



**HAL**  
open science

# RMN multinoyaux $^1\text{H}$ , $^6,7\text{Li}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{29}\text{Si}$ , $^{31}\text{P}$ et calculs DFT : Structures d'intermédiaires réactionnels et réactivité

Hend Besrou

► **To cite this version:**

Hend Besrou. RMN multinoyaux  $^1\text{H}$ ,  $^6,7\text{Li}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{31}\text{P}$  et calculs DFT : Structures d'intermédiaires réactionnels et réactivité. Chimie analytique. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMR112 . tel-04533874

**HAL Id: tel-04533874**

**<https://theses.hal.science/tel-04533874>**

Submitted on 5 Apr 2024

**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**

Préparée au sein de l'**Université de Rouen Normandie**

**RMN multinoyaux {<sup>1</sup>H, <sup>6,7</sup>Li, <sup>19</sup>F, <sup>29</sup>Si, <sup>31</sup>P} et calculs DFT :  
Structures d'intermédiaires réactionnels et réactivité**

Présentée et soutenue par  
**HEND BESROUR**

**Thèse soutenue le 09/12/2022**  
devant le jury composé de :

M. GUILLAUME DAGOUSSET	Chargé de Recherche - UNIVERSITE VERSAILLES ST QUENT	Rapporteur du jury
M. PEDRO LAMEIRAS	Maître de Conférences HDR - UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE ARDENNE	Rapporteur du jury
MME ISABELLE CHATAIGNER	Professeur des Universités - Université de Rouen Normandie	Membre du jury
MME MURIEL DURANDETTI	Maître de Conférences - Université de Rouen Normandie	Membre du jury
M. SAMI LAKHDAR	Chargé de Recherche - Université de Toulouse 3 - Paul Sabatier	Membre du jury
M. EMMANUEL MAGNIER	Directeur de Recherche - UNIVERSITE VERSAILLES ST QUENT	Membre du jury
M. PHILIPPE JUBAULT	Professeur des Universités - INSA de Rouen Normandie	Président du jury
M. HASSAN OULYADI	Professeur des Universités - Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **HASSAN OULYADI** (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)





Normandie Université

## THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie analytique

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

**RMN multinoyaux  $\{^1\text{H}, ^6,7\text{Li}, ^{19}\text{F}, ^{29}\text{Si}, ^{31}\text{P}\}$  et calculs DFT :  
Structures d'intermédiaires réactionnels et réactivité**

Présentée et soutenue par

**Hend BESROUR**

Thèse soutenue publiquement le 09/12/2022  
devant le jury composé de

Dr. Pedro LAMEIRAS	Maître de conférences, HDR, université de Reims	Rapporteur
Dr. Guillaume DAGOUSSET	Chargé de recherche CNRS, université de Versailles-St-Quentin	Rapporteur
Dr. Sami LAKHDAR	Chargé de recherche CNRS, université Paul Sabatier Toulouse	Examineur
Pr. Isabelle CHATAIGNER	Professeur des universités, université de Rouen	Examinatrice
Dr. Muriel DURANDETTI	Maître de conférences, HDR, université de Rouen	Examinatrice
Dr. Emmanuel MAGNIER	Directeur de recherche CNRS, université de Versailles-St-Quentin	Examineur
Pr. Philippe JUBAULT	Professeur des universités, INSA Rouen	Examineur
Pr. Hassan OULYADI	Professeur des universités, université de Rouen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Pr. Hassan OULYADI, laboratoire COBRA UMR 6014





“La science a-t-elle promis le bonheur ? Je ne le crois pas. Elle a promis la vérité, et la question est de savoir si l’on ne fera jamais du bonheur avec de la vérité.”

*Emile Zola*

## *Remerciements*

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse : Le Dr. Guillaume DAGOUSSET et le Dr. Pedro LAMEIRAS en tant que rapporteurs, ainsi que le Dr. Emmanuel MAGNIER, Dr. Sami LAKHDAR, Pr. Isabelle CHATAIGNER, Pr. Philippe JUBAULT et le Dr. Muriel DURANDETTI en leur qualité d'examineurs.

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont réalisés au sein de l'équipe Analyse et modélisation du laboratoire COBRA, UMR 6014, dirigée par le Pr. Hassan OULYADI, mon directeur de thèse, que je remercie pour avoir eu la patience de me former en RMN, tout en me laissant l'autonomie nécessaire pour diriger mes travaux de thèse et en me poussant à toujours donner le meilleur de moi-même. Je le remercie également pour sa confiance et son soutien qui m'ont permis de mener à bien cette thèse et de surmonter les difficultés rencontrées.

Je remercie également le Dr. Sami LAKHDAR, pour la confiance qu'il nous a accordé pour mener des travaux de recherche sur la réaction de synthèse de phosphonates d'aryles, pour ses encouragements et son aide inestimable durant toute la partie qui porte sur les réactions photo-induites.

Je tiens à remercier Lina TRUONG pour son aide considérable pour l'installation du système d'illumination ainsi que ces conseils précieux.

Je remercie aussi l'ensemble du groupe RMN et modélisation : Dr. Muriel SEBBAN : merci pour toutes ces discussions et ces conseils, Dr. Gaël COADOU, Dr. Laure GUILHAUDIS, et le Pr. Isabelle SEGALAS-MILAZZO.

Un grand merci à l'ensemble des doctorants et post-docs que j'ai croisé durant ces trois années de thèse et parmi lesquels je me suis fait de bons amis : Dr. Matthieu HEDOUIN, merci d'avoir toujours été là, de m'avoir transmis tes connaissances et d'avoir supporté mes humeurs et mes plaintes infinies ! Nos débats sont inoubliables, and we'll always agree to disagree! Aurélien VIRET, tu es le rayon de soleil du bureau, petit Aurélien ! Merci pour ta bonne humeur quasi-inébranlable et pour ton humour iconique ! Je remercie également Gautier BOURBON, pour son humour décalé, son grand cœur et ses cours de RMN ! Solweig et Sébastien, le duo de choc ! Merci pour l'ambiance que vous mettez pendant nos pauses déjeuner et nos sorties. Merci à Amélie pour sa bienveillance et sa gentillesse, et au Dr. Ghanem Hamdoun, pour son aide et ses connaissances qu'il n'a jamais hésité à partager.

Merci à mes collègues de spectrométrie de masse et chimie théorique : Valentina ; mon amie, merci pour ta bonne humeur et ta positivité, pour ton écoute et ton encouragement ! tu vas me manquer énormément... Merci à Guillaume, Oscar, Estelle, Clément, Anaïs, Nathaniel, Jason, Olivier, Charlotte, Johann, Julien, Maxime ... merci pour ces soirées bar inoubliables et pour l'ambiance que vous mettez au COBRA !

J'exprime un profond remerciement à ma famille : Mon père, mon pilier, merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours su me remonter le moral, c'est grâce à toi que j'ai pu surmonter tous les obstacles, je serai à jamais reconnaissante de t'avoir pour père. A ma mère, merci de m'avoir encouragé à aller de l'avant, et d'avoir cru en moi. Merci à mes frères pour leur gentillesse et leur soutien...

Un grand merci à mes amis : Jordan, merci pour ta positivité, tes conseils et pour Titouni. Ghalia, Ju, Troudi, Feryel, Imen...Merci pour tout, et comme on dit « on est riche que de ses amis »

## Liste des abréviations

1D	Une Dimension
2D	Deux Dimensions
Adam.	Adamantane
CaH <sub>2</sub>	Hydruure de Calcium
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane deutéré
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré
COSY	COrrrelation SpectroscopY
COSYlr	COrrrelation SpectroscopY long range
CS	Sphères compactes
DIPA	DiisoPropylAmine
D	Coefficient de diffusion
DFT	Density Functional Theory
DIPEA	N,N-DiIsoPropylÉthylAmine
DIPA	DilsopPropylAmine
DME	DiMéthoxyEthane
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMPU	N,N'-DiMéthylPropylène Urée
DOSY	Diffusion-Ordered SpectroscopY
DQF-COSY	Double Quantum Filter COrrrelation SpectroscopY
DSE	Sphères dissipées ellipsoïdales
DPIT	DiPhényllodonium Triflate
ED	Disques Expansés
EDA	Electron-Donor-Acceptor
Et <sub>2</sub> O	Diéthyléther
EXSY	EXchange SpectroscopY
HMPA	HexaMéthylPhosphorAmide
HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect SpectroscopY
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence

HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence
INADEQUATE	Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfert Experiment
IR	InfraRouge
LDA	Lithium DiisopropylAmine
LiBr	Bromure de Lithium
LiCl	Chlorure de Lithium
M <sub>w</sub>	Masse molaire
MeLi	Méthyllithium
MeCN	Acétonitrile
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NUS	Non Uniform Sampling
OTf	Ion trifluorométhanesulfonique
PBN	$\alpha$ -Phényl-N-tert-ButylNitron
RINMR	Rapid Injection Nuclear Magnetic Resonance
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY	Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	TetraMéthylÉthylèneDiAmine
TMS	TetraMéthylSilane
TOCSY	Total COrrrelation SpectroscopY
Å	Ångström
$\gamma$	Rapport gyromagnétique en rad T <sup>-1</sup> .S <sup>-1</sup>
$\delta$	Déplacement chimique en ppm
$\Delta\delta$	Variation des déplacements chimiques en ppm ou Hz
$\eta$	Viscosité
$\tau_m$	Temps de mélange

## Avant-propos

Ce travail se situe dans le contexte de l'identification d'intermédiaires réactionnels ainsi que l'étude mécanistique de différentes réactions par le biais de la spectroscopie RMN multinoyaux.

- La première partie porte sur la caractérisation d'états d'agrégation de composés organolithiés. Dans ce contexte, la première réaction étudiée est celle de la désaromatisation du dinitronaphtalène en présence d'un diénolate lithié, développé par l'équipe du Pr. Isabelle Châtaigner. Plusieurs essais ont montré que cette réaction ne marche qu'en présence d'un agent désagrégant : le HMPA.

L'étude que nous avons menée a permis de compléter les résultats préliminaires déjà obtenus au laboratoire et de caractériser par RMN multinoyaux  $\{^1\text{H}, ^6,7\text{Li}, ^{31}\text{P}\}$  à basse température l'état d'agrégation tétramère du diénolate lithié. En présence de le HMPA ou du bromure de lithium, nous montrons que le tétramère du diénolate se dissocie en un homodimère solvate par deux molécules de le HMPA ou en un dimère mixte avec le bromure de lithium solvate par 4 molécules de THF. La forte stabilité relative de l'homotetramère et du dimère mixte du diénolate avec le bromure de lithium démontrée par calculs DFT confirme la réactivité de l'homodimère du diénolate solvate par de le HMPA en accord avec les résultats expérimentaux.

Par ailleurs, la structure du  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$  utilisé dans la réaction de synthèse d'iminosucres, molécules à propriétés biologiques remarquables, a été étudiée. Cette synthèse passe par une étape d'ouverture du cycle du N-tert-butanesulfinylamine grâce à un excès de  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$  (4.5 équivalents). L'étude de la structure du diméthylphénylsilyllithium ainsi que les produits secondaires de synthèse en solution a permis d'expliquer sa réactivité et la nécessité de l'ajout d'un excès de  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$ .

- Dans une deuxième partie, des réactions de phosphonation photo-induites, d'un grand intérêt en synthèse puisqu'elles permettent d'obtenir des phosphonates d'aryles et des sels de phosphonium quaternaires, sont étudiées.

Les mécanismes proposés dans la littérature impliquent la formation, en premier lieu, d'un complexe donneur-accepteur d'électrons (EDA) entre les deux réactifs : le diphenyliodonium triflate (accepteur d'électrons) et des composés de phosphore trivalents  $\text{PR}_3$  (donneurs d'électrons). Ce complexe EDA formé entre le donneur et l'accepteur, dont la formation n'a jamais été identifiée expérimentalement par RMN en solution auparavant, est ici démontrée et les mécanismes de la réaction sont validés.

# Table des matières

<b>Chapitre 1: Avancées méthodologiques et instrumentales en RMN pour l'analyse des mélanges complexes</b> .....	<b>1</b>
A. Analyse des mélanges complexes par RMN 1D .....	2
1. RMN du proton .....	2
2. RMN d'hétéronoyaux.....	3
B. Analyse des mélanges complexes par RMN multidimensionnelle.....	4
1. Expériences RMN 2D homonucléaires conventionnelles .....	4
2. Expériences RMN 2D hétéronucléaires conventionnelles .....	5
C. Avancées méthodologiques en RMN pour l'analyse de mélanges réactionnels .....	6
1. Découplage homonucléaire à large bande .....	6
a. La méthode « ZS Pure shift » .....	6
b. Méthodes de Pure Shift alternatives : expériences BASH et PSYCHE .....	8
2. Les méthodes RMN multidimensionnelles rapides .....	9
a. Les expériences NOAH .....	9
b. Les expériences d'échantillonnage non uniforme « NUS » .....	11
c. Les expériences RMN Ultra rapide (UltraFast) .....	12
D. Etude de la cinétique réactionnelle par spectroscopie RMN .....	14
1. Instrumentation employée pour le suivi cinétique par RMN .....	14
a. Injection rapide .....	14
b. Illumination in-situ .....	16
2. Les méthodes d'acquisition appliquées aux suivis réactionnels par RMN .....	19
a. Les expériences 2D UltraFast appliquées aux suivis cinétiques .....	19
E. Conclusion .....	21
<b>Chapitre 2: Elucidation structurale et mécanistique de composés organolithiés en solution</b> .....	<b>22</b>
A. Introduction .....	23
I. RMN du lithium.....	23
1. RMN des noyaux métalliques : généralités .....	23
a. RMN des composés organolithiés .....	23
b. Constante de couplage scalaire .....	24
c. Multiplicité du signal .....	24
d. Déplacement chimique .....	25
2. Séquences RMN utilisées pour la caractérisation des organolithiens.....	25
2.1 Expériences de corrélations scalaires homonucléaires .....	26

a. Expérience INADEQUATE .....	26
b. Expérience de corrélations dipolaires hétéronucléaires : $^6\text{Li}$ - $^1\text{H}$ HOESY .....	27
c. Spectroscopie d'échange .....	29
3. La RMN diffusionnelle : expérience DOSY .....	29
a. Principe de la séquence .....	30
b. Méthode de calibration externe .....	33
4. Conclusion .....	36
II. Chimie des organolithiens .....	37
1. Organolithiens en synthèse .....	37
a. Les alkylolithiens .....	37
b. Les énolates de lithium .....	38
c. Organolithiens silylés .....	38
2. Apport de la RMN dans les études mécanistiques des organolithiens .....	39
B. Etude mécanistique de la réaction de désaromatisation du dinitronaphtalène en présence de diénolate lithié .....	45
1. Contexte du travail .....	45
2. Résultats et discussions .....	50
2.1 Préparation de l'échantillon RMN .....	50
2.2 Structure et solvatation du diénolate lithié .....	50
2.3 Structure et solvatation du diénolate lithié en présence de HMPA .....	55
2.4 Caractérisation des produits d'autocondensation du diénolate lithié .....	62
2.5 Structure et solvatation du diénolate lithié en présence d'halogénure de lithium ...	67
C. Caractérisation d'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium .....	74
1. Contexte du travail .....	74
2. Résultats et discussion .....	75
D. Conclusion et perspectives .....	84
<b>Chapitre 3: Etude mécanistique de réactions photo-induites par RMN couplée à l'illumination in-situ .....</b>	<b>86</b>
A. Introduction .....	87
1. Chimie des réactions photo-induites .....	87
1.1 Généralités .....	87
1.2 Photochimie en synthèse organique .....	88
a. Liaisons C-C .....	88
b. Liaisons C-O .....	89
c. Liaisons C-P .....	90
1.3 Complexes donneurs-accepteurs d'électrons .....	91



2. Apport de la RMN dans les études mécanistiques des réactions photo-induites .....	94
3. RMN des réactions photo-induites .....	98
3.1 Illumination ex-situ et spectroscopie RMN .....	99
3.2 Illumination in-situ et spectroscopie RMN .....	99
B. Etude mécanistique de réactions de phosphonation photo-induites.....	101
1. Contexte de l'étude.....	101
2. Résultats et discussions.....	105
2.1 Etude de la réaction de phosphonation du diphenyliodonium triflate par RMN ....	105
a. Voie photochimique : Spectroscopie RMN avec illumination in-situ .....	105
b. Voie thermique : Spectroscopie RMN sans illumination .....	109
c. Caractérisation du complexe donneur-accepteur d'électrons EDA .....	112
d. Effets du solvant .....	118
2.2 Etude mécanistique de la réaction de formation de sel de phosphonium.....	121
a. Formation de sel de phosphonium à partir de la triphénylphosphine .....	121
b. Formation de sel de phosphonium à partir de diphenylméthylphosphine .....	131
2.3 Calcul de constantes de complexation .....	138
a. Méthode des variations continues .....	138
b. Job plots des complexes EDA .....	139
C. Conclusion et perspectives.....	144
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>145</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>150</b>
<b>Experimental part .....</b>	<b>163</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>173</b>

## **Chapitre 1**

---

# **Avancées méthodologiques et instrumentales en RMN pour l'analyse des mélanges complexes**

Les investigations mécanistiques ont fait l'objet de plusieurs études par des méthodes d'analyses variées<sup>1-3</sup>, notamment la spectroscopie RMN<sup>4-5</sup>. L'avantage de la spectroscopie RMN est l'analyse en temps réel, par le biais de spectres RMN multinoyaux à une ou plusieurs dimensions, des structures présentes dans le milieu réactionnel sans influence externe ou destruction de l'échantillon. Cependant, les mélanges réactionnels sont le plus souvent complexes à analyser puisqu'elles contiennent plusieurs espèces en même temps (réactifs, intermédiaires et produits) avec des structures chimiques proches conduisant à une superposition des signaux dans les spectres RMN à une dimension. Des expériences de RMN à deux dimensions de couplage scalaire ou dipolaire classiques (COSY, NOESY, HMBC...) et de mesure de diffusion (DOSY), ainsi que le recours aux nouvelles avancées méthodologiques qu'a connue la spectroscopie RMN sont alors indispensables pour l'attribution des signaux aux espèces présentes en solution durant la réaction et la caractérisation des intermédiaires réactionnels permettant ainsi de comprendre le mécanisme et de proposer des protocoles optimisés pour la réaction.

