ces observations illustrent la très forte dépendance de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à la nature des liaisons $\text{Li}-\text{X}$ ($X = \text{C}, \text{O}, \text{N}$) dans les agrégats tétramères.

L'effet de la solvatation sur le couplage scalaire effectif ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ a également été évalué en reproduisant les études de détermination de la constante de couplage sur les agrégats mixtes $(R_1\text{Li})_x(\text{R}_2\text{Li})_{4-x}$ ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{Et}$, $n\text{-Bu}$) dans trois solvants avec des polarités différentes, le THF ($E_T^N = 0.207$), l' Et_2O ($E_T^N = 0.117$) et le $n\text{-Bu}_2\text{O}$ ($E_T^N = 0.071$). Nous avons montré que, dans les conditions de notre étude, l'évolution de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ effective est inversement proportionnelle à la polarité des solvants.

Le travail expérimental par RMN a été complété par une étude de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ d'un point de vue de la chimie théorique à l'aide du logiciel ADF. L'étude a consisté à optimiser les différents agrégats dans les conditions de solvant proches de celles utilisées expérimentalement, et calculer les constantes de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ associées. Les valeurs ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ obtenues montrent que le protocole de calcul de la constante ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ dans le logiciel ADF ne prend pas en compte toutes les contributions, et présentent une surestimation de la constante de couplage d'un facteur de l'ordre de 2.5, indépendamment de l'agrégat étudié.

Cependant nous avons noté que malgré cette surestimation les constantes de couplage scalaire calculées et mesurées diminuent avec les distances entre les noyaux. Ces observations sont cohérentes avec nos données expérimentales et permettent d'expliquer l'absence de couplage scalaire dans certains agrégats mixtes publiés dans la littérature.

Enfin, l'effet de la solvatation sur la valeur de la constante ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ a pu être réalisé par chimie théorique et nous avons mis en évidence la relation de proportionnalité entre la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ et la polarité du solvant (E_T^N).

Conclusion générale

Lors de la première partie de ce manuscrit, nous avons étudié l'ajout progressif de *n*-BuLi sur la sulfoximine, en vue de déterminer les espèces formées en solution à basse température dans le THF. Cette étude des agrégats formés par la sulfoximine mono et dilithiée avait pour but d'expliquer la réactivité particulière de la sulfoximine, nécessitant 3 équivalents minimum de *n*-BuLi dans la réaction de fonctionnalisation en ortho.

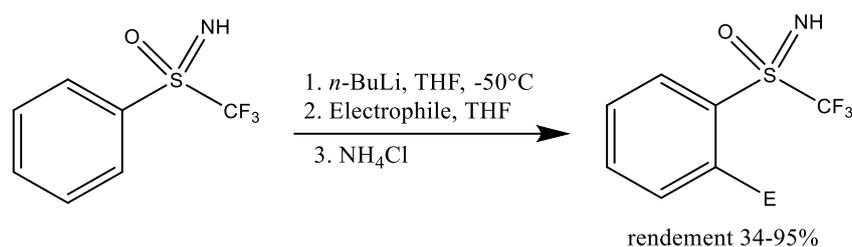


Schéma 30 : Réaction de la fonctionnalisation en ortho de la sulfoximine

L'étude de la sulfoximine à 1 équivalent de *n*-BuLi a montré une déprotonation de l'azote portée par le soufre dans le THF à basse température. Cette espèce monolithiée est sous la forme d'agrégats de type dimère (majoritaire) et tétramère (minoritaire) (Figure 91).

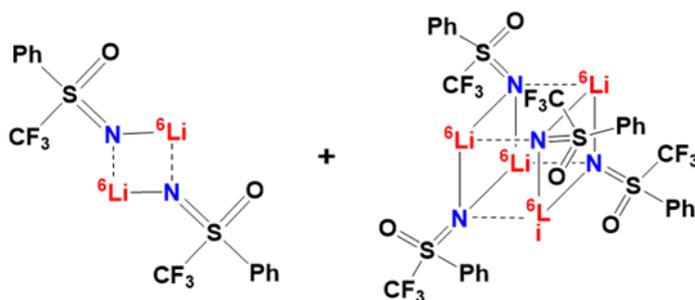


Figure 91 : Structures des agrégats formés par la sulfoximine monolithiée dans le THF-d₈ à 185K

Les agrégats ainsi formés ont illustré une forte dépendance à la stéréochimie présente sur l'atome de soufre, l'agrégat tétramère minoritaire étant exclusivement racémique (constitué de deux énantiomères (R) et deux énantiomères (S)) tandis que l'agrégat de type dimère ne peut se former que par l'agrégation de deux espèces identiques. Cette dépendance de l'état d'agrégation à la stéréochimie a été étudiée par DFT, illustrant une différence de stabilité de 2.6 à 2.8 kcal/mol en faveur du dimère énantiopur (Figure 92).

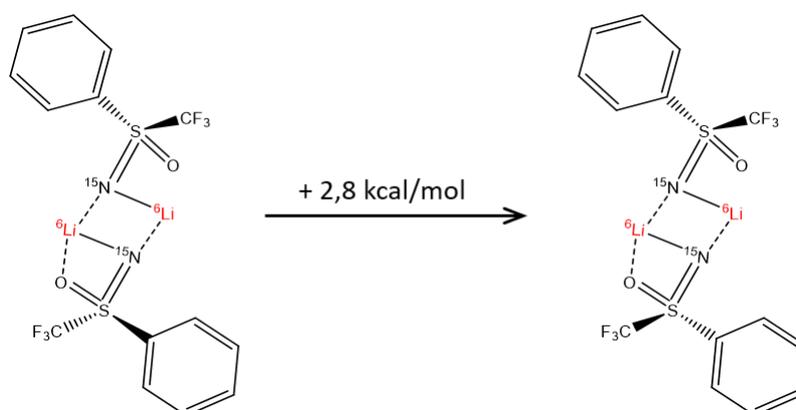


Figure 92 : Différence de stabilité entre les dimères de sulfoximines monolithiées

Dans un second temps, l'ajout de 4 équivalents supplémentaires de *n*-BuLi a conduit à la formation de nouvelles espèces sous forme d'agrégats mixtes entre la sulfoximine dilithiée avec le *n*-BuLi ou son alcoolate correspondant. Parmi ces agrégats, deux agrégats ont montré une structure particulière, une partie « monomérique » au niveau du lithium aromatique, expliquant la très forte réactivité de ces derniers (Figure 93).