## **A. Analyse des mélanges complexes par RMN 1D**

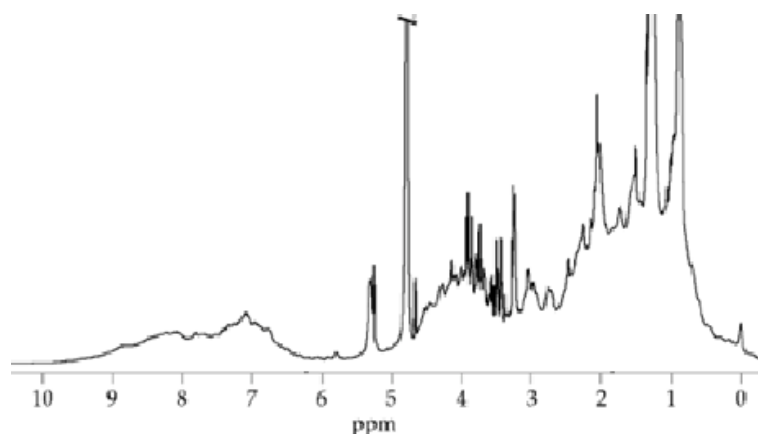
### **1. RMN du proton**

La RMN du proton s'est imposée comme une technique non invasive pour l'analyse des systèmes chimiques ou biologiques<sup>6</sup> grâce à sa sensibilité élevée et sa durée d'analyse rapide. L'abondance naturelle (99.98 %) et le rapport gyromagnétique élevés du proton ( $I=1/2$ ,  $\gamma = 26.70 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) font de ce dernier un noyau idéal pour l'analyse des milieux réactionnels, même à faible concentration<sup>7</sup>.

Les déplacements chimiques des signaux, les constantes de couplages ainsi que l'intégration des signaux sur le spectre RMN proton sont des informations de grande importance pour l'identification et la quantification des différentes espèces présentes dans l'échantillon à analyser. La RMN  $^1\text{H}$  est donc une technique riche en informations qui fournit des données structurales à partir desquelles il est possible de confirmer ou d'élucider des structures de réactifs, intermédiaires et produits dans le cas des investigations mécanistiques des réactions chimiques<sup>8</sup>, ou des métabolites dans le cas d'études métabolomiques<sup>9</sup>.

Cependant, la qualité des spectres RMN  $^1\text{H}$  et des informations extraites dépend le plus souvent de la complexité du mélange étudié. En effet, La faible gamme spectrale du proton, de l'ordre de 10 ppm, ainsi qu'un mélange réactionnel qui contient un grand nombre d'espèces peuvent engendrer très facilement la superposition des signaux et dans ces conditions, le spectre RMN proton devient insuffisant pour la caractérisation et la quantification de toutes les espèces présentes dans le tube RMN.

De plus, la présence dans le milieu de composés de poids moléculaires élevés peut se traduire par des spectres proton avec des signaux larges et peu résolus où la détermination des paramètres tel que le déplacement chimique et le couplage devient impossible (Figure 1).



**Figure 1.** Spectre RMN 1D  $^1\text{H}$  du sérum humain (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298 K)<sup>10</sup>

## 2. RMN d'hétéronoyaux

Afin de remédier aux inconvénients de la RMN 1D  $^1\text{H}$ , l'acquisition et l'analyse des spectres d'hétéronoyaux peut être une alternative pour réaliser une étude plus complète des mélanges complexes. Cependant, un hétéronoyau n'est observable en RMN que s'il possède un spin  $I$  différent de zéro, un moment quadripolaire faible ou nul<sup>6</sup> et une abondance isotopique et un rapport gyromagnétique suffisants pour une observation aisée. Parmi les hétéronoyaux actifs en RMN, le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ,  $I=1/2$ ,  $\gamma = 6.70 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) est le noyau le plus étudié par spectroscopie RMN du fait de sa présence dans toutes les molécules organiques et quasiment tous les métabolites. La séquence d'impulsions la plus utilisée en RMN pour l'observation du carbone 13 est basée sur un découplage large bande du proton permettant de s'affranchir de la multiplicité des signaux, en éliminant le couplage scalaire  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ , et d'augmenter l'intensité des signaux par effet Overhauser nucléaire. Les spectres sont mieux résolus, avec une bonne sensibilité et simple à attribuer puisque chaque signal se présente sous la forme d'un singulet. La large gamme spectrale du  $^{13}\text{C}$  allant jusqu'à 300 ppm est également un grand avantage par rapport à la RMN proton<sup>11</sup>.

Il est également possible d'observer d'autres hétéronoyaux présents dans les différentes structures chimiques du milieu à analyser. Le  $^{19}\text{F}$  ( $I=1/2$ ,  $\gamma = 25.18 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), le  $^{31}\text{P}$  ( $I=1/2$ ,  $\gamma = 10.83 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) et le  $^7\text{Li}$  ( $I=3/2$ ,  $\gamma = 10.40 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , moment quadripolaire  $Q$  faible), ont une abondance isotopique de quasiment 100% et un rapport gyromagnétique élevé pour le fluor et moyen pour le phosphore 31 et le lithium 7, d'où leur bonne sensibilité.

D'autres hétéronoyaux tels que le silicium 29 ( $^{29}\text{Si}$ ,  $I=1/2$ ,  $\gamma = -5.32 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), le lithium 6 ( $^6\text{Li}$ ,  $I=1$ ,  $\gamma = 3.94 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), ou bien l'azote 15 ( $^{15}\text{N}$ ,  $I=1/2$ ,  $\gamma = -2.71 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) possèdent une abondance naturelle et un rapport gyromagnétique faibles ou négatifs qui leur confèrent une mauvaise sensibilité et l'acquisition de spectres avec un bon rapport signal/bruit requiert des concentrations élevées et/ou un temps d'analyse important.

## B. Analyse des mélanges complexes par RMN multidimensionnelle

Pour compenser la faible résolution de la RMN du proton, la RMN multidimensionnelle est indispensable dans le cadre de la caractérisation des mélanges complexes. Les expériences à deux dimensions permettent d'éclater les signaux sur une dimension supplémentaire afin de s'affranchir de la superposition des signaux et de permettre l'accès à des informations supplémentaires sur les couplages scalaires ou dipolaires, homo- ou hétéronucléaires.

### 1. Expériences RMN 2D homonucléaires conventionnelles

La séquence 2D COSY pour « COrrélation SpectroscopY » développée en 1976 par Ernst et *al.*<sup>12</sup> traduit les interactions scalaires entre des protons adjacents qui possèdent un couplage scalaire non nul. Plusieurs variantes de l'expérience COSY ont été publiées par la suite. Parmi lesquelles nous pouvons citer l'expérience DQF-COSY<sup>13</sup> qui permet de faciliter l'analyse en supprimant les signaux singulets qui limitent souvent le gain du récepteur et ne donnent aucune information sur la carte COSY. L'expérience COSYr<sup>14</sup>, permet de détecter des pics de corrélations dus à de faibles valeurs de constante de couplage (inférieures au Hertz) et qui ne sont pas détectables avec une expérience COSY classique.

L'expérience 2D TOCSY « Total COrrélation SpectroscopY » développée en 1985 par Davis et *al.*<sup>15</sup> est une alternative à l'expérience 2D COSY classique. Elle permet de corréler tous les protons appartenant à un même système de spins, y compris les spins non couplés entre eux mais couplés à un même spin intermédiaire.

L'élucidation des structures des molécules dans un mélange complexe à l'aide des expériences homonucléaires de couplage scalaire 2D COSY et TOCSY seules peut s'avérer compliquée, et un recours à l'expérience 2D NOESY « Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY », basée sur les couplages dipolaires est indispensable. La séquence 2D NOESY, développée par Ernst et *al.* en 1979<sup>16</sup>, est basée sur la relaxation croisée des protons proches à une distance inférieure à 5 Å. Elle permet l'accès à des informations sur la structure tridimensionnelle d'une molécule mais aussi à la mise en évidence des interactions avec les espèces qui l'entoure (solvatation<sup>17</sup>, complexation<sup>18</sup>...).

Les séquences 2D EXSY et ROESY constituent également un moyen pratique pour mettre en évidence les phénomènes des échanges chimiques ou conformationnels en solution. En effet, dans l'expérience 2D ROESY,<sup>19</sup> les corrélations dues aux phénomènes d'échanges et celles dues au couplage dipolaire sont de signe opposé. L'expérience 2D EXSY<sup>20</sup>, dérivée de l'expérience 2D NOESY, permet de quantifier la ou les vitesses des échanges directement à partir de l'intensité des taches de corrélations d'échange en fonction du temps de mélange ( $\tau_m$ ).

## 2. Expériences RMN 2D hétéronucléaires conventionnelles

Les expériences RMN 2D hétéronucléaires sont basées sur des corrélations de couplage scalaire ou dipolaire entre un noyau avec une bonne sensibilité, généralement le proton, et un hétéroatome. L'expérience 2D  $^1\text{H-X}$  HSQC « Heteronuclear Single-Quantum Coherence » développée par Ruben et *al.* en 1979<sup>21</sup> est une expérience très utilisée dans l'identification et l'élucidation structurale des molécules dans des domaines tels que les mélanges réactionnels complexes<sup>22</sup>, la métabolomique<sup>23</sup> et la synthèse organique<sup>24</sup>. La séquence est basée sur un transfert de polarisation via le couplage scalaire entre le proton et l'hétéroatome qui lui est directement lié ( $^1J_{\text{H-X}}$ , X =  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$ ...). La sensibilité de l'hétéroatome est améliorée grâce au transfert de polarisation du proton vers l'hétéroatome et les problèmes de superposition des signaux sur le spectre proton sont souvent résolus puisque le spectre de l'hétéroatome présente généralement une gamme spectrale plus importante et donc une meilleure résolution. Des versions éditées de l'expérience HSQC sont également disponibles<sup>25</sup> et aident à faire la distinction entre les carbones grâce à une modulation de l'intensité de la tache de corrélation en fonction du couplage scalaire  $^1J_{\text{H-X}}$  et donc de la multiplicité du carbone.

Pour les couplages scalaires à longue distance, l'expérience 2D  $^1\text{H-X}$  HMBC a été décrite par Bax et *al.*<sup>26</sup> et permet d'observer les corrélations scalaires entre un proton et un hétéroatome séparés par un nombre de liaisons pouvant aller jusqu'à 4 généralement.

En l'absence de couplage scalaire hétéronucléaire  $^1\text{H-X}$  et afin d'identifier les interactions dipolaires intramoléculaires ou intermoléculaires entre un proton et un hétéroatome, il est possible d'avoir recours à l'expérience 2D  $^1\text{H-X}$  HOESY qui permet de mettre en évidence des proximités spatiales entre le proton et l'hétéronoyau. Développée en 1984 par Levy et *al.*<sup>27</sup>, la séquence est basée sur la relaxation croisée entre le proton et l'hétéroatome X, espacés par une distance inférieure à 3 Å. L'expérience s'est avérée très utile pour l'étude structurales des molécules organiques<sup>28</sup> ainsi que la mise en évidence de la complexation<sup>29</sup> et des interactions de solvatation<sup>30</sup>. L'expérience 2D  $^1\text{H-X}$  HOESY a été développée en premier lieu pour les couples de noyaux  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}-^{19}\text{F}$  et  $^1\text{H}-^{31}\text{P}$ <sup>27</sup> et elle a été étendue au  $^6,7\text{Li}$ , grâce aux travaux de Bauer<sup>31</sup>.

## C. Avancées méthodologiques en RMN pour l'analyse de mélanges réactionnels

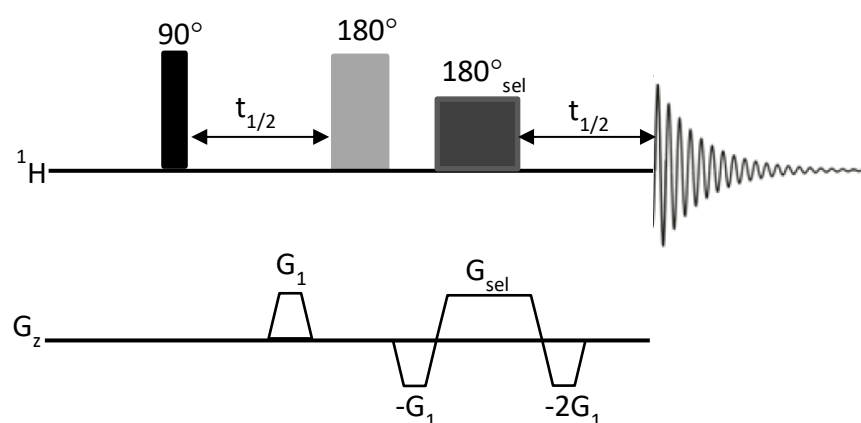
### 1. Découplage homonucléaire à large bande

La qualité des spectres RMN repose sur la sensibilité et la résolution. Au cours des dernières décennies, plusieurs avancées significatives ont eu lieu dans le domaine de l'amélioration de la sensibilité des spectres RMN grâce à l'utilisation de champs magnétiques plus élevés, l'utilisation de tubes de petits volumes, ou l'introduction de sondes cryogéniques<sup>32</sup>. Cependant, la résolution ne peut être améliorée que par l'augmentation du champ magnétique ou l'utilisation de séquences spécifiques.

Dans le cas de la RMN 1D  $^1\text{H}$ , l'inconvénient majeur est la superposition des signaux, due à la présence de plusieurs espèces, mais aussi aux couplages scalaires, ce qui empêche souvent l'accès et l'extraction des informations spectrales. Une manière d'améliorer la résolution d'un spectre proton est de supprimer le couplage scalaire transformant ainsi tous les signaux en singulets. Dans ce contexte, le découplage homonucléaire à large bande est une alternative pour simplifier les spectres RMN  $^1\text{H}$ .

#### a. La méthode « ZS Pure shift »

La méthode « ZS Pure shift », développée par Zanger et Sterk en 1997<sup>33</sup>, propose une approche basée sur l'encodage spatial (schéma 1).

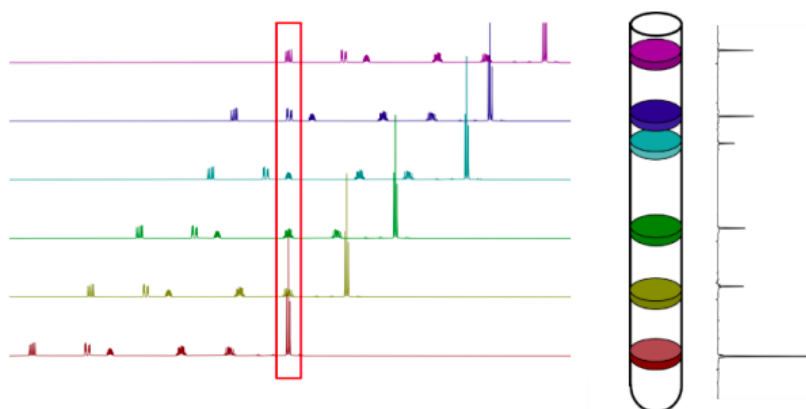


**Schéma 1.** Séquence d'impulsion de la méthode ZS Pure shift

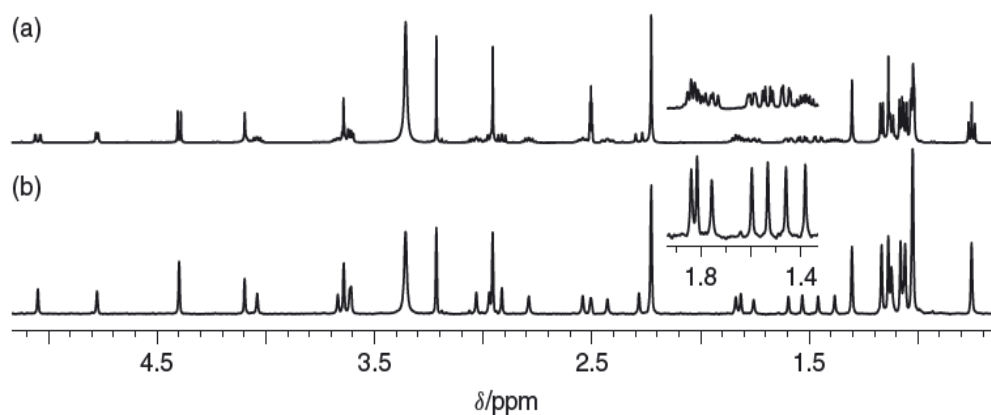
La première impulsion  $90^\circ$  a pour effet de basculer les spins dans le plan transversal suivi d'un temps d'évolution ( $t_{1/2}$ ). L'intérêt d'introduire une impulsion sélective avec des gradients de champ magnétique est d'exciter chaque spin individuellement le long de l'échantillon encodé spatialement selon l'axe z grâce au gradient<sup>34</sup>. Ainsi, chaque tranche de l'échantillon est excitée avec une fréquence variable et le spectre final est constitué de la somme des signaux provenant de tranches différentes du tube RMN.

L'impulsion  $180^\circ$  au milieu de la période  $t_1$  permet la refocalisation des couplages scalaires à la fin de la période incrémentable et seules les évolutions des déplacements chimiques sont observées<sup>35</sup>.

L'effet du découplage est assuré à la fin du temps d'écho  $t_1$ , et comme le couplage scalaire évolue lentement, il est possible de mesurer le signal FID pendant un temps d'acquisition  $t_{\text{acq}} \ll (J_{\text{H-H}})^{-1}$  avant que les effets de couplage n'interviennent. Cette expérience est répétée  $n$  fois et à chaque spectre enregistré, le délai  $t_1$  est incrémenté et seuls les premiers points de chaque FID sont récupérés<sup>36</sup>. Le spectre final est obtenu en combinant ces points en un FID final auquel la transformée de Fourier est appliquée pour donner naissance à un spectre RMN Pure Shift où la multiplicité des signaux est éliminée du spectre (Figure 2).



**Figure 2.** Principe de l'excitation sélective où le gradient d'encodage divise l'échantillon en plusieurs tranches et l'impulsion sélective excite les spins de chaque tranche à une fréquence différente<sup>35</sup>



**Figure 3.** Comparaison entre un spectre  $^1\text{H}$  classique (a) et un spectre ZS Pure shift (b)<sup>36</sup>

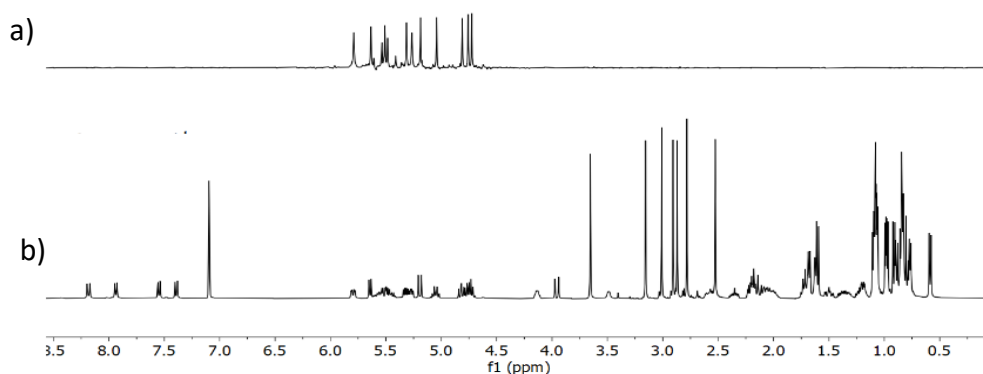


Néanmoins, vu que chaque signal d'un spectre pure shift provient exclusivement d'une tranche de l'échantillon le long de l'axe z, une perte de la sensibilité est inévitable (figure 3), surtout si les protons couplés ont des déplacements chimiques proches et possèdent des couplages forts. Des méthodes alternatives ont été développées pour remédier à cette perte de sensibilité.

#### b. Méthodes de Pure Shift alternatives : expériences BASH et PSYCHE

Une des méthodes alternatives à la Pure shift classique est la séquence BASH « BAnd Selective Homodecoupling »<sup>37</sup> où il n'y a pas de perte de sensibilité contrairement à la ZS Pure shift. Développée en 2013, cette séquence repose sur l'application d'une impulsion à bande sélective et a pour rôle de sélectionner une gamme de spins qui ne sont pas couplés entre eux et le spectre obtenu contient uniquement ces signaux sélectionnés (Figure 4).

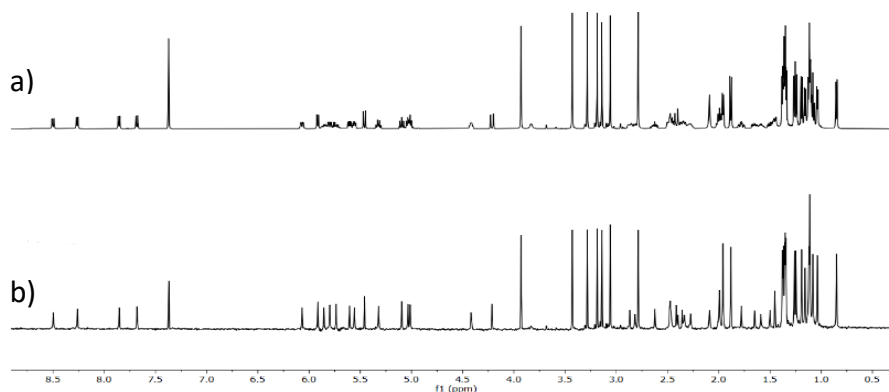
Cette méthode est utilisée généralement pour les molécules de haut poids moléculaire telles que les protéines où les protons sont bien éloignés et les couplages scalaires sont généralement faibles.



**Figure 4.** Comparaison entre un spectre BASH (a) et un spectre  $^1\text{H}$  classique (b) d'un échantillon de cyclosporine<sup>35</sup>

Plus tard en 2014, la méthode PSYCHE « Pure Shift Yielded by Chirp Excitation » a été développée<sup>38</sup> et représente une des méthodes de découplage homonucléaire à large bande la plus récente. La séquence permet le découplage de tous les signaux du spectre et, contrairement à la ZS Pure shift, tous les spins sont irradiés tout le long de l'échantillon. L'ajout d'un bloc d'impulsion de type « Chirp » permet de refocaliser les couplages scalaires en laissant évoluer les déplacements chimiques.

L'avantage de cette séquence est que tous les signaux sont observés sous forme de singulets tout en ayant une sensibilité supérieure à la ZS Pure shift, mais qui reste quand même relativement inférieure à la sensibilité d'un spectre proton classique. L'inconvénient de cette séquence est tout de même la présence d'artefacts engendrée par l'impulsion « Chirp ».



**Figure 5.** Comparaison entre un spectre  $^1\text{H}$  classique (a) et un spectre PSYCHE (b) d'un échantillon de cyclosporine<sup>35</sup>

## 2. Les méthodes RMN multidimensionnelles rapides

La caractérisation structurale des mélanges réactionnels par spectroscopie RMN est établie sur un ensemble d'expériences 1D et 2D qui fournissent un grand nombre d'informations utiles à l'élucidation structurale. Les avancées méthodologiques récentes en RMN reposent désormais sur le développement de méthodes expérimentales qui permettent une collecte plus rapide des informations, tout en gardant une sensibilité accrue. Les techniques de RMN multidimensionnelle rapides peuvent s'avérer utiles pour l'acquisition d'expériences RMN 2D, qui durent généralement plusieurs heures, en quelques minutes permettant ainsi l'analyse de composés instables et la caractérisation d'intermédiaires réactionnels dans le cadre d'investigations mécanistiques.

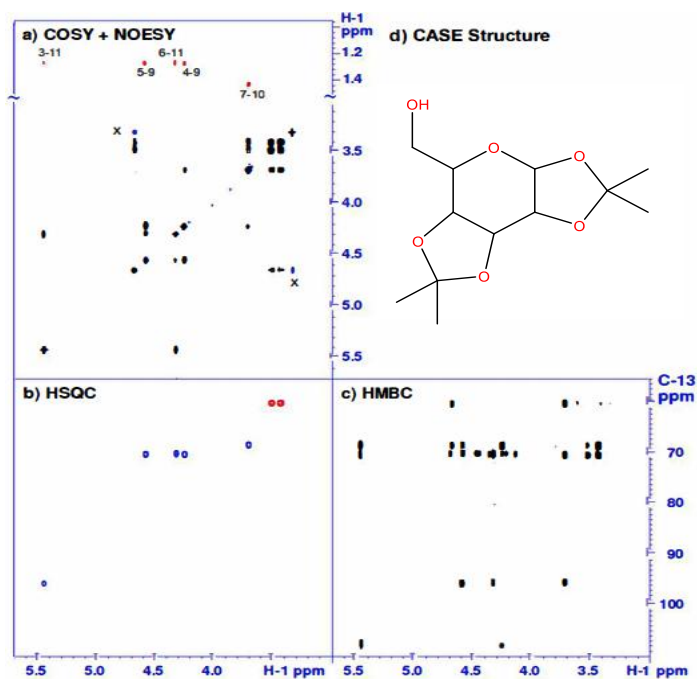
### a. Les expériences NOAH

Afin de garantir une bonne qualité d'une expérience RMN 2D, plusieurs paramètres doivent être optimisés afin de garantir de bonnes sensibilité et résolution, ce qui rend généralement l'acquisition longue. Le délai de relaxation  $d_1$  est généralement la raison principale pour laquelle les expériences RMN 2D durent longtemps. Dans ce contexte, des « superséquences » ont été développées pour combiner plusieurs expériences RMN afin de minimiser l'effet du délai de relaxation et obtenir plusieurs informations structurales en une seule mesure ce qui engendre un gain de temps considérable.

La séquence NOAH « NMR by Ordered Acquisition using  $^1\text{H}$  detection » est une méthode récente, développée en 2017 par Claridge et *al.*<sup>39</sup>. Cette méthode permet l'acquisition de superséquences qui englobent les informations sur les couplages scalaires et dipolaires en une seule mesure. Le principe de cette superséquence est d'enchaîner plusieurs expériences RMN 2D homo- et hétéronucléaires et de les rassembler en une seule expérience avec un seul délai de relaxation  $d_1$  pour toutes les expériences.

Les expériences enchaînées dans une superséquence NOAH sont appelés modules, et le nombre de modules qui composent une superséquence NOAH peut varier de 2 à 5. Concernant l'ordre de passage des modules, l'idée est de commencer par les séquences qui préservent le plus l'aimantation du  $^1\text{H}$ , il faut donc commencer par les expériences hétéronucléaires les moins sensibles mais qui préservent le plus l'aimantation du proton, telle que l'expérience  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC par exemple qui ne consomme que 0.37% de l'aimantation totale du proton suivie par la  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC qui consomme 1.1%. Les séquences homonucléaires passent ensuite, d'où la nécessité de préserver au moins 95% de l'aimantation des protons.

Dans une séquence NOAH, les modules qui la composent sont désignés par une lettre : S pour HSQC, B pour HMBC, Q pour HMQC, C pour COSY, N pour NOESY, etc..<sup>39</sup> (Figure 6).



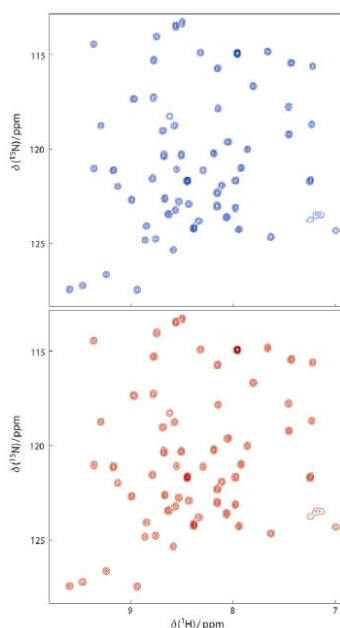
**Figure 6.** Exemple d'une séquence NOAH-4 BSCN (4 expériences enchaînées :  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY) enregistrée en 26 minutes<sup>40</sup>

Les séquences NOAH offrent ainsi un grand nombre de cartes RMN 2D en une durée réduite, cependant, l'inconvénient de cette séquence est que les paramètres d'acquisition (nombre de scans et nombre de points) vont être identiques pour toutes les séquences, ce qui peut avoir une influence sur le rapport signal/bruit de certaines cartes qui n'auront pas forcément la même qualité.

### **b. Les expériences d'échantillonnage non uniforme « NUS »**

Les expériences d'échantillonnage non uniforme ou NUS pour « Non Uniform Sampling » ont été développées à la fin des années 80 avec les travaux de Barna et *al.*<sup>41</sup>. Le principe des expériences NUS est d'acquérir un sous-ensemble de points en échantillonnant le plus de points au début, où le rapport signal/bruit est élevé et beaucoup moins de points vers la fin et le signal obtenu est ensuite reconstruit par les algorithmes de reconstruction adéquats<sup>42</sup>. De nombreux algorithmes de reconstruction ont été proposés dans la littérature<sup>43</sup>. Ces algorithmes se basent sur différentes hypothèses telles que la méthode de l'entropie maximale MEM<sup>42</sup>, la détection compressée CS<sup>44</sup> ou la décomposition multidimensionnelle MDD<sup>45</sup>. Ces méthodes nécessitent notamment des paramètres bien ajustés afin d'avoir un gain de sensibilité significatif. Le modèle mathématique le plus adéquat pour les suivis cinétiques est celui de la détection compressée CS<sup>46</sup>, qui est adapté pour les réactions en cours où il y a plusieurs signaux qui apparaissent et disparaissent.

Le principe de la méthode CS est de considérer que le nombre de points minimal dans un spectre dépend seulement des taches de corrélations présentes dans une carte nD, ce qui permet d'obtenir des spectres avec une sensibilité comparable à celle d'une expérience classique tout en assurant un gain de temps considérable (Figure 7). Cette méthode a été appliquée pour la détermination d'intermédiaires réactionnels grâce à des expériences COSY CS-NUS réalisés avec une durée inférieure à celle de la COSY classique et une résolution semblable<sup>47</sup>. L'inconvénient de la CS-NUS est que l'échantillon doit être assez concentré, de l'ordre de 0.1 M, pour pouvoir observer les signaux.



**Figure 7.** Comparaison entre deux cartes 2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC: NUS avec 30% de points acquis et reconstruction selon la méthode CS (en bleu, 50 mins d'acquisition) et une expérience classique avec acquisition complète (en rouge, 165 mins d'acquisition)<sup>44</sup>

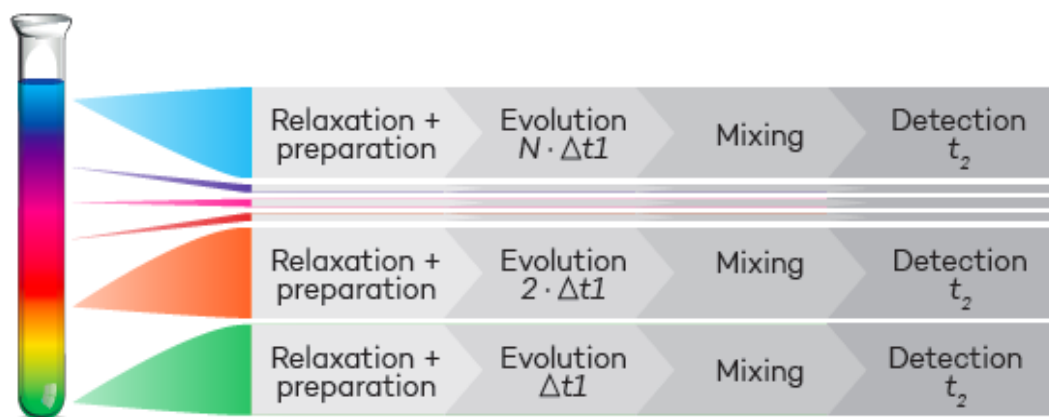
L'avantage de la méthode d'échantillonnage non-uniforme NUS est qu'il s'agit d'une méthode simple à utiliser puisqu'elle est disponible dans quasiment tous les logiciels d'acquisition et toutes les méthodes de reconstruction y sont déjà implémentées, il suffit donc de choisir le pourcentage des points à acquérir et la méthode de reconstruction requise. De plus, le NUS est compatible avec toutes les séquences d'impulsion. Pour conclure, la méthode NUS est une méthode très puissante pour l'acquisition d'expériences nD avec des durées réduites et en préservant la qualité du spectre en termes de sensibilité et de résolution.