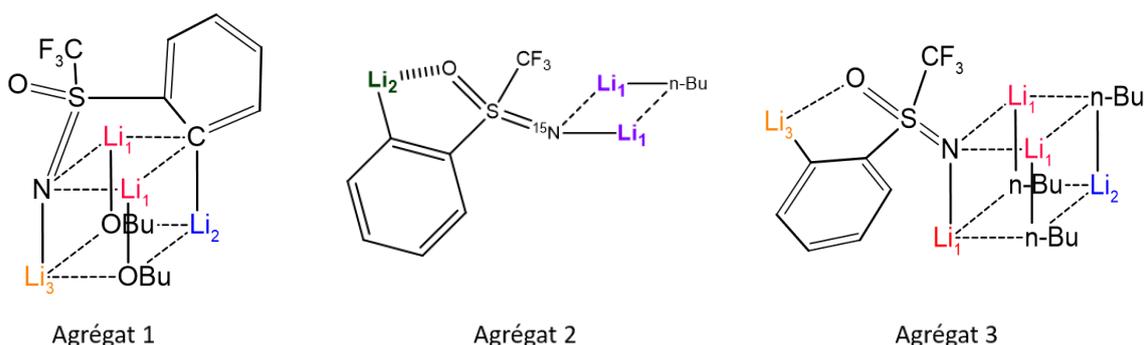


Figure 93 : Structures des agrégats formés par la sulfoximine dilithiée dans le THF-*d*₈ à 185K

Conjointement aux résultats expérimentaux, une étude théorique par DFT a été entreprise en vue de confirmer la stabilité de ces agrégats ainsi que les données obtenues par RMN. La stabilité de la coordination du lithium aromatique par l'oxygène a notamment été étudiée, révélant une forte stabilisation de l'agrégat ainsi formé de l'ordre de 22 kcal/mol. De plus, la formation de l'agrégat 3 à partir de l'agrégat 2 a été étudiée, suggérant une très forte tendance de l'agrégat 2 à s'associer avec le tétramère du *n*-BuLi. Cette tendance, présentant une stabilisation de 22 kcal/mol, explique la faible proportion de *n*-BuLi tétramère dans le mélange par rapport au dimère *n*-BuLi.

L'ensemble des résultats expérimentaux comme théorique a confirmé la nécessité de l'ajout de 3 équivalents de *n*-BuLi pour former la sulfoximine dilithiée réactive, la partie « monomérique » de ces agrégats expliquant la très forte réactivité aux réactions de fonctionnalisation en ortho.

En perspective, nous pourrions envisager l'utilisation de l'IR-NRM associée à des séquences UF afin de déterminer les vitesses de réactions de chacun des agrégats déterminés expérimentalement, afin d'investiguer sur les réelles espèces réactives au sein de notre échantillon. Nous pourrions également

envisager d'étudier les mécanisme d'échange inter-agrégat par chimie quantique, en prenant notamment en compte les effets thermodynamiques, afin d'investiguer au mieux la dynamique des agrégats au sein de l'échantillon.

Dans une seconde partie de ce manuscrit, une étude de la constante de couplage homonucléaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ a été entreprise, en vue d'examiner une possible loi empirique reliant la valeur de constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ à la structure des agrégats et aux conditions expérimentales.

L'étude de la variation de la constante de couplage en fonction de la dynamique a rendu compte d'une relation de linéarité entre ces deux facteurs dans la gamme d'échange étudiée, permettant la mise au point d'une méthodologie de mesure de la constante de couplage à l'échange nul. Ce protocole, consistant en la mesure de la constante de couplage et d'échange à différentes températures, a permis de s'affranchir de tout phénomène de dynamique au cours des études postérieures.

Cette méthodologie, appliquée à divers mélanges d'alkyllithiens (MeLi, EtLi et *n*-BuLi) dans le THF a révélé une forte influence de la longueur de la chaîne alkyle sur la valeur de la constante de couplage mesurée. Ainsi, le nombre de chaîne alkyle « encombrante » au sein de l'homogénat a rendu compte d'une tendance linéaire, permettant l'extrapolation des valeurs de constante des homogénats purs, valeurs théoriquement inaccessibles par RMN. L'étude réalisée conjointement par DFT a montré une tendance linéaire entre la constante de couplage mesurée, et donc observée, et la distance inter noyaux lithium-lithiums au sein des agrégats, confirmant le lien entre l'encombrement stérique et la valeur de constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$.

La variation du solvant a mis en évidence une influence de la polarité sur la valeur de la constante de couplage mesurée. Une diminution de la polarité du solvant et donc de la solvation induisant une augmentation de la constante ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ mesurée. Cette influence, également étudiée par DFT, a confirmé les données expérimentales par un lien existant entre la polarité du solvant et la distance internoyaux.

L'incorporation d'hétéroatomes, tel que l'azote et l'oxygène, au sein des tétramères a également révélé une forte diminution de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$, entraînant une impossibilité de l'observation du couplage lorsqu'au moins deux hétéroatomes sont présents au sein de l'agrégat.

A contrario, l'hybridation du carbone *ipso* dans les agrégats mixtes tétramères n'a pas montré d'influence sur la valeur de la constante de couplage scalaire ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$. En perspectives, nous pourrions envisager l'étude de l'influence de l'état d'agrégation sur la valeur de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$ afin de déterminer la possible existence d'une loi empirique permettant de relier le nombre d'atomes de lithium à la valeur de la constante de couplage ${}^2J_{7\text{Li}-7\text{Li}}$. Nous pourrions également revisiter la loi de Bauer, Winchester et Schleyer en étudiant l'influence de l'encombrement stérique, de la solvation ainsi que de la dynamique sur la valeur de la constante de couplage ${}^1J_{13\text{C}-6\text{Li}}$ afin d'expliquer la grande variabilité de valeur de constante déterminée pour des alkyllithiens présentant un même état d'agrégation.

Bibliographie

- (1) Schlenk, W.; Holtz, J. *Chem. Ber.* **1917**, *50*, 262–274.
- (2) Schlenk, W.; Jun, W. S. *Anal. Chem.* **1928**, *463*, 192.
- (3) Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903–1912.
- (4) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197–1218.
- (5) Ziegler, K.; Colonius, H. *Anal. Chem.* **1930**, *479*, 135–149.
- (6) Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3583–3586.
- (7) Seyferth, D.; Weine, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 361–364.
- (8) Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4797–4800.
- (9) Seyferth, D.; Cohen, H. M. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 625–629.
- (10) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2174–2178.
- (11) Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23–32.
- (12) Ogle, C. A.; Huckabee, B. K.; Johnson, H. C.; Sims, P. F.; Winslow, S. D.; Pinkerton, A. A. *Organometallics* **1993**, *12*, 1960–1963.
- (13) Walfort, B.; Lameyer, L.; Weiss, W.; Herbst-Irmer, R.; Bertermann, R.; Rocha, J.; Stalke, D. *Chem. - A Eur. J.* **2001**, *7*, 1417–1423.
- (14) Dietrich, H. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 681–689.
- (15) Richey, G.; Farkas, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 275–278.
- (16) Fagley, T. F.; Klein, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 786–790.
- (17) Gilman, H.; Morton, J. W. In *Organic Reactions*; 2004; pp 258–304.
- (18) Kroesen, U.; Unkelbach, C.; Schildbach, D.; Strohmam, C. *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 14352–14356.
- (19) Weiner, M. A.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 485–486.
- (20) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z.; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810–1815.
- (21) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805–1810.
- (22) Gilman, H.; Dunn, G. E.; Benkeser, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1689–1691.
- (23) Gilman, H.; Beel, J. A.; Brannen, C. G.; Bullock, M. W.; Dunn, G. E.; Miller, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1499–1500.
- (24) Bauer, W.; Feigel, M.; Müller, G.; von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6033–6046.
- (25) Tomooka, K.; Wang, L. F.; Okazaki, F.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6121–6125.
- (26) Tomooka, K.; Wang, L. F.; Komine, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6813–6816.

- (27) Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1291–1300.
- (28) Bailey, W. F.; England, M. D.; Mealy, M. J.; Thongsornkleeb, C.; Teng, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 489–491.
- (29) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455–1460.
- (30) Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6798–6805.
- (31) Malathong, V.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4220–4223.
- (32) Arvidsson, P. I.; Davidsson, Ö.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 527–534.
- (33) Granander, J.; Eriksson, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2021–2027.
- (34) Buhler, J. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 904–906.
- (35) Wolters, A. T.; Hornillos, V.; Heijnen, D.; Giannerini, M.; Feringa, B. L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2622–2625.
- (36) Harvey, R. G.; Cho, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2434–2441.
- (37) Maercker, A.; Fischenich, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10209–10218.
- (38) Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5400–5403.
- (39) Titherlet, W. *J. Chem. Soc.* **1894**, *65*, 504–522.
- (40) Koga, K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1487–1492.
- (41) Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 543–545.
- (42) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188–196.
- (43) Baigrie, L. M.; Seiklay, H. R.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5391–5396.
- (44) Hogeveen, H.; Menge, W. M. P. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2767–2770.
- (45) Cain, C. M.; Cousins, R. P. C.; Coumbarides, G.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523–544.
- (46) Pratt, L. M.; Newman, A.; St. Cyr, J.; Johnson, H.; Miles, B.; Lattier, A.; Austin, E.; Henderson, S.; Hershey, B.; Lin, M.; Balamraju, Y.; Sammonds, L.; Cheramie, J.; Karnes, J.; Hymel, E.; Woodford, B.; Carter, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6387–6391.
- (47) Mack, K. A.; McClory, A.; Zhang, H.; Gosselin, F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12182–12189.
- (48) Simpkins, N. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691–694.
- (49) O'Brien, P. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1439–1457.
- (50) Hendrie, S. K.; Leonard, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3289–3294.
- (51) Malhotra, S. V. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 645–647.
- (52) Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6870–6871.
- (53) Posner, G. H.; Rogers, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8208–8214.
- (54) Asami, M.; Suga, T.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6425–6428.

- (55) Duhamel, L.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2521–2524.
- (56) Amadji, M.; Vadecard, J.; Plaquevent, J. C.; Duhamel, L.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12483–12484.
- (57) Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 755–756.
- (58) Asami, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5803–5806.
- (59) Chablay, M. E. *Ann. Chim.* **1917**, *8*, 145–185.
- (60) Hsieh, H. L. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1970**, *8*, 533–543.
- (61) Trekoval, J. J. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1971**, *9*, 2575–2585.
- (62) Kambara, S.; Takahashi, A. *Die Makromol. Chemie* **1963**, *63*, 89–99.
- (63) Kricheldorf, H.; Boettcher, C. *Die Makromol. Chemie* **1993**, *194*, 1665–1669.
- (64) Sanui, K.; Ogata, N. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1969**, *7*, 889–898.
- (65) Arnett, E. M.; Moe, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7068–7069.
- (66) Burk, P.; Koppel, I. *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *51*, 313–318.
- (67) Saravanan, P.; DattaGupta, A.; Bhuniya, D.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1855–1860.
- (68) Amadji, M.; Vadecard, J.; Cahard, D.; Duhamel, L.; Duhamel, P.; Plaquevent, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5541–5546.
- (69) Vadecard, J.; Plaquevent, J. C.; Duhamel, L.; Duhamel, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *1*, 116–117.
- (70) Vadecard, J.; Plaquevent, J. C.; Duhamel, L.; Duhamel, P.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2285–2286.
- (71) Plaquevent, J. C.; Perrard, T.; Cahard, D. *Chem. - A Eur. J.* **2002**, *8*, 3300–3307.
- (72) Mukaiyama, T.; Tozawa, T.; Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1410–1411.
- (73) Gros, P.; Fort, Y. *European J. Org. Chem.* **2002**, 3375–3383.
- (74) Wilkinson, H. S.; Grover, P. T.; Vandenbossche, C. P.; Bakale, R. P.; Bhongle, N. N.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 553–556.
- (75) Coldham, I.; Dufour, S.; Haxell, T. F. N.; Howard, S.; Vennall, G. P. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (20), 3887–3889.
- (76) Sugawara, K.; Shindo, M.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377–7380.
- (77) Seebach, D.; Hässig, R.; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308–337.
- (78) Seebach, D. *Angew. Chemie* **1988**, *27*, 1624–1654.
- (79) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571–9574.
- (80) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596–2616.
- (81) Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5187–5190.
- (82) Lochmann, L.; Janata, M. *Cent. Eur. J. chem.* **2014**, *12*, 537–548.

- (83) Leroux, F. R.; Mortier, J. *Directed Metalation of Arenes with Organolithiums, Lithium Amides, and Superbases*; 2016.
- (84) Gros, P.; Choppin, S.; Mathieu, J.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234–237.
- (85) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1501–1523.
- (86) Lewis, H. L.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664–4670.
- (87) Quirk, R. P.; Kester, D. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 111–125.
- (88) Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130–7178.
- (89) Hamdoun, G.; Sebban, M.; Tognetti, V.; Harrison-Marchand, A.; Joubert, L.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H. *Organometallics* **2015**, *34*, 1932–1941.
- (90) Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470–7562.
- (91) Thomas, R. D.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1987**, *6*, 565–571.
- (92) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, M.; Su, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 255–256.
- (93) McKeever, L. D.; Waack, R. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, *13*, 750–751.
- (94) Pratt, L. M.; Truhlar, D. G.; Cramer, C. J.; Kass, S. R.; Thompson, J. D.; Xidos, J. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962–2966.
- (95) Wehman, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Ernsting, J. M.; Grove, D. M.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 133–143.
- (96) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371–2379.
- (97) Harder, S.; Lutz, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 5173–5176.
- (98) Mulvaney, J. E.; Newton, D. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1936–1939.
- (99) Baskaran, D.; Chakrapani, S.; Sivaram, S. *Macromolecules* **1995**, *28*, 7315–7317.
- (100) Rausch, M. D.; Ciappenelli, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127–136.
- (101) Langer, A. W. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **1965**, *27*, 741–747.
- (102) Perna, F. M.; Salomone, A.; Dammacco, M.; Florio, S.; Capriati, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8216–8225.
- (103) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14–15.
- (104) Reich, H. J.; Sanders, A. W.; Fiedler, A. T.; Bevan, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13386–13387.
- (105) Reich, H. J.; Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621–6622.
- (106) Clayden, J.; Yasin, S. A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 191–192.
- (107) van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903–5916.
- (108) Abbotto, A.; Leung, S. S. W.; Streitwieser, A.; Kilway, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807–10813.
- (109) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448–454.