### c. Les expériences RMN Ultra rapide (UltraFast)

L'avancée la plus récente dans le cadre de l'acquisition de spectre RMN à durée réduite est la RMN ultrarapide, nommée autrement « UltraFast RMN » ou « UF-RMN ». Cette méthode a été développée en 2002 par Frydman et *al.*<sup>48</sup> et consiste à enregistrer des expériences RMN 2D homo- et hétéronucléaires en un seul scan.

Le principe de l'UltraFast RMN repose sur l'encodage spatial, avec le gradient d'encodage spatial qui remplace l'incrémentation de la période d'évolution  $t_1$ . La période de mélange reste inchangée par rapport aux expériences RMN 2D classiques, et l'information encodée est décodée ensuite par un bloc de détection basée sur l'imagerie spectroscopique écho-planaire « EPSI »<sup>49</sup>. Grâce à la substitution de l'incrémentation par l'encodage spatial, les spins situés sur le plan longitudinal subissent des temps d'évolution différents en fonction de

leur position dans les différents tranches de l'échantillon<sup>50</sup>, et ces différents temps d'évolution sont appliqués simultanément (Figure 8).



**Figure 8.** Représentation du principe d'une expérience 2D UltraFast où chaque fragment du tube RMN subi un temps d'évolution différent<sup>50</sup>

La phase de détection est composée d'une phase de décodage spatial issu de la méthode EPSI, composée par une alternance de gradients de lecture de signes opposés appliqués lors de l'acquisition pour recentrer les spins déphasés différemment par l'encodage spatial en fonction de la tranche de l'échantillon<sup>51</sup>.

Durant cette succession de gradients, l'aimantation continue à évoluer selon les effets des déplacements chimiques, du couplage scalaire, et de la relaxation.

Les informations acquises au cours de cette période sont considérées comme des points du FID final brut. L'alternance des gradients de signes opposés a pour effet, lors de l'application de la transformée de Fourier, l'obtention d'une succession de cartes symétriques ; des cartes normales dues aux gradients positifs et des cartes inversées dues aux gradients négatifs. Ces dernières sont inversées et additionnées aux cartes normales afin d'augmenter le rapport signal/bruit, conduisant ainsi à la carte 2D UF finale.

La spectroscopie UF-RMN est désormais une des méthodes les plus efficaces dans plusieurs domaines tels que la métabolomique<sup>52</sup>, le suivi réactionnel et l'identification d'intermédiaires instables<sup>53</sup>. Néanmoins, cette méthode présente quelques inconvénients, notamment au niveau de la sensibilité et de la largeur spectrale à cause de l'utilisation de gradients de fortes intensités et nécessite une sonde adaptée pour pouvoir appliquer les gradients nécessaires<sup>49</sup>. De plus, cette technique ne peut être appliquée que pour des largeurs spectrales réduites et l'acquisition de plusieurs expériences UF-RMN en variant la fenêtre spectrale est alors nécessaire.

## **D. Etude de la cinétique réactionnelle par spectroscopie RMN**

Les avancées technologiques qu'a connu la spectroscopie RMN durant ces dernières années ont permis d'élargir les domaines de recherche et de s'affranchir de certaines limitations que possède la RMN classique. Parmi ces domaines, l'étude cinétique des réactions de synthèse organique et le suivi réactionnel de la formation des différents intermédiaires et produits par spectroscopie RMN a pris un grand essor dernièrement<sup>54</sup>. Grâce aux nouvelles méthodologies RMN, basées sur la réduction du temps d'acquisition des expériences 1D et 2D, et aux nouveaux instruments couplés au spectromètre RMN, permettant de réduire le temps mort, il est possible d'accéder au début de la réaction et de réaliser un suivi cinétique en temps réel.

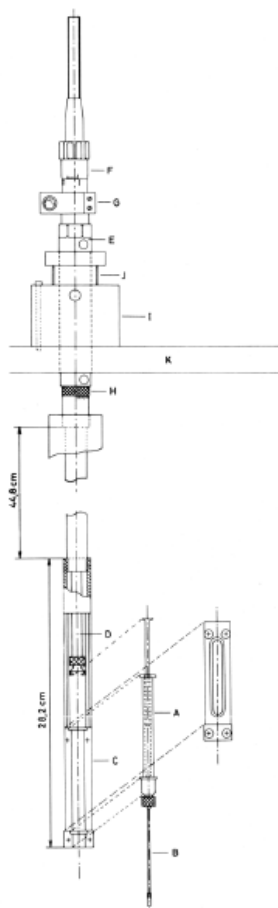
### **1. Instrumentation employée pour le suivi cinétique par RMN**

La difficulté majeure des suivis cinétiques par RMN a toujours été les réactions dont les cinétiques sont rapides et qui passent par des intermédiaires réactionnels à durée de vie réduite. Malheureusement en RMN classique, un temps mort est souvent inévitable lors d'un suivi cinétique. Ce temps mort représente le temps du mélange des réactifs dans le tube, l'insertion du tube RMN dans l'aimant et les réglages nécessaires avant l'acquisition d'un spectre RMN (Lock, shims, accord de la sonde). Durant ce temps, la réaction continuera à avancer avant que l'acquisition ne soit réalisée empêchant ainsi l'analyse des premiers instants de la réaction.

Des instruments ont été proposés dans la littérature pour minimiser ce temps mort et caractériser les intermédiaires instables qui se forment en début de réaction.

#### **a. Injection rapide**

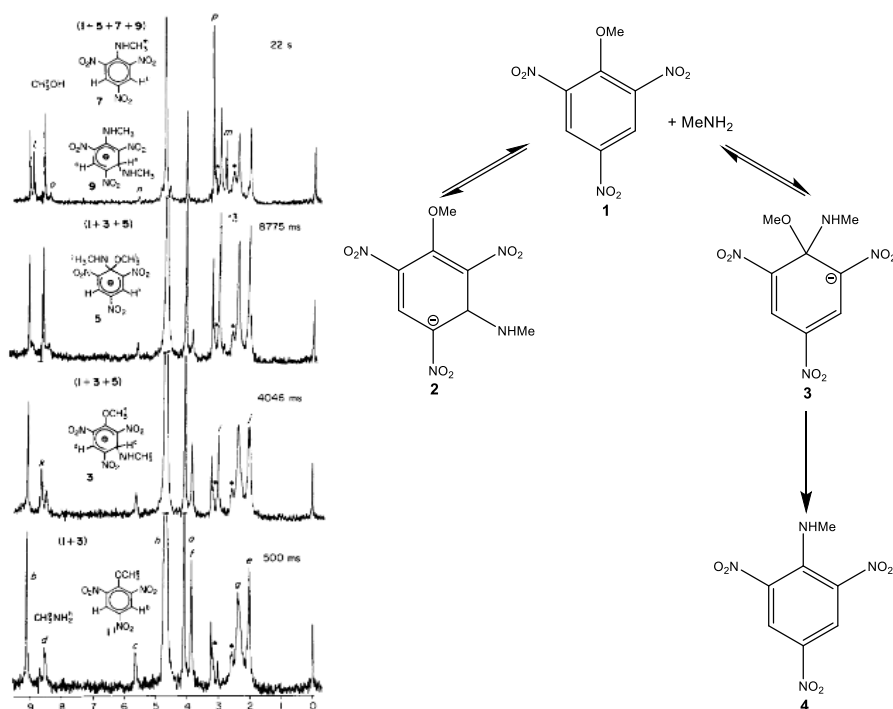
Un des moyens pour parvenir à étudier des réactions rapides est l'approche de l'injection rapide appelée RINMR « Rapid Injection Nuclear Magnetic Resonance », développée par McGarrity en 1981<sup>55</sup>. Il s'agit d'un dispositif simple à installer sur le spectromètre sans la modification de la sonde utilisée. L'assemblage se compose d'une seringue Hamilton fixée à un capillaire d'injection terminé par une pointe perforée. La descente de ce dernier est déclenchée par une soupape de déclenchement et assurée par un piston pneumatique qui, durant son mouvement, active une cellule photoélectrique qui libère un signal déclenchant ainsi l'impulsion et la séquence d'acquisition du spectromètre<sup>56</sup> (Figure 9). Ce dispositif peut également être utilisé à basse température en faisant passer un flux d'argon à travers le tube RMN afin d'éviter la condensation de l'humidité.



**Figure 9.** Montage du dispositif d'injection rapide développé par McGarrity<sup>55</sup>

Le dispositif d'injection rapide a été validé par l'étude de la réaction de la méthylamine sur le trinitroanisole<sup>55</sup> (schéma 2). Il a été démontré que l'intermédiaire **2**, résultant de l'addition 1,3, est formé en premier et au bout de 500 ms. Ce dernier se transforme en son isomère **3**, thermodynamiquement plus stable, qui subit une étape de réaromatisation pour former le produit final **4**.





**Schéma 2.** Mécanisme de la réaction du méthylamine avec le trinitroanisole et spectres 1D  $^1\text{H}$  du suivi réactionnel (DMSO- $d_6$ , 233 K) <sup>55</sup>

Le développement de la RINMR constitue une avancée majeure dans les investigations mécanistiques des réactions par RMN et plusieurs travaux se sont inspirés du dispositif McGarrity afin d'étendre le domaine d'études<sup>57</sup>. Parmi les travaux les plus aboutis, nous pouvons citer les travaux de Reich<sup>58</sup> qui se sont focalisés sur la réactivité de certains organolithiens par RINMR à très basse température (jusqu'à 138 K), cette partie sera développée ultérieurement. Cependant, cette technique a deux inconvénients majeurs, i) le système d'injection risque de créer des perturbations au niveau de l'homogénéité du champ magnétique engendrant un élargissement du signal RMN, ii) des raisons de sensibilité impose une concentration minimale des solutions étudiées de  $10^{-2}$  M.

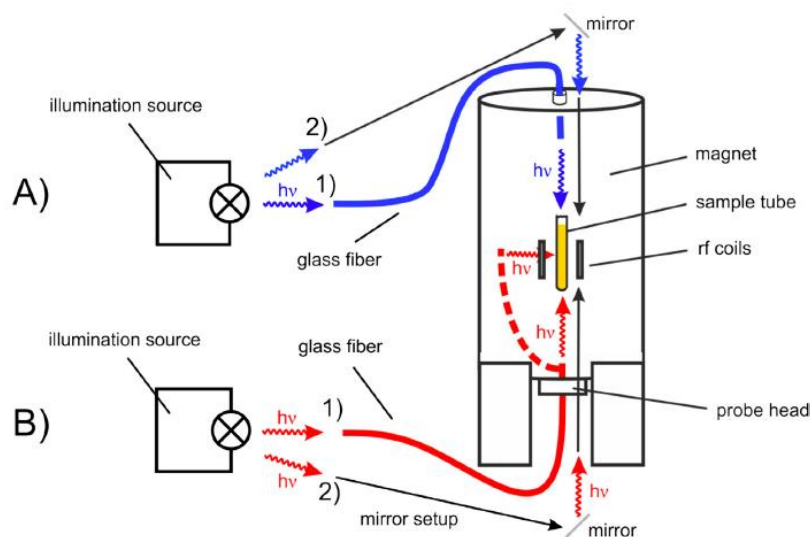
### b. Illumination in-situ

Au cours de la dernière décennie, les applications photochimiques et photocatalytiques sont devenues l'un des principaux domaines de recherche en chimie et ont connu une croissance exponentielle<sup>59</sup>. Cependant, les recherches mécanistiques pour soutenir ces énormes progrès sont encore relativement rares et se heurtent à la difficulté de reproduire les conditions de la réaction durant l'analyse.

Le couplage de la RMN à l'illumination in-situ a vu le jour durant des années 80 et n'a pas arrêté d'évoluer jusqu'à nos jours. Ces montages permettent d'étudier la cinétique des réactions photo-induites en illuminant le tube RMN à l'intérieur de l'aimant et de réaliser un suivi réactionnel en temps réel de la formation des espèces photoactives.

Le premier montage d'illumination in situ a été mis en point par Kaptein et *al.* en 1978<sup>60</sup>. Ce montage consiste à incorporer une fibre laser dans la sonde afin d'illuminer l'échantillon in-situ par le bas ou sur le côté. L'avantage de cette méthode est l'utilisation d'une source lumineuse fixe, ce qui permet la rotation du tube RMN si besoin, et éviter les perturbations au niveau de l'homogénéité du champ magnétique. De plus, la préparation de l'échantillon reste la même que pour les analyses classiques, ce qui est idéal pour les échantillons préparés dans des conditions inertes. Cependant, l'inconvénient majeur de cette méthode est l'obligation de passer par des sondes modifiées. En effet, afin de faire passer la fibre, des trous doivent être percés dans la sonde avec un risque de l'endommager.

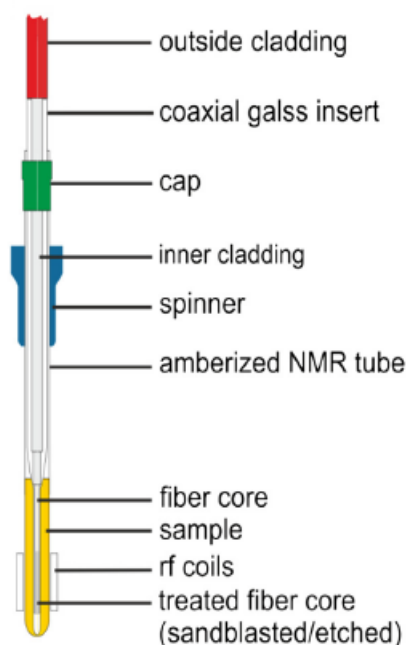
En 2005, un montage permettant l'illumination de l'échantillon par le haut a été envisagée par Kuprov et *al.* pour éviter toute modification de la sonde<sup>61</sup>. Le montage utilise un système miroir/prisme afin de guider la lumière d'une source laser vers l'intérieur de l'aimant et jusqu'à l'échantillon. En revanche, l'illumination par le haut présente un inconvénient au niveau de la densité lumineuse qui doit traverser tout le tube RMN avant d'atteindre la partie de la solution entre les bobines RF et peut donc perdre en efficacité.



**Figure 10.** Différentes approches d'illumination de l'échantillon in-situ par le haut (A) ou par le bas (B)<sup>62</sup>

Une autre approche de l'illumination in-situ est l'illumination à l'intérieur du tube RMN. Cette approche a été rapportée une première fois par Berliner et *al.*<sup>63</sup> qui ont utilisé une fibre optique mise dans un insert afin d'éviter le contact entre la fibre et le contenu de l'échantillon. L'extrémité de la fibre est dénudée afin d'améliorer l'éclairage, cependant, toute la lumière est émise vers le bas du tube et le milieu réactionnel n'est pas totalement irradié.

En 2013, le groupe de Gschwind<sup>64</sup> a mis en place une installation particulièrement polyvalente, simple et peu coûteuse pour l'éclairage des échantillons RMN à l'aide de LEDs comme source lumineuse. Pour obtenir un éclairage maximal et uniforme de l'échantillon, les LEDs sont mises en contact direct avec la fibre optique et la pointe de la fibre optique insérée dans l'échantillon est rendue rugueuse par sablage pour permettre une illumination homogène de la solution. Cette configuration permet l'étude des réactions photocatalysées dans des conditions synthétiques (Figure 11).