- (110) Günther, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1987**, *26*, 1212–1220.
- (111) Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7660–7669.
- (112) Fraenkel, G.; Subramanian, S.; Chow, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6300–6307.
- (113) Darensbourg, M. Y.; Kimura, B. Y.; Hartwell, G. E.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1236–1242.
- (114) Thomas, R. D.; Clarke, M. T.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1986**, *5* (9), 1851–1857.
- (115) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2217–2225.
- (116) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9863–9874.
- (117) Heinzer, J.; Oth, J. F. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1848–1862.
- (118) Fraenkel, G.; Ming Su, B.; Geckle, M. J.; Henrichs, M.; Hewitt, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345–3350.
- (119) Clark, T.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, *3*, 137–138.
- (120) Brown, T. L.; Dickerhoof, D. W.; Bafus, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1371–1376.
- (121) Arvidsson, P. I.; Ahlberg, P.; Hilmersson, G. *Chem. - A Eur. J.* **1999**, *5* (4), 1348–1354.
- (122) Hamdoun, G.; Sebban, M.; Cossoul, E.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4073–4075.
- (123) Gossage, R. A.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1448–1454.
- (124) Götz, K.; Gessner, V. H.; Unkelbach, C.; Kaupp, M.; Strohmam, C. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 2077–2085.
- (125) Lefranc, J.; Fournier, A. M.; Mingat, G.; Herbert, S.; Marcelli, T.; Clayden, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7286–7289.
- (126) Breher, F.; Grunenberg, J.; Lawrence, S. C.; Mountford, P.; Rügger, H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 2521–2524.
- (127) Dietrich, H. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *205*, 291–299.
- (128) Weiss, E.; Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197–205.
- (129) Reich, H. J.; Borst, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1835–1837.
- (130) Plessel, K. N.; Jones, A. C.; Wherritt, D. J.; Maksymowicz, R. M.; Poweleit, E. T.; Reich, H. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2310–2313.
- (131) West, P.; Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395–4399.
- (132) Bartlett, P. D.; Goebel, C. V.; Weber, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7425–7434.
- (133) Ashby, E. C.; Watkins, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5312–5317.
- (134) Pattison, I.; Wade, K.; Wyatt, B. K. *J. Chem. Soc.* **1968**, 837–842.

- (135) Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972–1988.
- (136) den Besten, R.; Harder, S.; Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, 153–159.
- (137) Jambor, R.; Dostál, L.; Císařová, I.; Růžička, A.; Holeček, J. *Inorganica Chim. Acta* **2005**, *358*, 2422–2426.
- (138) Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Bevan, M. J.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3492–3493.
- (139) Wharton, L.; Gold, L. P.; Klemperer, W. *Phys. Rev.* **1964**, *133*, 270–272.
- (140) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3244.
- (141) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1057–1061.
- (142) DeLong, G. T.; Pannell, D. K.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7013–7014.
- (143) Reich, H. J.; Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 273–274.
- (144) Oulyadi, H. *Synth.* **2018**, *50*, 3603–3614.
- (145) Fraenkel, G.; Fraenkel, A. M.; Geckle, M. J.; Schloss, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4745–4747.
- (146) Koizumi, T.; Kikuchi, O. *Organometallics* **1995**, *14*, 987–991.
- (147) Koizumi, T.; Morihashi, K.; Kikuchi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**.
- (148) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M. C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267–15279.
- (149) Fox, T.; Hausmann, H.; Günther, H. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 788–794.
- (150) Gawley, R. E.; Klein, R.; Ashweek, N. J.; Coldham, I. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3271–3280.
- (151) Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arala, Y.; Koga, K.; Okamura, K.; Date, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 761–763.
- (152) Arvidsson, P. I.; Davidsson, Ö. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39* (8), 1467–1470.
- (153) Kallman, N.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7466–7472.
- (154) Bertz, S. H.; Nilsson, K.; Davidsson, Ö.; Snyder, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 314–317.
- (155) Rönholm, P.; Hilmersson, G. *Arkivoc* **2011**, *2011* (v), 200–210.
- (156) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229–2246.
- (157) Günther, H.; Moskau, D.; Dujardin, R.; Maercker, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2251–2254.
- (158) Bax, A.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1981**, *44*, 542–561.
- (159) Batta, G.; Kövér, K. E. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 125–128.
- (160) Eppers, O.; Günther, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6155–6158.
- (161) Eppers, O.; Günther, H.; Klein, K. -D; Maercker, A. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 1065–1067.
- (162) Eppers, O.; Fox, T.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 883–891.

- (163) Chandrakumar, N.; Mons, H. E.; Hüls, D.; Günther, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 715–718.
- (164) Yu, C.; Levy, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6533–6537.
- (165) Bauer, W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 970–977.
- (166) Croasmun W. R.; Carlson R M. K. *Nachri. Chem. Tech. Lab.* **1988**, *36*, 45–45.
- (167) Corruble, A.; Valnot, J. Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8266–8275.
- (168) Kagan, G.; Li, W.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 520–523.
- (169) Böhler, B.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 427–446.
- (170) Bauer, W.; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482–7489.
- (171) Li, D.; Sun, C.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11726–11736.
- (172) Gschwind, R. M.; Xie, X.; Rajamohanan, P. R.; Auel, C.; Boche, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7299–7304.
- (173) Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1986**, *69*, 344–349.
- (174) Meier, B. H.; Ernst, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6441–6442.
- (175) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553.
- (176) Hahn, E. L. *Phys. Rev.* **1950**, *80*, 580–594.
- (177) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288–292.
- (178) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228–10229.
- (179) Li, D.; Hopson, R.; Li, W.; Liu, J.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 909–911.
- (180) Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627–5634.
- (181) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 270–280.
- (182) Li, D.; Sun, C.; Liu, J.; Hopson, R.; Li, W.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2373–2381.
- (183) Li, W.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Arkivoc* **2011**, *2011*, 180–187.
- (184) Neufeld, R.; John, M.; Stalke, D. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (24), 6994–6998.
- (185) Kagan, G.; Li, W.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2009**.
- (186) Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354–3364.
- (187) Bachmann, S.; Gernert, B.; Stalke, D. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12861–12864.
- (188) Neufeld, M.; John, D.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6994–6998.
- (189) Schrödinger, E. *Phys. Rev.* **1926**, *26*, 1049–1070.
- (190) Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, *389*, 457–484.
- (191) Hartree, D. R. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, *24*, 89–110.
- (192) Pauli, W. *Phys. Rev.* **1940**, *58*, 716–722.
- (193) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, *36*, 57–64.