**Figure 11.** Schéma du montage d'illumination à l'intérieur du tube RMN<sup>64</sup>

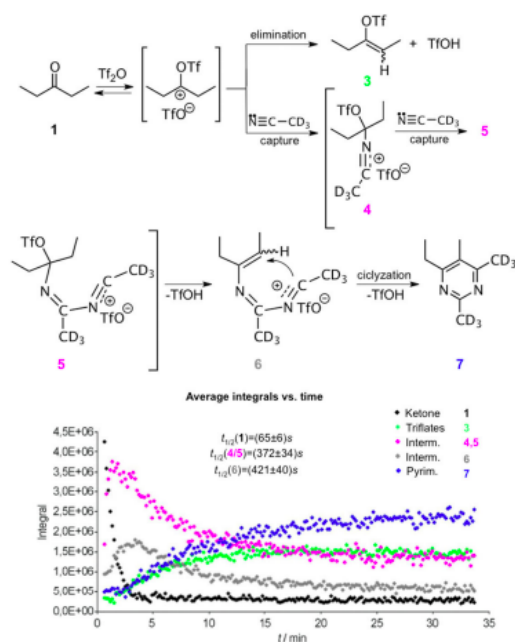
L'avantage de cette méthode est qu'aucune modification au niveau du spectromètre RMN et de la sonde n'est nécessaire et que le montage est simple à utiliser et peut être monté sur n'importe quel spectromètre RMN liquide. Néanmoins, la réduction du volume de l'échantillon peut être un inconvénient au niveau de la conversion de la réaction et peut diminuer la sensibilité dans le cas d'échantillons peu concentrés. De plus, la présence d'une fibre à l'intérieur du tube RMN peut engendrer des perturbations au niveau des shims et élargir ainsi les signaux obtenus.

## 2. Les méthodes d'acquisition appliquées aux suivis réactionnels par RMN

La caractérisation complète des intermédiaires réactionnels dans le cadre d'études cinétiques nécessite souvent le passage par des expériences à plusieurs dimensions. Cependant, le temps d'acquisition d'une expérience augmente exponentiellement en fonction des dimensions ajoutées ; une expérience RMN 2D peut durer plusieurs heures, tandis qu'une expérience 3D peut durer plusieurs jours, voire même plusieurs semaines. Par ailleurs, la plupart des intermédiaires réactionnels ont une durée de vie assez courte de l'ordre de quelques minutes en moyenne. Il faut donc passer par des méthodes d'acquisition spécifiques qui permettent de raccourcir le temps d'expérience afin de garantir une caractérisation complète des intermédiaires instables.

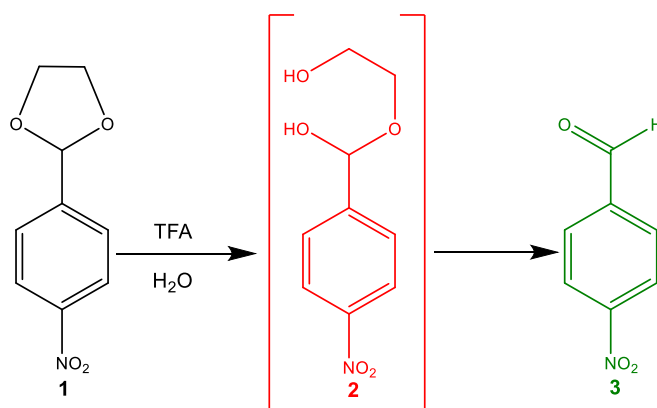
### a. Les expériences 2D UltraFast appliquées aux suivis cinétiques

Les avancées méthodologiques qu'a connu la spectroscopie RMN ont fait de cette technique une des plus puissantes et polyvalentes pour l'élucidation structurale des molécules, notamment les molécules instables qui possèdent une durée de vie très réduite telles que les intermédiaires réactionnels. Depuis la découverte de la RMN ultrarapide en 2002<sup>48</sup>, l'acquisition de spectres RMN 2D en quelques secondes est devenue possible et plusieurs études mécanistiques par UF-RMN ont été rapportées dans la littérature. Les travaux de Herrera et *al.*<sup>65</sup> ont illustré l'efficacité de la RMN ultrarapide à travers l'étude mécanistique d'une réaction de synthèse de pyrimidines par des séquences UF-RMN 2D homonucléaires. Contrairement à la RMN classique, une série d'expériences 2D UF-TOCSY a rendu le suivi cinétique possible, et les intensités des taches de corrélations ont été traduites en courbes cinétiques afin de suivre en temps réel l'évolution de la réaction (Figure 12). Les intermédiaires **4** et **5** ont une durée de vie de 1 minute tandis que l'intermédiaire **6** ne dure que 3 minutes, d'où l'importance de passage par la UF-RMN.



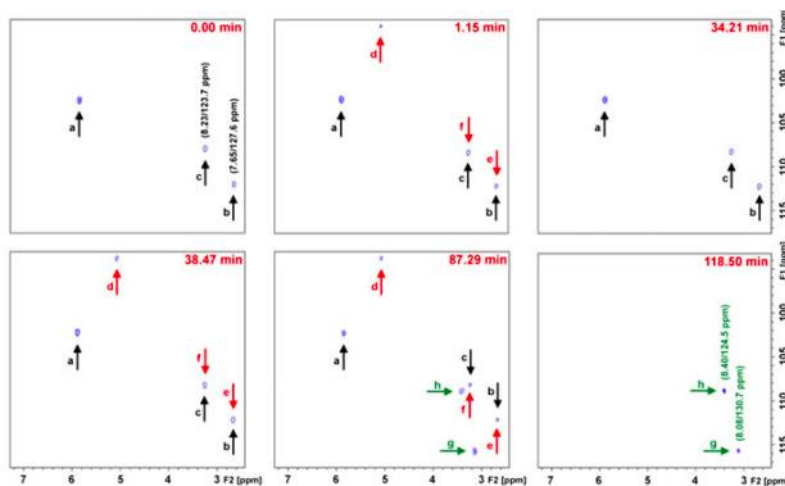
**Figure 12.** Mécanisme de la réaction de synthèse de pyrimidine à partir du pentanone et de l'anhydride triflique et courbes cinétiques de l'évolution des différentes espèces<sup>65</sup>.

Plus récemment, Giraudeau et *al.*<sup>66</sup> ont publié des travaux sur la caractérisation des intermédiaires de l'hydrolyse des acétals formés suite à une réaction de protection des carbonyles (Schéma 3). L'identification des acétals est difficile à cause de leur instabilité et grâce à des expériences <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C UF-HSQC, le suivi cinétique et la caractérisation de ces composés a été possible.



**Schéma 3.** Mécanisme de réaction d'hydrolyse de l'acétal

Le suivi de déroulement de la réaction a été réalisé par l'acquisition continue d'une série d'expériences UF-HSQC enregistrées toutes les 41 secondes. En raison de la faible sensibilité du <sup>13</sup>C, des expériences de 8 scans ont été nécessaires afin d'obtenir une meilleure qualité des spectres (Figure 13).



**Figure 13.** Cartes 2D UF- $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC enregistrées durant le suivi cinétique : les flèches noires représentent le réactif, les flèches rouges, l'intermédiaire et les vertes, le produit final<sup>66</sup>.

L'information la plus intéressante a été l'évolution de l'intermédiaire. En effet, ce dernier présente une évolution instable mais régulière, où l'intensité des corrélations correspondant à l'intermédiaire oscille chaque 4.8 min, ce qui explique probablement les tentatives infructueuses de la RMN classique à identifier ce composé. La durée globale de la réaction est de 118 min, après laquelle il n'y a plus d'avancement de la réaction.

## E. Conclusion

La spectroscopie RMN a connu beaucoup d'innovations ces dernières décennies lui permettant d'analyser des mélanges complexes et des composés instables. Ainsi, le domaine de l'investigation mécanistique des réactions développées en synthèse organique a été particulièrement étudié.

Au niveau instrumental, des outils simples à utiliser et peu coûteux ont été mis en œuvre afin d'assurer une analyse rapide ou les conditions des réactions sont reproduites à l'identique, notamment dans le cas des réactions photo-induites.

L'expansion accrue du potentiel de la spectroscopie RMN ne cesse de continuer à travers des nouvelles séquences d'impulsions et une amélioration des techniques et des accessoires couplés au spectromètre. Ainsi, ces améliorations seront de plus en plus utilisées pour étudier et comprendre en détail les mécanismes de réactions nouvellement découvertes et guider les chimistes vers la compréhension des différents phénomènes influant sur la réaction, permettant l'optimisation des conditions de réaction via une exploration plus rationnelle.

## **Chapitre 2**

---

### **Elucidation structurale et mécanistique de composés organolithiés en solution**

## A. Introduction

### I. RMN du lithium

#### 1. RMN des noyaux métalliques : généralités

De nombreux métaux alcalins et alcalino-terreux possèdent les propriétés magnétiques nécessaires à la mise en œuvre d'une étude par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire. Une grande variété d'applications en découle, telle que l'étude de la solvation d'ions en solution<sup>67</sup>, l'étude de la liaison entre un ion et une macromolécule biologique<sup>68</sup>, la RMN du solide de minéraux<sup>69</sup> ou encore l'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) du sodium<sup>70</sup>.

Le problème majeur rencontré lors de l'étude de ces noyaux par RMN est l'existence d'un moment quadripolaire important. En effet, dans le cas des noyaux de spin  $> \frac{1}{2}$ , la relaxation quadripolaire participe de façon prépondérante à la relaxation totale et conduit à des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  très courts. Or, la largeur de raie est inversement proportionnelle au temps de relaxation  $T_2$  ( $\Delta\nu \propto 1/T_2$ ), il y a donc une augmentation de la largeur de raie pouvant diminuer la lisibilité des spectres en provoquant des recouvrements de signaux.

L'étude de composés organométalliques par RMN multinoyaux peut se heurter à un autre problème. En effet, la plupart des séquences RMN utilisées en chimie structurale se basent sur les corrélations scalaires au sein d'un composé. Ainsi, seuls les composés organométalliques dont la liaison C-M possède une composante covalente peuvent être caractérisés directement par RMN, les espèces purement ioniques ne peuvent être étudiées par le biais de techniques se basant sur le couplage et nécessiteront le recours à des expériences basées sur le couplage dipolaire ou sur la mesure de la diffusion.

#### a. RMN des composés organolithiés

Parmi les noyaux avec des spins  $I > \frac{1}{2}$ , le noyau lithium  ${}^6\text{Li}$  ( $I = 1$ ) possède le moment quadripolaire le plus faible ( $Q = -8 \cdot 10^{-32} \text{ m}^2$ ). Par conséquent, la relaxation quadripolaire est inefficace et les autres mécanismes de relaxation ont une contribution beaucoup plus importante. Ainsi, le temps de relaxation  $T_2$  est assez long et conduit à des signaux fins sur les spectres RMN à une dimension. Par ailleurs, la liaison C-Li est majoritairement ionique, mais la faible composante covalente (environ 10%<sup>71</sup>) permet la mesure de la constante de couplage  ${}^{13}\text{C}$ - ${}^6\text{Li}$ . Pour ces quelques raisons, les systèmes organométalliques en solution les plus étudiés par RMN sont les organolithiens<sup>72</sup>.



En plus des intérêts précédemment cités conduisant à l'obtention de spectres RMN de qualité pour le noyau  ${}^6\text{Li}$ , les spectres  ${}^{13}\text{C}$  donnent également accès à des informations tout à fait pertinentes pour la détermination de l'état d'agrégation d'un composé organolithié. Il s'agit notamment de la constante de couplage  ${}^1J({}^{13}\text{C}, {}^6\text{Li})$  et la multiplicité du signal du carbone porteur de l'atome de lithium.

### b. Constante de couplage scalaire

Un couplage scalaire spin-spin est principalement dû à l'existence d'une liaison covalente entre les deux noyaux correspondants. Du fait que la liaison C-Li comporte une faible composante covalente, l'accès à la mesure de la constante de couplage  ${}^{13}\text{C}-{}^6\text{Li}$  sur les spectres 1D  ${}^{13}\text{C}$  est possible<sup>73</sup>. La valeur de cette constante de couplage renseigne sur l'état d'agrégation du composé grâce à la loi empirique de Bauer, Winchester et Schleyer<sup>74</sup>:

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

Où n est le nombre d'atomes de  ${}^6\text{Li}$  directement liés au  ${}^{13}\text{C}$  à l'échelle de temps de la RMN.

### c. Multiplicité du signal

La multiplicité du signal du carbone en  $\alpha$  du lithium est aussi une indication précieuse pour la détermination de l'état d'agrégation d'un composé. La multiplicité (N) d'un signal carbone en fonction du nombre de noyaux (n) auxquels il est lié est calculée selon cette relation, où l est le nombre quantique de spin (l = 1 dans le cas du  ${}^6\text{Li}$ ) :

$$N = (2nl + 1) \quad \text{(Eq. 2)}$$

La multiplicité et l'intensité des signaux correspondant à un couplage entre un carbone et des noyaux  ${}^6\text{Li}$  sont données dans le tableau suivant (Tableau 1) :

<i>Nombre de noyaux lithium couplés au <math>{}^{13}\text{C}</math></i>	<i>Multiplicité et intensité du signal correspondant</i>
0	1
1	1 1 1
2	1 2 3 2 1
3	1 3 6 7 6 3 1
4	1 4 10 16 19 16 10 4 1

**Tableau 1.** Multiplicité et intensités des signaux carbones en fonction du nombre de noyaux lithium directement liés

L'observation d'un signal triplet, quintuplet ou heptuplet est l'indication que le carbone correspondant est lié à 1, 2 ou 3 noyaux lithium, respectivement.

#### **d. Déplacement chimique**

Les valeurs de déplacement chimique sont toujours déterminées par rapport au signal d'une référence (TMS pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$ ). Ce composé, inerte par rapport aux espèces en solution, est qualifié de référence interne lorsqu'il est introduit dans le tube dans lequel l'analyse RMN est effectuée, ou de référence externe lorsque cette espèce est dans un autre tube, la calibration étant alors effectuée en fonction de la différence de fréquence entre le composé étudié et la référence. Dans le cas du lithium, il ne peut exister de référence interne universelle à cause des nombreux processus d'échange faisant intervenir le cation  $\text{Li}^+$ . De plus, les composés organométalliques sont très sensibles à toutes sortes de fonctions chimiques et, de manière générale, sont extrêmement réactifs, ce qui empêche l'usage d'un standard interne. Les expériences mettant en jeu le noyau lithium ( $^6\text{Li}$  ou  $^7\text{Li}$ ) sont donc, en général, référencés ( $\delta = 0.0$  ppm) à la fréquence calculée du lithium dans le  $\text{LiCl}^{75}$ .

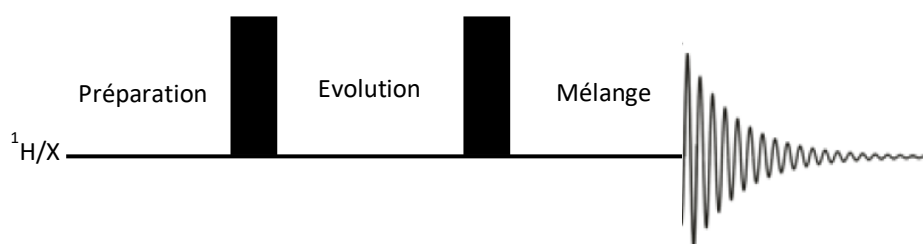
De nombreux paramètres influencent le déplacement chimique des composés organolithiés. Les effets de la concentration de l'échantillon, de la température, de la nature du solvant ou de la viscosité peuvent être du même ordre de grandeur que les effets structuraux. En effet, il a été montré que, à concentration équivalente en  $\text{LiClO}_4$  ou  $\text{LiBr}$ , le solvant pouvait entraîner une variation de déplacement chimique de 6 ppm environ sur un spectre enregistré en  $^7\text{Li}$ , ce qui correspond à environ la moitié de la gamme spectrale du lithium<sup>76</sup>.

Pour ces quelques raisons, les valeurs de déplacement chimique sont rarement prises en compte lors d'une étude structurale et il n'existe pas de table universellement admise. La plupart des études se focalisent sur les écarts de déplacement chimique ( $\delta$ ) entre deux signaux, sur la variation du déplacement chimique après l'ajout d'un réactif ou encore sur les corrélations observées avec d'autres noyaux sur les cartes RMN 2D.

## **2. Séquences RMN utilisées pour la caractérisation des organolithiens**

La caractérisation des composés lithiés commence par une analyse des spectres 1D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^6\text{Li}$  (ou  $^7\text{Li}$ , selon le composé), ce qui peut parfois être assez complexe surtout s'il y a plusieurs espèces en échange ou sous différents états d'agrégation. Dans ces conditions, le recours aux expériences RMN 2D est indispensable. Développés en premier par Ernst<sup>77</sup>, ces expériences se composent de 4 périodes : la préparation, l'évolution, le mélange et la détection. Les expériences 2D présentent une dimension supplémentaire fournie grâce à l'incrémentement d'un délai appelé temps d'évolution (Schéma 4). Pendant ce délai, une relaxation libre des spins aura lieu suivie par l'étape de mélange qui permet de récupérer l'information voulue (couplage scalaire, dipolaire...) par des transferts d'aimantation entre

les spins. L'étape de détection permet à l'aimantation d'évoluer selon le temps  $t_2$  ce qui permettra de récupérer un signal sinusoïdal décroissant appelé FID (Free Induction Decay).