- (194) Slater, J. C. *Adv. Quantum Chem.* **1972**, *6*, 1–92.
- (195) Fock, V. *Zeitschrift für Phys.* **1930**, *61*, 126–148.
- (196) Mulliken, R. S. *Phys. Rev.* **1928**, *32*, 186–222.
- (197) Mulliken, R. S. *Phys. Rev.* **1928**, *32*, 761–772.
- (198) Mulliken, R. S. *Phys. Rev.* **1929**, *33*, 730–747.
- (199) Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69–89.
- (200) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.
- (201) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, 864–871.
- (202) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, 1133–1138.
- (203) Dirac, P. A. M. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1930**, *26*, 376–385.
- (204) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- (205) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- (206) Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824.
- (207) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3898–3905.
- (208) Becke, A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- (209) Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 351–361.
- (210) Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486–1493.
- (211) Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
- (212) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- (213) Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1449–1458.
- (214) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.
- (215) Klamt, A.; Schüürmann, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- (216) Baldrige, K.; Klamt, A. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 6622–6633.
- (217) Cossi, M.; Mennucci, B.; Pitarch, J.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 833–846.
- (218) Klamt, A. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 699–709.
- (219) Klamt, A.; Eckert, F.; Hornig, M. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2001**, *15*, 355–365.
- (220) Eckert, F.; Klamt, A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2371–2378.
- (221) Reggelin, M.; Zur, C. *Synth.* **2000**, *6*, 1–64.
- (222) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6* (10), 341–347.
- (223) Pyne, S. G. *Sulfur reports* **1999**, *21*, 281–334.
- (224) Barthelemy, A. L.; Magnier, E. *Comptes Rendus Chim.* **2018**, *21*, 711–722.

- (225) Reddy, L. R.; Gais, H. J.; Woo, C. W.; Raabe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10427–10434.
- (226) Yadav, M. R.; Rit, R. K.; Sahoo, A. K. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 5541–5545.
- (227) Lu, D.; Sham, Y. Y.; Vince, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 2037–2048.
- (228) Lu, S. M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101–1105.
- (229) Frings, M.; Thomé, I.; Bolm, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1443–1451.
- (230) Benetskiy, E. B.; Bolm, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 373–378.
- (231) Sauer, D. T.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 238–242.
- (232) Kondratenko, N. V.; Radchenko, O. A.; Yagupol'skii, L. M. *Zhurnal Org. Khimii* **1984**, *20*, 2250.
- (233) Magnier, E.; Wakselman, C. *Synthesis (Stuttg.)* **2003**, 565–569.
- (234) Prakash, G. K. S.; Zhang, Z.; Wang, F.; Ni, C.; Olah, G. A. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 792–798.
- (235) Urban, C.; Cadoret, F.; Blazejewski, J. C.; Magnier, E. *European J. Org. Chem.* **2011**.
- (236) Mace, Y.; Urban, C.; Pradet, C.; Blazejewski, J. C.; Magnier, E. *European J. Org. Chem.* **2009**, 5313–5316.
- (237) Pégot, B.; Urban, C.; Bourne, A.; Le, T. N.; Bouvet, S.; Marrot, J.; Diter, P.; Magnier, E. *European J. Org. Chem.* **2015**, 3069–3075.
- (238) Chaabouni, S.; Lohier, J. F.; Barthelemy, A. L.; Glachet, T.; Anselmi, E.; Dagousset, G.; Diter, P.; Pégot, B.; Magnier, E.; Reboul, V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17006–17010.
- (239) Gais, B. H.; Erdelmeier, I.; Lindner, H. J.; Vollhardt, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 938–939.
- (240) Gais, H. J.; Dingerdissen, U.; Kruger, C.; Angermund, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3775–3776.
- (241) Gais, H. J.; Lenz, D.; Raabe, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7437–7440.
- (242) Chassaing, G.; Marquet, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1399–1404.
- (243) Gais, H.-J.; Erdelmeier, I.; Lindner, H. J.; Vollhardt, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 938–939.
- (244) Scheek, R. M.; Torda, A. E.; Kemmink, J.; van Gunsteren, W. F. In *Computational Aspects of the Study of Biological Macromolecules by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; 1991.
- (245) Mierke, D. F.; Scheek, R. M.; Kessler, H. *Biopolymers* **1994**, *34*, 559–563.
- (246) Steinhagen, H.; Reggelin, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2108–2110.
- (247) Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1272–1275.
- (248) Reggelin, M.; Weinberger, H.; Tüchelmann, A. *Unpubl. results*.
- (249) Gais, H.-J.; Vollhardt, J.; Lindner, H. J. *Angew. Chemie* **1986**, *25*, 939–941.
- (250) Le, T. N.; Diter, P.; Pégot, B.; Bournaud, C.; Toffano, M.; Guillot, R.; Vo-Thanh, G.; Magnier, E. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5102–5105.
- (251) Barthelemy, A. L.; Prieto, A.; Diter, P.; Hannedouche, J.; Toffano, M.; Anselmi, E.; Magnier, E. *Chem. Eur. J.* **2018**, *2018*, 3764–3770.

- (252) Gaillard, S.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8138–8147.
- (253) Levacher, V.; Eriksen, B. L.; Begtrup, M.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Duflos, J.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1665–1668.
- (254) Mattalia, J. M.; Nava, P. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 394–401.
- (255) Ramachandran, B.; Kharidehal, P.; Pratt, L. M.; Voit, S.; Okeke, F. N.; Ewan, M. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8423–8433.
- (256) Pratt, L. M.; Mai, B. K.; Ramachandran, B. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8605–8614.
- (257) Deora, N.; Carlier, P. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1061–1069.
- (258) Essafi, S.; Tomasi, S.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12148–12158.
- (259) Deora, N.; Carlier, P. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1061–1069.
- (260) Bachrach, S. M.; Ritchie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3134–3140.
- (261) Hamdoun, G.; Sebban, M.; Tognetti, V.; Harrison-Marchand, A.; Joubert, L.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H. *Organometallics* **2015**, 1932–1941.
- (262) Eppers, O.; Günther, H. *Magn. Reson. Chem.* **2020**, *58*, 131–138.
- (263) Knorr, R.; Menke, T.; Ferchland, K.; Mehlstäubl, J.; Stephenson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14179–14188.
- (264) Desjardins, S.; Flinois, K.; Oulyadi, H.; Davoust, D.; Giessner-Prettre, C.; Parisel, O.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4090–4097.
- (265) Fraenkel, G.; Qiu, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3571–3579.
- (266) Parisel, O.; Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1290–1294.
- (267) Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 4191–4197.
- (268) Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319–2358.
- (269) Novak, D. P.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3793–3798.
- (270) Sun, C. Q.; Chen, J.; Gong, Y.; Zhang, X.; Huang, Y. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 1228–1238.
- (271) Eppers, O.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* **1992**.
- (272) Rietveld, M. H. P.; Wehman-Ooyevaar, I. C. M.; Kapteijn, G. M.; David, D. M.; Smeets, W. J. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1994**, *13*, 3782–3787.
- (273) Autschbach, J.; Ziegler, T. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9410–9418.
- (274) Autschbach, J. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 094105.
- (275) Bryce, D. L.; Autschbach, J. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 927–941.
- (276) Autschbach, J.; Ziegler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5320–5324.
- (277) Autschbach, J.; Ziegler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3341–3349.

Experimental Part

***n*-Butyl⁶Lithium salt-free solution in pentane**



Finely cut ⁶Li metal pieces (500 mg, 83 mmol) and 0.5% weight of sodium (2.5mg) were introduced in a two necked pear-shaped flask, surmounted by a condenser placed under argon atmosphere. The cut lithium metal pieces were covered with octadecane (12g) and the solution was heated to reflux of the solvent (317°C) using a heat gun while maintaining vigorous stirring. When a maximum amount of lithium was melted (or all), the flask was placed in a cold bath of dry ice with acetonitrile, in order to precipitate the lithium as shiny beads. The liquid octadecane was then extracted with a syringe and replaced with 10 mL of freshly distilled pentane (over calcium hydride). After a few minutes with vigorous stirring, the pentane was extracted using a syringe and the lithium metal was washed 3 or 4 times with pentane. A new amounts of pentane was added (10-12mL) and the condenser was replaced with a septum and a balloon of dry argon. Bromobutane was then added (4.44 mL, 41.5 mmol) was added very slowly over 1 hour. Gradually, the formation of ⁶LiBr was observed by the formation of a purple salt. The resulting mixture was stirred for 20h at room temperature under dry argon atmosphere. The stirring was then stopped, allowing the LiBr to settle. The resulting solution was extracted from the flask and inserted into centrifugation tubes, placed under argon atmosphere. The solutions were centrifuged and the clear supernatant was collected in a dry flask under argon. The resulting solution was then titrated and store in freezer until further use.

***n*-Butyl⁶Lithium salt-free solution in tetrahydrofuran-*d*₈**

A solution of *n*-Butyl⁶Lithium in pentane was syringed in a tube with a spetum and under a dry argon atmosphere. The tube was then placed under vacuum (20-25 mmHg) for 1 to 3h in order to evaporate the pentane. Tetrahydrofuran-*d*₈ was distilled over sodium with benzophenone as a colored indicator. The resulting white solid after evaporation was then dissolved with freshly distilled tetrahydrofuran-*d*₈ at -78°C and concentrated under vacuum to evaporate the last trace of pentane. A new amounts of THF-*d*₈ was then added and the clear solution was titrated.

Methylithium, EthylLithium salt-free solution in tetrahydrofuran- d_8

Methylithium and ethyllithium were prepared following the same procedure as *n*-butyllithium in THF. Methylithium in ether or ethyllithium in benzene/cyclohexane was syringed in a tube with a septum under argon atmosphere. The tube was placed under vacuum for 2h to remove all the solvents. A freshly amounts (2-3 mL) of THF- d_8 was then added to the resulting solid at -78°C and titrated.

Methylithium, EthylLithium, *n*-Butyllithium, phenyllithium salt-free solution in diethylether- d_{10}

A solution of methylithium (in ether), ethyllithium (in cyclohexane/benzene), *n*-butyllithium (in pentane) or phenyllithium (in dibutylether) was syringed in a tube with a septum and under a dry argon atmosphere. The tube was then placed under vacuum (20-25 mmHg) for 1 to 3h in order to evaporate the solvent. Diethylether- d_{10} was distilled over sodium with benzophenone as a colored indicator. The resulting white solid after evaporation was then dissolved with freshly distilled Et₂O- d_{10} at -78°C and concentrated under vacuum to evaporate the last trace of solvent. A new amounts of Et₂O- d_{10} was then added and the clear solution was titrated.

Methylithium, EthylLithium, *n*-Butyllithium, phenyllithium salt-free solution in dibutylether/toluene- d_8

A solution of methylithium (in ether), ethyllithium (in cyclohexane/benzene), *n*-Butyllithium (in pentane) or phenyllithium (in dibutylether) was syringed in a tube with a septum and under a dry argon atmosphere. The tube was then placed under vacuum (20-25 mmHg) for 1 to 3h in order to evaporate the solvent. Dibutylether and toluene- d_8 was distilled over sodium with benzophenone as a colored indicator. The resulting white solid after evaporation was then dissolved with freshly distilled *n*-Bu₂O at -78°C and concentrated under vacuum to evaporate the last trace of solvent. A new amounts of *n*-Bu₂O was then added and freshly Tol- d_8 was introduced in order to access a 4 : 1 ratio of *n*-Bu₂O/Tol- d_8 .

Preparation of *n*-BuLi/*n*-BuOLi solution

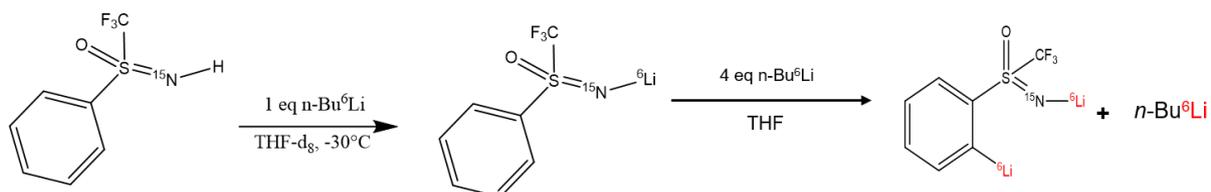
To a solution of freshly prepared *n*-BuLi in THF- d_8 at -78°C , controlled amounts of freshly distilled *n*-BuOH over calcium hydride were added until a ratio of 1 : 0.4 was reached. The resulting clear solution was introduced into a NMR tube under dry argon at -78°C and controlled with 1D ^1H and ^7Li experiments.