**Schéma 4.** Séquence d'impulsion générale d'une expérience 2D

En plus des informations obtenues sur les spectres 1D et 2D,  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , plusieurs séquences RMN mettant en jeu le noyau  $^6\text{Li}$ , à une ou deux dimensions, homo- ou hétéronucléaires permettent d'élucider sans ambiguïté la structure des organolithiens.

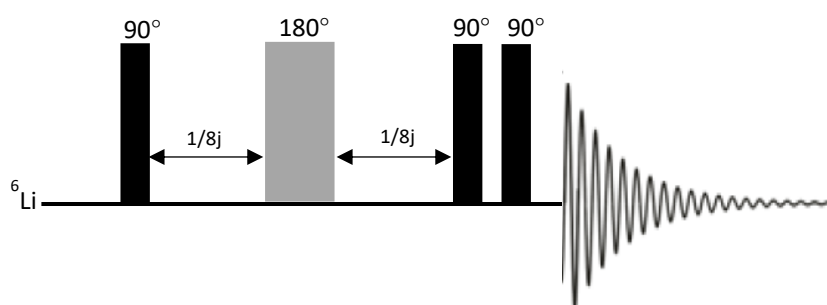
## 2.1 Expériences de corrélations scalaires homonucléaires

### a. Expérience INADEQUATE

La constante de couplage  $^2J(^6\text{Li}, ^6\text{Li})$  est très faible ( $< 0.5$  Hz), et la résolution des spectres 1D  $^6\text{Li}$  est insuffisante pour la mesurer. Seules les méthodes indirectes permettent donc d'y avoir accès. Historiquement, la séquence d'impulsion  $^6\text{Li}$ - $^6\text{Li}$  COSYr<sup>14</sup> (COrrelation SpectroscopY long range) est la première séquence ayant permis de mettre en évidence le couplage scalaire  $^6\text{Li}$ - $^6\text{Li}$  dans les composés organolithiés. L'utilisation de cette séquence dans l'étude de composés organolithiés présente deux restrictions. Tout d'abord deux noyaux lithium appartenant à une même espèce peuvent présenter des valeurs de constante de couplage  $^2J(^6\text{Li}, ^6\text{Li})$  trop faibles pour permettre une détection si les distances Li-X-Li sont trop importantes<sup>78</sup>. De plus, cette expérience n'est pas bien adaptée dans le cas où les signaux des noyaux lithiums ont des déplacements chimiques sensiblement identiques, les taches se confondent alors avec la diagonale.

En 1991, Eppers<sup>79</sup> a mis au point une séquence permettant de contourner ce problème : l'expérience 2D  $^6\text{Li}$ - $^6\text{Li}$  INADEQUATE (Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfert Experiment). Dans cette expérience, où la seconde dimension correspond à des fréquences double quanta, seuls sont observés les signaux correspondant à des noyaux de lithium couplés. Toutefois, cette expérience requiert un temps d'acquisition très long, ce qui n'est pas toujours adapté à l'étude de complexes intermédiaires dont la durée de vie est relativement courte. Dans le cas où l'espèce ne comporte que deux noyaux lithium, l'expérience 1D  $^6\text{Li}$  INADEQUATE (Schéma 5) est une alternative intéressante. En effet, l'observation sur le spectre 1D de deux signaux en antiphase est la preuve d'un couplage

scalaire entre les noyaux correspondants et la mesure de la différence de déplacement chimique entre les deux maxima permet d'avoir accès à la constante de couplage  ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ .



**Schéma 5.** Séquence d'impulsion générale d'une expérience 1D  ${}^6\text{Li}$  INADEQUATE

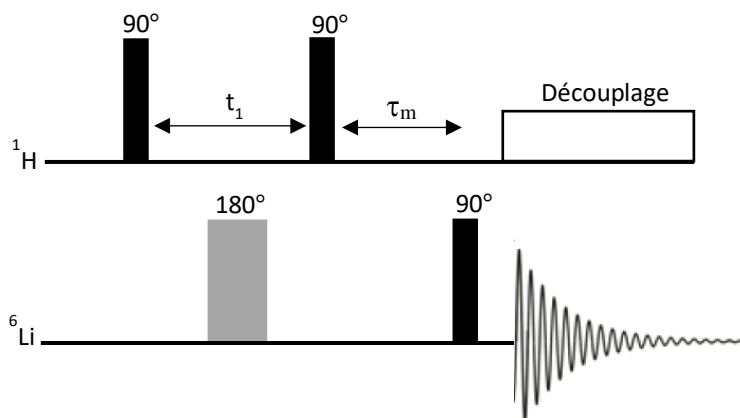
Cependant, dans le cas où la constante de couplage a une valeur trop faible, l'obtention des deux composantes de doublet en antiphase conduit à une annulation du signal sur le spectre. Dans ce cas, une expérience INADEQUATE refocalisée permet d'obtenir des signaux correspondant à un doublet en phase mais sans permettre l'accès à la valeur de la constante  ${}^2J({}^6\text{Li}, {}^6\text{Li})$ .

### b. Expérience de corrélations dipolaires hétéronucléaires : ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$ HOESY

Dans le cas du noyau  ${}^6\text{Li}$ , l'expression de la vitesse de relaxation longitudinale dépend de trois facteurs :  $T_{1\text{DD}}({}^1\text{H}-{}^6\text{Li})$  la contribution dipolaire ( ${}^1\text{H}$ ,  ${}^6\text{Li}$ ),  $T_{1\text{Q}}$  la contribution quadripolaire et  $T_{1\text{DD}}({}^6\text{Li}-{}^7\text{Li})$  la contribution dipolaire intermoléculaire ( ${}^7\text{Li}$ ,  ${}^6\text{Li}$ ) et peut s'exprimer sous cette forme<sup>80</sup>:

$$\mathbf{1/T_1^{\text{total}} = 1/T_{1\text{DD}}({}^1\text{H}-{}^6\text{Li}) + 1/T_{1\text{Q}} + 1/T_{1\text{DD}}({}^6\text{Li}-{}^7\text{Li})} \quad (\text{Eq. 3})$$

L'isotope  ${}^6\text{Li}$  présente une faible sensibilité en RMN, et une faible abondance isotopique. La plupart des études RMN effectuées sur le noyau de  ${}^6\text{Li}$  utilisent donc des molécules enrichies afin de faciliter l'observation des signaux. Dans ces conditions, la composante  $T_{1\text{DD}}({}^6\text{Li}-{}^7\text{Li})$  est négligeable et le mécanisme de relaxation principal de ces molécules est le temps de relaxation  $T_{1\text{DD}}({}^1\text{H}-{}^6\text{Li})$ . Cette propriété du noyau  ${}^6\text{Li}$  fait de lui un bon candidat aux études par Effet Overhauser Hétéronucléaire ( ${}^1\text{H}$ - ${}^6\text{Li}$ ). L'introduction de l'expérience 2D  ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$  HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy) par Bauer<sup>31</sup> a permis de mettre en évidence des proximités spatiales entre lithiums et protons et par la suite de remonter à la structure tridimensionnelle de divers agrégats<sup>81</sup>.



**Schéma 6.** Séquence d'impulsion de l'expérience 2D  ${}^6\text{Li}$ - ${}^1\text{H}$  HOESY

Il est possible d'obtenir des informations sur la distance qui sépare les deux éléments via la distinction des effets HOE directs et indirects, par des études de HOE «build-up»<sup>82</sup>. En effet, dans le cas des petites molécules et de taille intermédiaire, les contributions directes (les interactions entre noyaux) sont prédominantes des faibles temps de mélange  $\tau_m$ , alors que les contributions indirectes apparaissent à des temps de mélange intermédiaires et deviennent progressivement prépondérantes<sup>83</sup>. A partir de la représentation de l'intensité d'une tache de corrélation HOE en fonction du temps de mélange (courbe de HOE «build-up»), il est possible de déterminer le temps de mélange optimal où l'information dipolaire est maximale et le phénomène de diffusion de spin négligeable. Lorsque  $\tau_m$  est optimal, l'intensité de la tache de corrélation dipolaire est proportionnelle à  $1/r^6$ ,  $r$  étant la distance séparant les deux noyaux considérés.

La connaissance d'une distance Li-H, permet ensuite l'accès à toutes les distances proton - lithium dans la molécule selon l'équation suivante<sup>83</sup>:

$$[f(\text{Li-H}^A) / f(\text{Li-H}^X)]^{1/6} = r(\text{Li-H}^X) / r(\text{Li-H}^A) \quad (\text{Eq. 4})$$

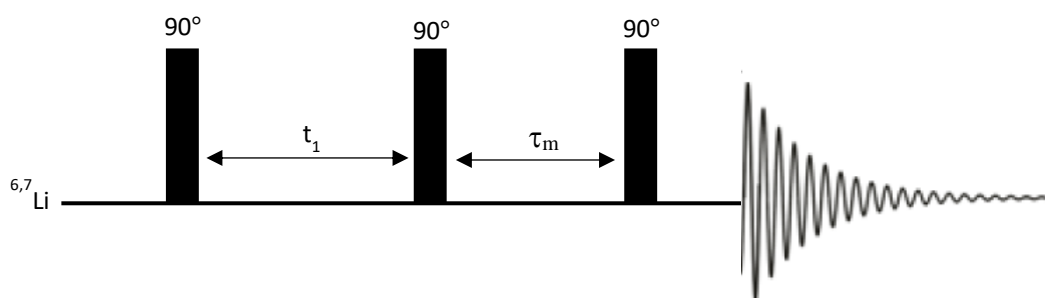
Où  $f$  est l'intensité de la tache HOESY, en fonction du « build-up »,  $H^A$  est un proton dont la distance au lithium est connue,  $H^X$  est le proton dont on veut déterminer la distance au lithium et  $r$  est la distance entre deux noyaux.

Les expériences HOESY « build-up » sont très coûteuses en temps, ce qui est incompatible avec l'étude de composés à faible durée de vie. Dans la plupart des études, les auteurs ne cherchent pas à déterminer précisément les distances Li-H. La présence de taches de corrélation est suffisante pour justifier de la formation d'un agrégat, et ainsi remonter à la structure tridimensionnelle. Ils s'affranchissent alors de la réalisation de la courbe « HOE build-up » et choisissent le temps de mélange moyen pour une intensité maximale mais non quantitative selon l'équation empirique suivante<sup>84</sup>:

$$\tau_m \approx 2 T_1 \quad (\text{Eq. 5})$$

### c. Spectroscopie d'échange

Les études RMN sur les composés organolithiés sont préférentiellement effectuées à très basse température de manière à ralentir les processus d'échanges du lithium inter- et intramoléculaires. Cependant, même à des températures de l'ordre de 190 K ou inférieures, il est toujours possible d'observer de l'échange. Les effets NOE homonucléaires entre deux noyaux lithium sont quasi-négligeables, du fait de la faible contribution de la relaxation dipolaire homonucléaire  ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$ . Ainsi, l'expérience 2D  ${}^6\text{Li}$ - ${}^6\text{Li}$  EXSY (EXchange Spectroscopy) (Schéma 7) s'avère être un très bon moyen pour mettre en évidence les processus d'échange dans les systèmes dynamiques.



**Schéma 7.** Séquence d'impulsion de l'expérience 2D  ${}^6,7\text{Li}$ - ${}^6,7\text{Li}$  EXSY

Cette expérience RMN peut permettre l'accès aux valeurs de constantes d'échange grâce à une analyse quantitative de l'intensité des taches de corrélation obtenues<sup>20</sup> et l'accès aux différents paramètres thermodynamiques du système ( $E_A$ ,  $\Delta G$ ,  $\Delta S$ ,  $\Delta H$ ) afin d'obtenir des informations sur les mécanismes mis en jeu dans la réaction<sup>85</sup>.

Pour faciliter l'identification et la caractérisation structurale des complexes non covalents dans les mélanges complexes, en plus des expériences 1D et 2D  ${}^1\text{H}$ ,  ${}^{13}\text{C}$  et  ${}^6,7\text{Li}$ , il convient également d'explorer les approches alternatives capables de séparer les espèces intermédiaires via leurs propriétés dynamiques basées sur leurs coefficients de diffusion<sup>86</sup> (2D  ${}^1\text{H}$  DOSY,  ${}^6,7\text{Li}$ -DOSY). Ces techniques, qui ont été largement utilisées au sein de notre équipe<sup>87</sup> pour aider à déterminer la structure, l'agrégation et l'état de solvatation d'un grand nombre de complexes organolithiés clés dans diverses synthèses, permettent de différencier les espèces en solution en fonction de leur taille par des mesures du coefficient de diffusion.

### 3. La RMN diffusionnelle : expérience DOSY

Au vu de l'importance de la détermination de l'état d'agrégation des espèces lithiées ou autres en solution pour la compréhension de la réactivité et la cinétique des réactions, la mesure par spectroscopie RMN des coefficients de diffusion a pris une ampleur grandissante depuis son apparition en 1965<sup>88</sup>.

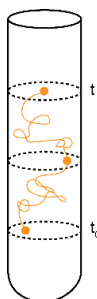
Ce n'est que vers 1988<sup>89,90</sup> que le développement et les applications de la RMN diffusionnelle sont devenus communs et utilisés dans plusieurs domaines, notamment, la caractérisation des organolithiens<sup>87,91</sup>.

L'expérience DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) est une séquence pseudo-2D (la dimension indirecte dans ce cas est l'axe des diffusions) qui permet de séparer les espèces présentes en solution selon leur diffusion. Dans le cas d'analyse de mélanges, c'est l'expérience idéale pour corrélérer les signaux d'une même espèce à sa diffusion.

### a. Principe de la séquence

Pour comprendre la séquence DOSY, il faut d'abord introduire la notion de diffusion :

En solution, les molécules ont généralement une trajectoire aléatoire de translation nommée mouvement brownien<sup>92</sup> (Figure 14), induit par l'énergie thermique du système. Il s'agit d'un mouvement fondamental que subissent toutes les espèces en solution.



**Figure 14.** Mouvement brownien d'une molécule en solution

Ce mouvement est caractérisé par un coefficient d'autodiffusion  $D$ , ce coefficient dépend de plusieurs facteurs comme la taille, la géométrie de la molécule, la température et la viscosité du milieu. En supposant que la molécule soit une sphère non chargée de rayon hydrodynamique  $r_s$ , il est possible de calculer le coefficient de diffusion  $D$  grâce à la relation de Stokes-Einstein<sup>93</sup> qui relie la diffusion aux différents paramètres physicochimiques de la solution:

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta r_s} \quad (\text{Eq. 6})$$

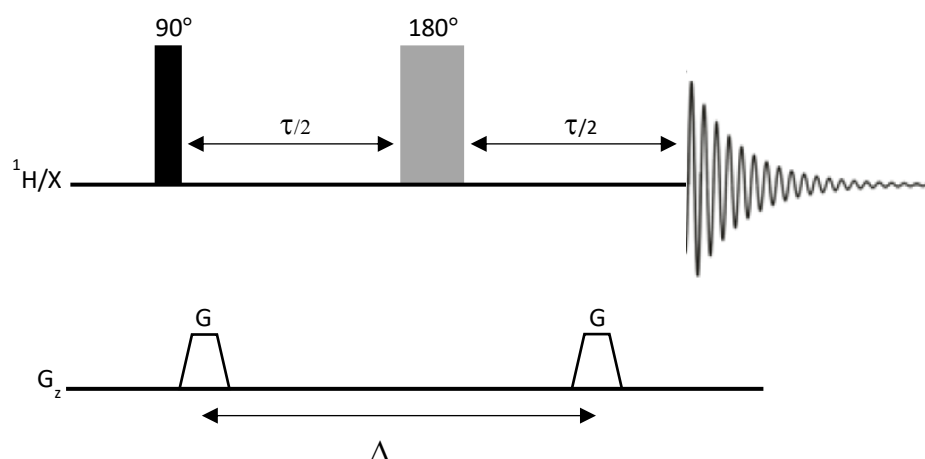
Où  $k_B$  est la constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ ),  $T$  est la température absolue en  $K$ ,  $\eta$  est la viscosité du milieu ( $Pa.s$ ) et  $r_s$  représente le rayon hydrodynamique de la molécule.