Preparation of EtLi/EtOLi solution

To a solution of freshly prepared EtLi in THF- d_8 at -78°C , controlled amounts of freshly distilled EtOH over calcium hydride were added until a ratio of 1 : 0.5 was reached. The resulting clear solution was introduced into a NMR tube under dry argon at -78°C and controlled with 1D ^1H and ^7Li experiments.

Preparation of sulfoximine with excess of *n*-Bu ^6Li

To a NMR tube sealed with a septum under dry argon, a few amounts of sulfoximine (35.4 mg, 0.2 mmol) was added and dissolved in THF (0.3 mL). The resulting solution was then treated with an equimolar amount of *n*-Bu ^6Li in THF at -30°C , leading the sample at 1 equivalent of *n*-BuLi. The quantitative formation of amide was controlled by ^1H , ^6Li and ^{19}F NMR experiments. Then, an excess of *n*-BuLi (2 to 4 equivalent) was added to the solution controlled by ^1H , ^6Li and ^{19}F NMR experiments.



NMR Sample Preparation

NMR samples were prepared in a tubes sealed with a septum. The tubes were placed under vacuum (20-25 mmHg) and filled with argon. NMR experiments were performed at 175K to 210K using a liquid nitrogen heat exchanger and nitrogen cooling gas.

NMR spectra were recorded at 175K to 210K on a Bruker AVIII 500 spectrometer at 500.13 MHz for ^1H , 194.4 MHz for ^7Li , 125.13 MHz for ^{13}C and 73.6 MHz for ^6Li . Experiments were run under topspin version 3.2 with a BBFO probe $\{^1\text{H},\text{X}\}$ and a z gradient coil.

- One dimensional NMR experiments

Experiments	Main acquisition parameters	Processing Parameters
1D ^1H	D1 = 3 s TD = 64K NS = 4 to 32	LB = 0.3 Hz WDW : EM
1D ^7Li	D1 = 15 s (25 s for quantitative exp) TD = 64K NS = 4 to 32	LB = 0.3 Hz WDW : EM
1D ^6Li	D1 = 40 s (60 s for quantitative exp) TD = 64K NS = 4 to 32	LB = 0.3 Hz WDW : EM
1D ^{13}C	D1 = 10 s TD = 64K NS = 512 to 8K	LB = 0.3 Hz WDW : EM
1D ^{15}N	D1 = 10 s TD = 64K NS = 32 to 512	LB = 0.1 Hz WDW : EM
1D ^{19}F	D1 = 5 s TD = 64K NS = 32 to 256	LB = 0.1 Hz WDW : EM

- Two dimensional NMR experiments

Experiments	Main acquisition parameters	Processing Parameters
2D ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY	D1 = 30 s TD 1 = 128 TD 2 = 2048 Mixing time = from 2 to 3s depending on the system NS = 16 to 32 FN-MOD : TPPI	LB = 0.1 Hz WDW : SINE or QSINE SSB = 2
2D ${}^{6,7}\text{Li}$ - ${}^{6,7}\text{Li}$ COSYlr	D1 = 10 s for ${}^7\text{Li}$ and 30 s for ${}^6\text{Li}$ TD 1 = 256 TD 2 = 1024 Mixing time : From 100 to 250 ms Depending on the spin system NS = 8 to 16 FN-MOD : QF	LB = 0.3 Hz WDW : SINE or QSINE SSB = 0
2D ${}^{6,7}\text{Li}$ - ${}^{6,7}\text{Li}$ EXSY	D1 = 10 s for ${}^7\text{Li}$ and 30 s for ${}^6\text{Li}$ TD 1 = 256 TD 2 = 2048 Mixing time : : From 100 to 3000 ms Depending on the spin system NS = 4 to 16 FN-MOD : States-TPPI	LB = 0.3 Hz WDW : SINE or QSINE SSB = 2
2D ${}^7\text{Li}$ - ${}^7\text{Li}$ CT-COSY	D1 = 10 s TD 1 = 256 TD 2 = 2048 Mixing time Δ = From 100 to 700 ms Depending on the spin system NS = 4 to 8 FN-MOD : Echo-Antiecho	LB = 0.3 Hz WDW : SINE or QSINE SSB = 0

- DOSY NMR experiments

Experiments	Main acquisition parameters	Processing Parameters
2D ${}^1\text{H}$ DOSY	D1 = 5 s TD 1 = 16 TD 2 = 32K Diffusion time : from 100 to 500 ms Gradient pulse P30 : 1000 to 3000 μs NS = 16 to 32 FN-MOD : QF	Method : exponential ExpVar : Gradient

2D ⁶Li DOSY	D1 = 30 s	Method : exponential ExpVar : Gradient
	TD 1 = 16	
	TD 2 = 32K	
	Diffusion time : from 1000 to 2000 ms	
	Gradient pulse P30 : 1000 to 3500 μs	
	NS = 16 to 32	
	FN-MOD : QF	

- DFT calculation

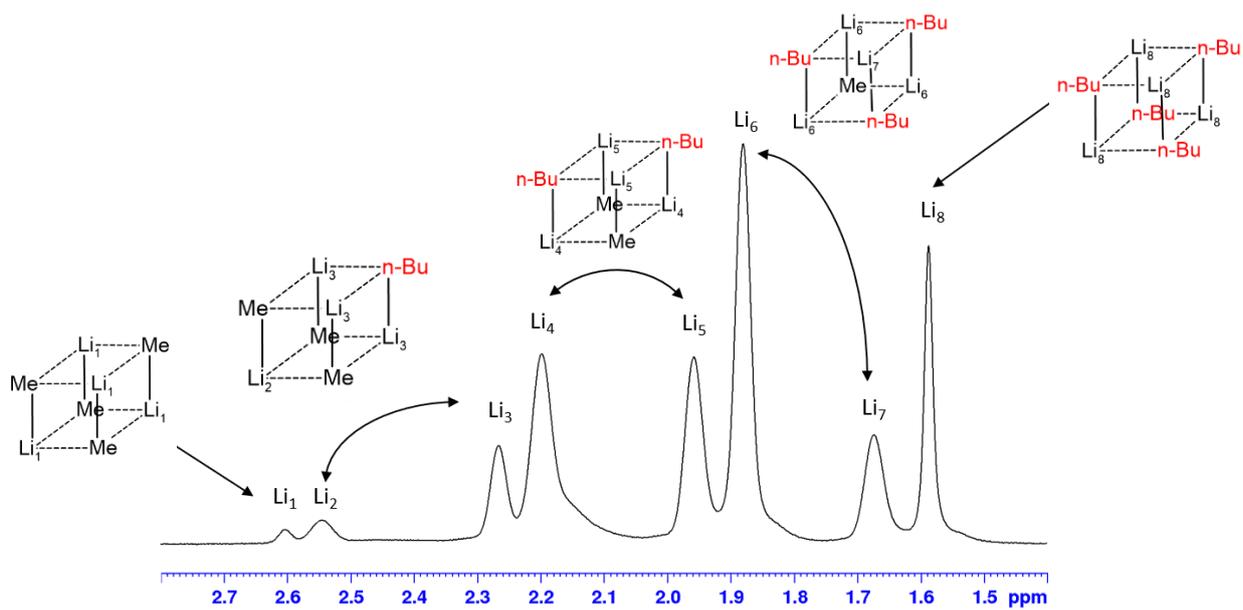
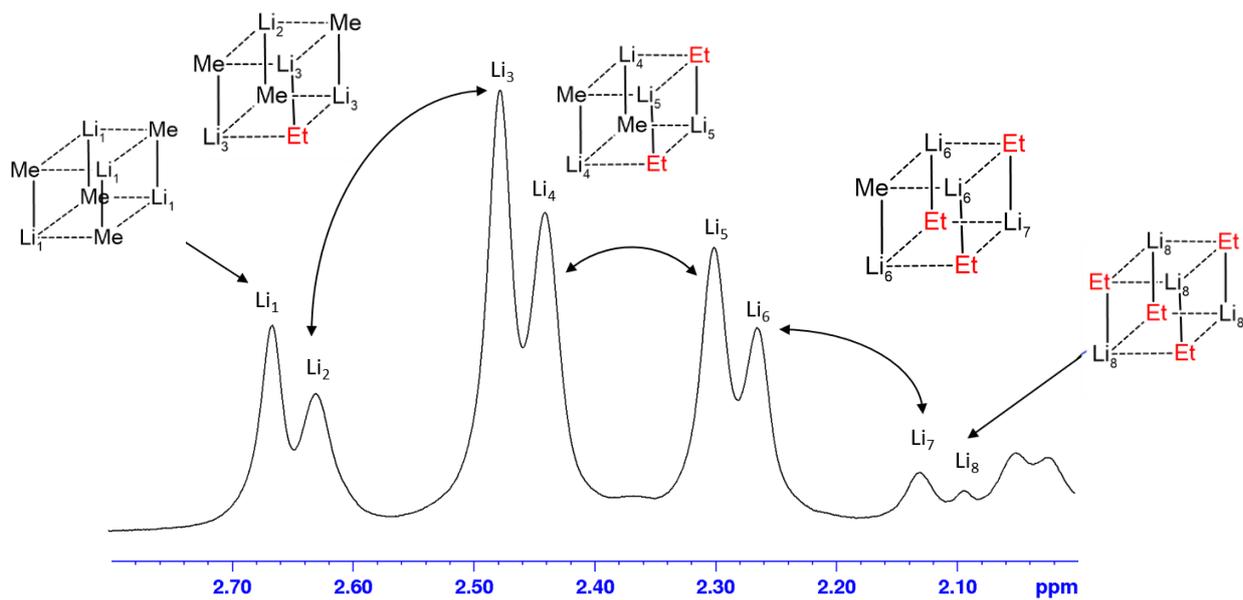
DFT calculations were performed with the PBE0 exchange-correlation functional. The calculations for the sulfoximine study were performed with the Gaussian09 program, and the ²J_{Li-Li} study with the ADF (Amsterdam Density Functional) program.

For the Gaussian program, the basis set 6-31+G(d) was used with PCM as implicit solvent. The explicit solvent were performed using a gradual addition of THF molecule on aggregates.

For the ADF program, an pre-optimisation was performed using the DZP basis set, and the TZ2P basis set for the optimisation. The implicit solvent was realized with the COSMO technic and explicit solvent were performed using a gradual addition of THF molecule on aggregates. The coupling constant were calculated with the PBE0 functional and TZ2P-J basis set.

Annexe

- Figure annexe 1 : Spectre 1D ^7Li des mélanges d'alkyllithiens MeLi/RLi (R = Et, n-Bu) dans le $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$



Résumé

Au cours de ce travail, nous avons étudié le comportement en solution d'une sulfoximine S-perfluoroalkylée en tant que groupement ortho-directeur, en présence de différentes équivalences en *n*-Butyllithium, dans le THF à basse température. Les résultats obtenus par RMN multinoyaux $\{^1\text{H}, ^6,^7\text{Li}, ^{15}\text{N}\}$ et calculs DFT révèlent qu'en présence d'au moins 3 équivalents de *n*-butyllithium, la sulfoximine dilithiée forme deux agrégats mixtes sulfoximine dilithiée/*n*-BuLi dimère (1 :1) et tétramère (1 :3) dont les structures comportent un lithium monomère trisolvaté sur le cycle aromatique de la sulfoximine qui explique la réactivité importante de la sulfoximine dans ces conditions.

Dans une seconde partie, une méthode robuste a été proposée pour permettre la détermination de la constante de couplage effective $^2J_{\text{Li-Li}}$ dans des agrégats d'alkyllithiens tétramériques. L'accès à cette valeur a permis d'évaluer l'influence sur la constante de couplage $^2J_{\text{Li-Li}}$ de nombreux paramètres, incluant la dynamique, la solvatation, la présence d'hétéroatomes ainsi que l'encombrement stérique généré par la chaîne alkyle. Un travail complémentaire, utilisant des calculs DFT à l'aide du logiciel ADF, a montré le lien entre la constante de couplage $^2J_{\text{Li-Li}}$ et la distance entre les noyaux lithium.

Abstract

In this work, we studied the solution behaviour of an S-perfluoroalkylated sulfoximine as an ortho-directing group, in the presence of different *n*-Butyllithium equivalents, in THF at low temperature. The results obtained by $\{^1\text{H}, ^6,^7\text{Li}, ^{15}\text{N}\}$ NMR and DFT calculations reveal that in the presence of at least 3 equivalents of *n*-butyllithium, the dilithiated sulfoximine forms two mixed aggregates dilithiated sulfoximine/*n*-BuLi dimer (1:1) and tetramer (1:3). The structure of these mixed aggregates contains a trisolvated monomeric lithium on the aromatic ring of the sulfoximine, which explains the strong reactivity of the sulfoximine under these conditions.

In a second part, a robust method was proposed to allow the determination of the effective scalar coupling constant $^2J_{\text{Li-Li}}$ in tetrameric alkyllithium aggregates. This effective value enabled to evaluate the influence of numerous parameters, including dynamics, solvation, the presence of heteroatoms and the steric hindrance generated by the alkyl chain. Complementary work, using DFT calculations performed with the ADF software, has shown the link between the $^2J_{\text{Li-Li}}$ scalar coupling constant and the distance between the lithium nuclei.