Le rayon hydrodynamique  $r_s$  est relié à la masse molaire  $M$  à travers cette équation :

$$r_s = \left( \frac{3 M V}{4 \pi N} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (\text{Eq. 7})$$

Où  $N$  est le nombre d'Avogadro et  $V$  le volume spécifique partiel de la particule.

C'est donc grâce à ces relations qu'il est possible, à travers les coefficients de diffusion relevés par une séquence DOSY, de remonter à la masse molaire. Au niveau de la RMN, il existe plusieurs séquences d'impulsions pour réaliser une expérience DOSY, la plus simple étant celle développée par Stejskal et Tanner<sup>88</sup>.

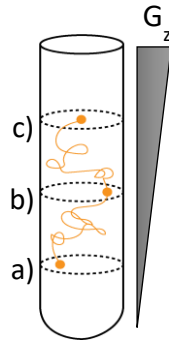


**Schéma 8.** Séquence d'impulsion PFG-SE

La séquence, nommée PFG-SE pour Pulsed Field Gradient Spin Echo, représente un écho de spin avec des gradients de champs pulsés pour l'encodage et le décodage spatial. L'écho de spin est une séquence développée par Hahn<sup>94</sup> dont le but est de refocaliser, grâce à une impulsion 180°, les spins déphasés durant la durée  $\tau/2$  qui suit l'impulsion 90°, ce déphasage est dû à la relaxation spin-spin  $T_2$  et aux inhomogénéités du champ magnétique  $B_0$ . L'intérêt du premier gradient, réalisé au cours du déphasage, est l'encodage spatial de la phase des spins en fonction de leur position. Un deuxième gradient de décodage, réalisé après l'impulsion 180°, aurait pour effet une refocalisation totale des spins s'ils gardaient la même position selon l'axe z du tube.

En réalité, les spins diffusent (Figure 15) durant le délai  $\Delta$  qui sépare les deux gradients et le champ local généré par le deuxième gradient ne sera pas équivalent au premier, entraînant ainsi un déphasage et une atténuation du signal. L'atténuation du signal dépend du délai  $\Delta$  et des paramètres des gradients appliqués.



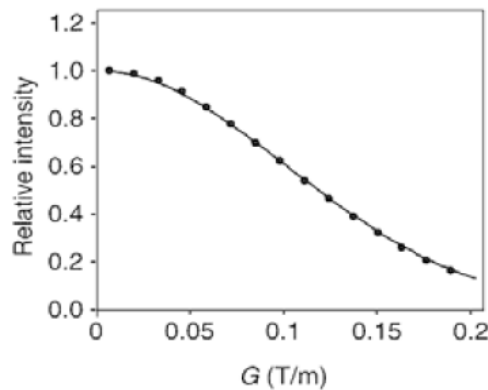


**Figure 15.** Représentation du gradient de champs pulsé appliquée durant la séquence PFG-SE tout au long du tube RMN

Etant donné que les molécules diffusent différemment en fonction de leurs tailles et de leur configurations spatiales, l'atténuation de l'intensité du signal RMN va donc dépendre du coefficient de diffusion de chaque espèce, selon l'équation de Stejskal-Tanner<sup>88</sup> :

$$I = I_0 e^{-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})} \quad (\text{Eq. 8})$$

Où  $I_0$  représente l'intensité maximale du signal en absence de gradient,  $D$  est le coefficient d'autodiffusion,  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique des spins ( $\text{rad} \cdot \text{G}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ),  $g$  la puissance du gradient ( $\text{G} \cdot \text{cm}^{-1}$ ),  $\delta$  la durée d'application du gradient (s) et  $\Delta$  le délai de diffusion. Une séquence DOSY est donc composée d'une série de spectres RMN 1D avec des intensités décroissantes en fonction de l'amplitude du gradient<sup>95</sup> (Figure 16).



**Figure 16.** Courbe d'atténuation du signal  $I$  en fonction de l'intensité du gradient

## b. Méthode de calibration externe

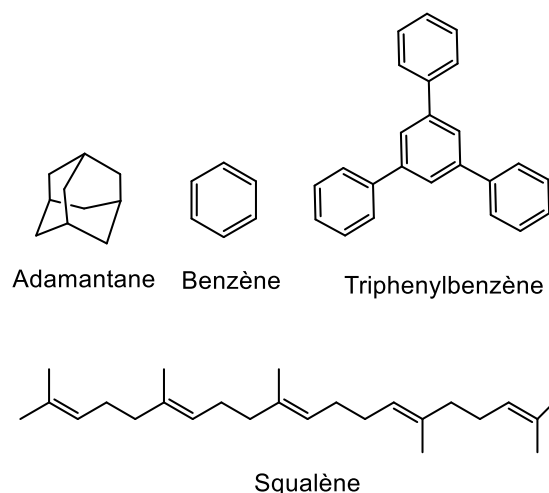
Grâce à l'équation de Stokes-Einstein qui relie le coefficient de diffusion au rayon hydrodynamique, il est possible après traitement d'une expérience DOSY de calculer la masse molaire. Cependant, la diffusion dépend de plusieurs facteurs telles que la concentration, la viscosité, la convection et les courants parasites. Il est donc nécessaire d'utiliser des références pour s'affranchir de ces facteurs. La méthode de calibration interne<sup>96</sup> développée par Williard en 2009 a permis, grâce à l'ajout de références, de déterminer la taille et le poids moléculaire en minimisant l'erreur due aux facteurs externes. Dans le domaine des organolithiens, le groupe de Williard a été le premier à utiliser l'expérience DOSY pour déterminer des états d'aggrégation<sup>97,98</sup>. Williard et al ont constaté que les organolithiens possédaient généralement des densités similaires ( $\rho \sim 1 \text{ g.cm}^{-3}$ ) et une forme sphérique, et sur la base de ces constatations, ils ont émis l'hypothèse que le volume d'un organolithien était proportionnel au poids moléculaire ce qui a permis de relier le coefficient de diffusion  $D$  au poids moléculaire  $M_w$  grâce à l'équation de Johnson<sup>99</sup> :

$$D = K. (M_w)^\alpha \quad (\text{Eq. 9})$$

Où  $K$  et  $\alpha$  sont des paramètres expérimentaux. L'application d'un logarithme décimal sur cette équation permet d'obtenir une relation linéaire :

$$\log D = \log K + \alpha . \log M_w \quad (\text{Eq. 10})$$

Avec l'ajout de références externes dont les masses sont connues, il est donc possible de déterminer la masse molaire des espèces lithiées étudiées par extrapolation de la courbe  $\log D = f(\log M_w)$ , dite courbe de calibration interne. Les références à ajouter doivent respecter les critères suivants : elles doivent être complètement inertes, solubles dans le solvant d'étude à la température d'étude, elles doivent présenter un signal non superposé avec les signaux des espèces à étudier et posséder des masses molaires assez variées incluant les masses des espèces recherchées. Parmi les références les plus utilisées on peut citer l'adamantane (136 g/mol), le benzène (78 g/mol), le squalène (411 g/mol) et le triphénylbenzène (306 g/mol).



**Figure 17.** Exemples de structures des références externes

Cette méthode a été efficace pour la caractérisation de plusieurs agrégats<sup>86,100</sup>. Néanmoins, cette méthode présente quelques inconvénients y compris l'intervalle restreint de masses molaires du fait que la courbe de calibration interne ne comprend que quelques références (entre 3 et 4 généralement), et donc si la masse recherchée est en dehors de l'intervalle des masses des références, les calculs deviennent peu fiables et les marges d'erreurs deviennent très élevés (jusqu'à 30%). De plus, dans certains cas, l'échantillon est très sensible et l'ajout d'une référence risque de l'endommager. Pour éviter ce genre d'inconvénient, Neufeld et Stalke<sup>101</sup> ont mis au point une nouvelle méthode de calibration externe où il n'est pas nécessaire d'ajouter une référence puisque le solvant lui-même peut jouer le rôle de la référence. Sachant que le coefficient de diffusion mesurée à partir de l'expérience DOSY dépend de plusieurs facteurs tels que le gradient, la force du champ, la température et la viscosité, cette méthode va donc se reposer sur une diffusion relative pour éliminer l'effet des facteurs externes :

$$D_{\text{rel}} = \frac{D_x}{D_{\text{ref}}} \quad (\text{Eq. 11})$$

Où  $D_{\text{rel}}$  représente la diffusion relative,  $D_x$  la diffusion de l'espèce obtenue expérimentalement et  $D_{\text{ref}}$  est la diffusion de la référence, souvent celle du solvant.

A partir de cette relation, Neufeld et Stalke ont développé une relation linéaire permettant de normaliser la valeur de coefficient de diffusion trouvée expérimentalement à l'échelle de la courbe de calibration<sup>101</sup> :

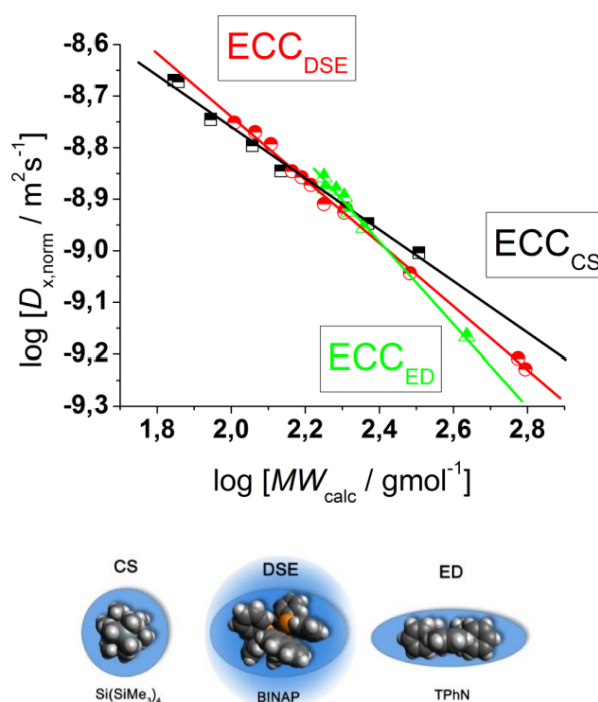
$$\log D_{x,\text{norm}} = \log D_{\text{ref,fixe}} - \log D_{\text{ref}} + \log D_x \quad (\text{Eq. 12})$$

Où  $\log D_{\text{ref, fixe}}$  est la valeur fixe de la référence<sup>101</sup>,  $\log D_{\text{ref}}$  est le logarithme du coefficient de diffusion expérimental de la référence,  $\log D_x$ ; le logarithme du coefficient de diffusion de l'espèce à analyser (x) et  $\log D_{x, \text{norm}}$  est la valeur relative de la diffusion normalisée à la référence.

M <sub>w</sub> (g/mol)	Composé	LogD <sub>ref, fixe</sub>
70	Cyclopentane	-8.6437
79	THF	-8.6335
88	TMS	-8.7018
92	Toluène	-8.6742

**Tableau 2.** Quelques exemples de diffusions fixes de références internes<sup>101</sup>

Comme la méthode de Williard, la méthode de la calibration externe se base sur une droite de calibration, dite externe. Cette courbe ( $\log D = f(\log M_w)$ ) comporte 28 coefficients de diffusion de composés modèles<sup>101</sup> mesurée par les auteurs et présente une légère déviation pour les masses molaires les plus faibles et les plus élevés en fonction de la forme des molécules (Figure 18). Généralement, on considère que les petites molécules telles que les organolithiens diffusent selon le modèle DSE.



**Figure 18.** Courbes de calibration externes de 28 composés réalisées dans le toluène-*d*<sub>8</sub> en fonction des différentes formes : CS (sphère compacte), DSE (sphère dissipée ellipsoïdale) et ED (disque expansé).

Les auteurs ont donc pu, grâce à cette méthode, déterminer l'état d'agrégation de plusieurs composés lithiés avec des pourcentages d'erreurs ne dépassant pas les 15% et de nombreux travaux ont vu le jour depuis, en utilisant la méthode de calibration externe pour l'étude des organolithiens<sup>102,103</sup>.

#### 4. Conclusion

La présentation des expériences RMN effectuée ci-dessus n'est pas exhaustive. D'autres expériences peuvent également aider à la détermination de la structure d'un organolithien ou, du moins à lever des ambiguïtés. On peut, en particulier, citer les expériences de corrélations hétéronucléaires  $^{13}\text{C}$ - $^6\text{Li}$  (HETCOR) ou la mesure de la constante de couplage ( $^{15}\text{N}$ , $^6\text{Li}$ ) sur des molécules doublement marquées  $^6\text{Li}$  /  $^{15}\text{N}$ .

Le choix des expériences RMN dépend également de deux paramètres plus ou moins faciles à maîtriser : d'une part la durée de vie de l'échantillon qui impose généralement un temps global d'étude relativement court (dans notre cas, une semaine au maximum) et d'autre part l'autonomie du système de refroidissement disponible dans nos laboratoires ( $\approx 48$  h) qui obligent à avoir une grande quantité d'échantillon afin de réduire les temps d'acquisition.

## II. Chimie des organolithiens

Les organolithiens sont des composés très utilisés en chimie organique pour leur grande réactivité, que ce soit en tant que bases ou nucléophiles. Leur découverte remonte à 1917 quand Schlenk et Holtz<sup>104</sup> ont décrit le protocole de synthèse de quelques alkyllithiens R-Li (R = Me, Ph, Et). Ce n'est que vers les années 40 que l'intérêt en synthèse des organolithiens fût révélé grâce aux travaux de Wittig<sup>105</sup> à travers le développement de réactions de substitution par le biais d'organolithiens. Jusqu'à ce jour, les composés organolithiés sont utilisés dans plusieurs types de réactions, notamment les réactions de condensation<sup>106</sup>, substitution<sup>107</sup> ou addition<sup>108</sup>.

Le terme organolithiens ne se délimite pas qu'aux alkyllithiens R-Li où le groupe R représente une chaîne alkyle, mais aussi à toute molécule organique possédant du lithium, comme les alcoolates et les énolates de lithium (RO-Li), les amidures de lithium (R<sub>2</sub>N-Li) ou mêmes les organolithiens silylés R<sub>3</sub>SiLi.

### 1. Organolithiens en synthèse

#### a. Les alkyllithiens

La majorité des alkyllithiens sont des produits commerciaux, cependant, dans le cadre de l'étude par RMN des organolithiens, certains alkyllithiens marqués au <sup>6</sup>Li doivent être préparés au laboratoire. Il existe deux méthodes de préparation d'alkyllithiens : soit à partir du lithium sous sa forme métallique, soit par une réaction d'échange halogène-métal<sup>109-111</sup> (Schéma 9).

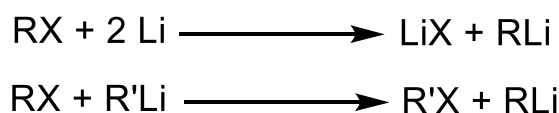


Schéma 9. Réactions de préparation d'alkyllithiens

Les alkyllithiens sont d'excellents nucléophiles, permettant l'addition nucléophile sur des carbonyles ; réaction très importante en chimie organique qui peut se faire sur les aldéhydes et les cétones formant ainsi l'alcool correspondant<sup>112</sup> (Schéma 10).

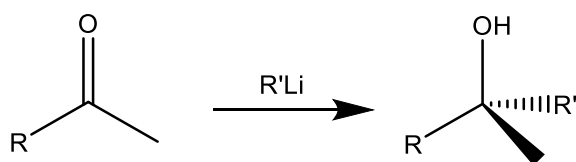
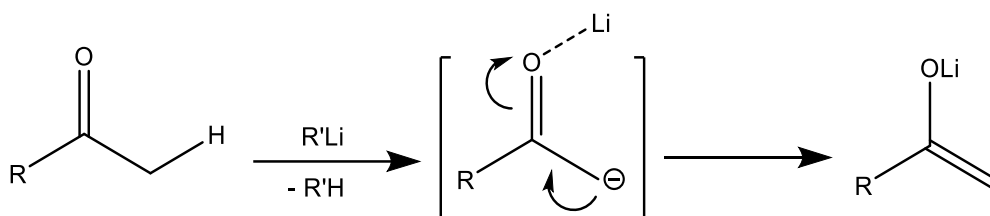


Schéma 10. Réaction d'addition nucléophile sur une cétone

Néanmoins, les travaux de Buhler<sup>113</sup> ont montré que ces réactions dépendaient de la température et qu'il y avait une compétition entre le pouvoir nucléophile et basique des alkyllithiens qui pouvait conduire à la formation des énolates de lithium. Ainsi, en fonction des conditions de réaction, la formation d'alcoolate est toujours privilégiée avec une fraction convertie en énolate de lithium.

### b. Les énolates de lithium

Les énolates de lithium sont des dérivés de cétones, aldéhydes, esters, amides énolisables ou d'acides carboxyliques<sup>114</sup>. Ils constituent des intermédiaires réactionnels dans des réactions énantiosélectives<sup>114,115</sup>, des réactions de substitution<sup>116</sup> ou d'addition<sup>117</sup> qui résultent de la déprotonation du proton en  $\alpha$  d'un carbonyle (Schéma 11).

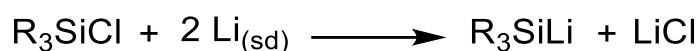


**Schéma 11.** Réaction de formation d'énolates

Au vu de leur importance en synthèse organique, plusieurs études cristallographiques<sup>118,119</sup> ont été entreprises et ont contribué de manière significative à la caractérisation structurale des énolates qui sont souvent sous forme tétramérique ou hexamérique en phase cristalline. En solution, des études récentes par RMN ont permis de montrer que les énolates sont sous formes d'agrégats<sup>120,121</sup> dont la taille est dépendante de la structure de l'énolate, de l'encombrement stérique et des conditions de réactions et que la taille et la structure sont liées à la réactivité de l'énolate.

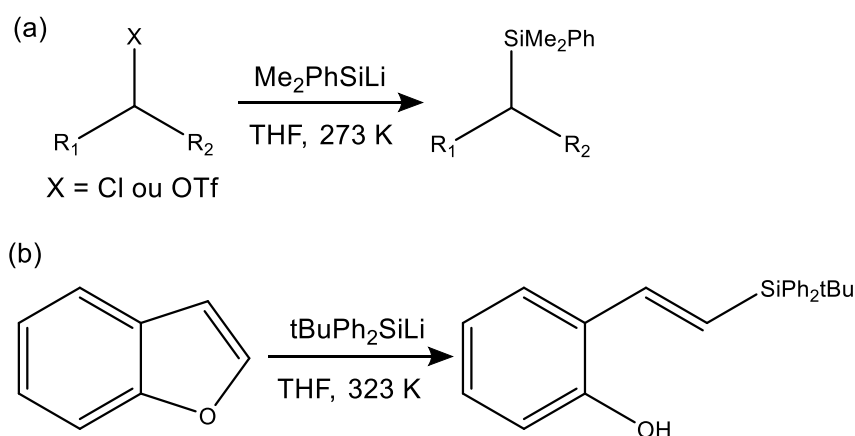
### c. Organolithiens silylés

Les organolithiens silylés sont des composés dérivés de silanes ou d'halogénures de silicium. Ils sont utilisés dans la synthèse de complexes organométalliques et de dendrimères de polysilanes<sup>122</sup>, cependant, ils sont moins connus et étudiés que les alkyllithiens à cause de leur réactivité très élevée et la difficulté de leur préparation. La méthode la plus simple pour la préparation des organolithiens silylés est la réaction d'échange lithium-halogène en faisant réagir des chlorosilanes avec du lithium solide (Schéma 12).



**Schéma 12.** Réaction de formation de silyllithium

La grande réactivité des composés silylés en fait des réactifs de choix dans des réactions de substitution (Schéma 13a)<sup>123</sup>, ainsi que des réactions d'ouverture de cycles aromatiques (Schéma 13b)<sup>124</sup>.



**Schéma 13.** Réactions de substitution nucléophile (a) et d'ouverture du benzofurane (b) à l'aide d'organolithiens silylés ( $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$  et  $\text{tBuPh}_2\text{SiLi}$ )

Des études de la structure des organolithiens silylés par cristallographie<sup>125</sup> et spectroscopie RMN en solution<sup>126</sup> ont permis la caractérisation structurale de quelques espèces telle que le tris(triméthylsilyl)silyllithium qui se présente à l'état cristallin sous forme trigonale. L'analyse par RMN à l'état liquide de ce composé a permis de mettre en évidence le couplage scalaire  $^{29}\text{Si-}^7\text{Li}$ , ce qui confirme que la liaison Si-Li possède un caractère covalent non négligeable.

Cependant, malgré l'intérêt des organolithiens silylés en synthèse organique<sup>127</sup>, il existe encore peu d'études structurales par RMN et de nombreuses questions subsistent concernant la relation de la structure en solution et la grande réactivité de ces composés.

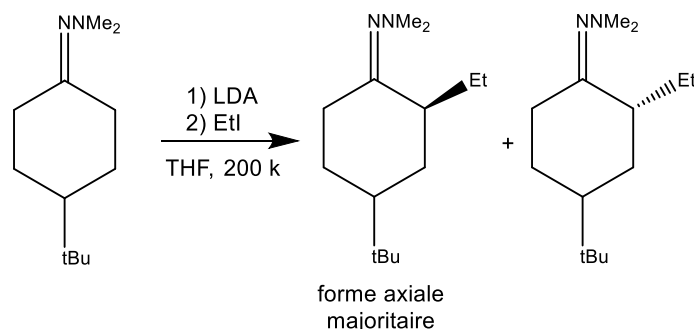
## 2. Apport de la RMN dans les études mécanistiques des organolithiens

En synthèse organique, la compréhension des mécanismes impliqués dans la formation des produits d'une réaction est primordiale. En effet, avoir une idée claire sur la réactivité des substrats et les intermédiaires formés qui aboutiront aux produits et sous-produits doit permettre l'optimisation des conditions réactionnelles.

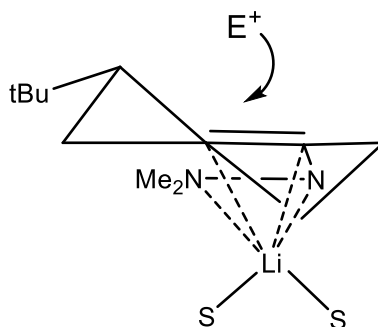
Dans ce contexte, la spectroscopie RMN est un outil de choix pour réaliser des investigations mécanistiques dans les conditions de la réaction et pour identifier des intermédiaires réactionnels. Les avancées méthodologiques et instrumentaux qu'a connus la RMN au cours des dernières années permettent de nos jours de s'affranchir des limitations que peut avoir la RMN classique dans l'identification des intermédiaires à courte durée de vie et de faciliter grandement le suivi du déroulement dans le temps de la réaction.



L'investigation mécanistique des réactions impliquant des organolithiens ont vu le jour en 1985 grâce aux travaux de Collum<sup>128</sup> sur la stéréosélectivité de la réaction d'alkylation d'hydrazone. Par le biais d'une investigation cinétique et une caractérisation de l'état d'agrégation de l'intermédiaire formé (Schéma 14), ces travaux ont montré que la stéréosélectivité de la réaction n'était pas due à l'état d'agrégation monomère doublement solvaté de l'intermédiaire formé après l'ajout de la LDA, mais plutôt à sa configuration spatiale qui engendre l'alkylation stéréosélective par l'électrophile  $E^+$  (Figure 19).

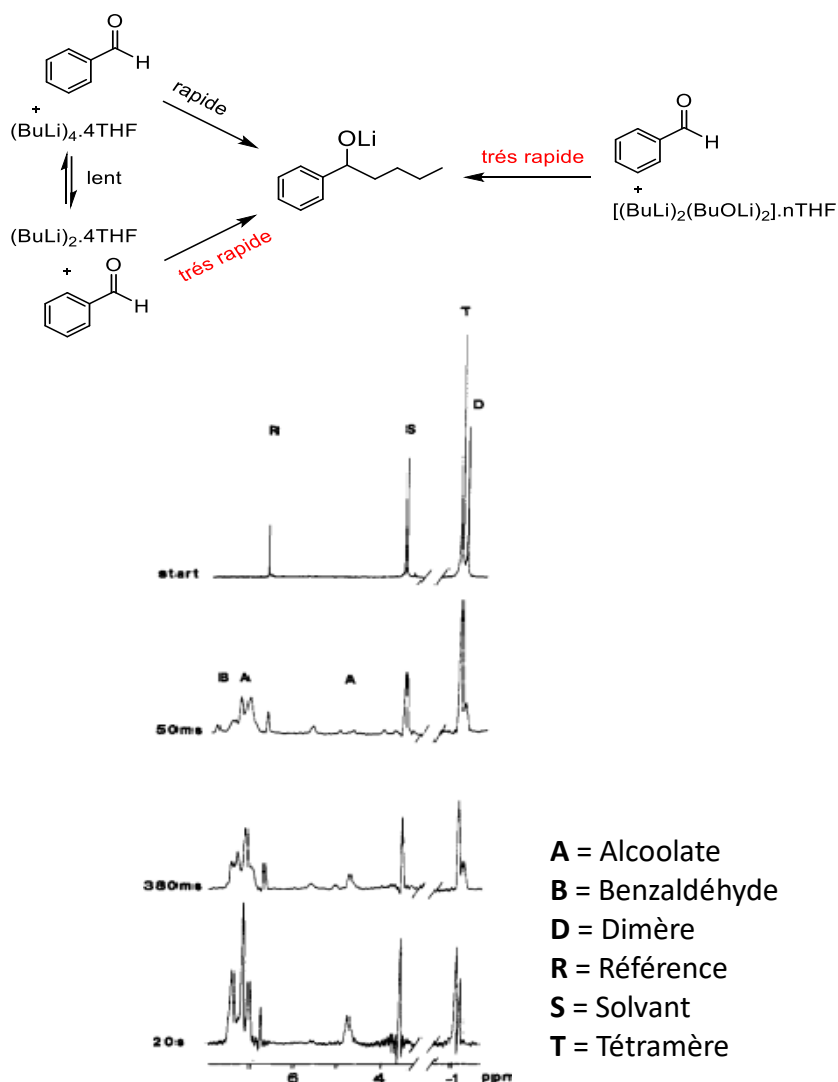


**Schéma 14.** Réaction d'alkylation du 4-*tert*-butylcyclohexanone N,N-diméthylhydrazone



**Figure 19.** Structure de l'intermédiaire lithié

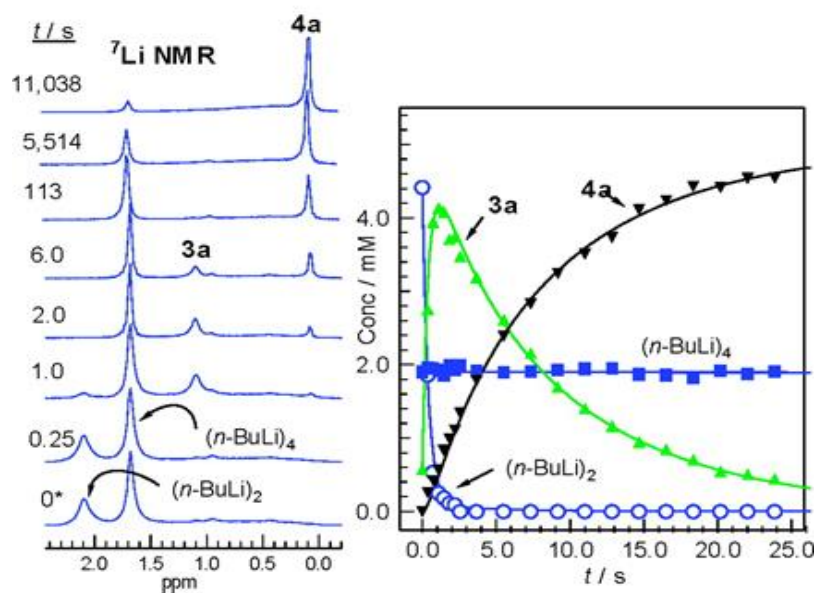
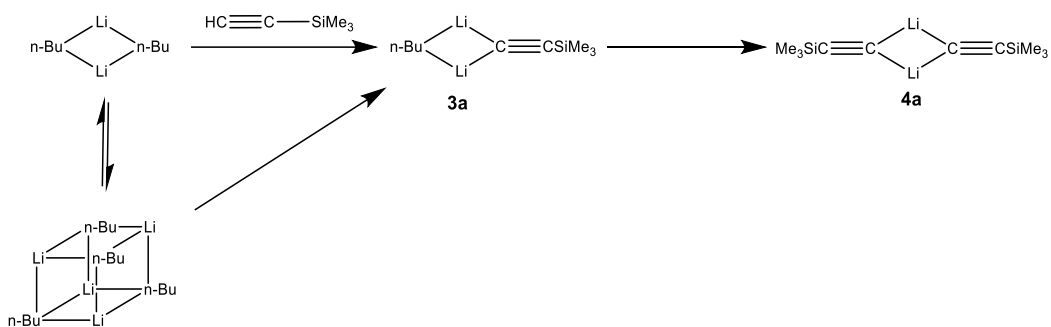
Les organolithiens sont connus pour leur grande sensibilité et leur réactivité élevée et de ce fait, le suivi cinétique de ces composés par la RMN classique est très difficile et le recours à des technologies couplées à la RMN est indispensable. La méthode d'injection rapide nommée RINMR pour « Rapid Injection Nuclear Magnetic Resonance » a été développée par McGarrity en 1981<sup>55</sup> qui l'a appliquée à l'étude de l'addition nucléophile du *n*-butyllithium sur des substrats variables (benzaldéhyde et cyclopentadiène) et lui a permis d'identifier le mécanisme de la réaction qui se base sur l'échange rapide entre la forme dimère et tétramère du *n*-BuLi<sup>129</sup>, le dimère (*n*-BuLi)<sub>2</sub> réagit rapidement avec l'aldéhyde pour former l'intermédiaire lithié issu de l'addition<sup>110</sup>.



**Schéma 15.** Mécanisme de la réaction d'addition de *n*-BuLi sur le benzaldéhyde et spectres 1D  $^1\text{H}$  du suivi cinétique<sup>110</sup>

L'intérêt de cette méthode est l'analyse des intermédiaires instables dont le temps de demi-vie ne dépasse pas 100 ms et à des concentrations supérieures à  $10^{-2}$  M. Il s'agit également d'une méthode simple puisqu'elle ne nécessite pas l'utilisation d'une sonde spéciale ou des modifications au sein du spectromètre.

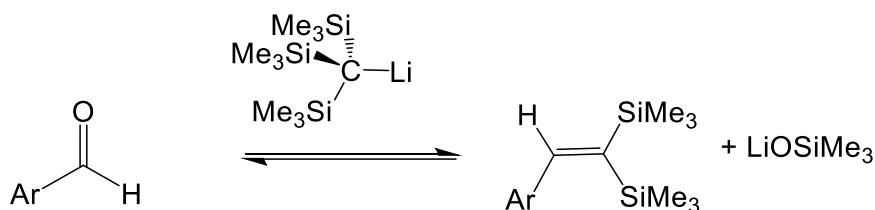
Dans les années 2000, Reich s'intéressa également à la RINMR et a rapporté plusieurs études sur l'application de cette méthode aux investigations mécanistiques. Une de ces études porte sur la réactivité des deux formes du *n*-BuLi, dimère et tétramère, avec le (triméthylsilyl)acétylène<sup>130</sup> qui forment un dimère mixte en tant qu'intermédiaire **3a**, ce dernier se décompose en moins de 5 secondes pour former le produit final sous forme d'homodimère **4a** (Schéma 16).



**Schéma 16.** Mécanisme et suivi cinétique de la réaction du *n*-BuLi avec le (triméthylsilyl)acétylène<sup>130</sup>

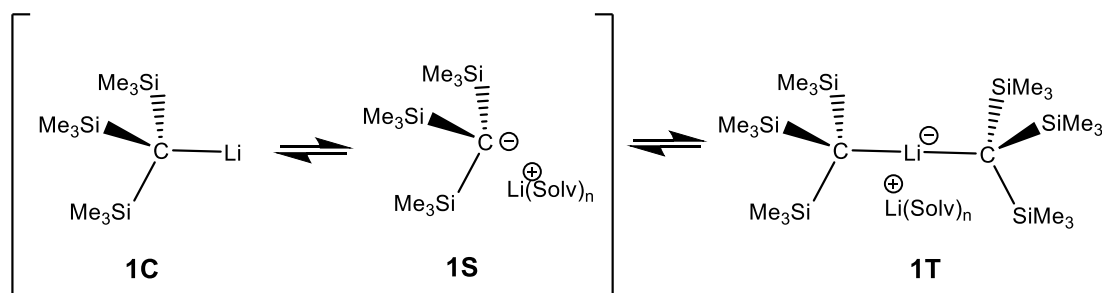
Le couplage de l'injection rapide et de la RMN a permis un suivi complet et en temps réel de l'évolution des différentes espèces. Reich a ainsi mis en évidence l'importance du couplage de l'injection rapide et de la RMN pour les investigations mécanistiques. En effet, en réalisant un suivi cinétique dans les conditions classiques (préparation de l'échantillon en dehors du spectromètre), le passage par un temps-mort est inévitable. Ce temps comporte l'insertion du tube RMN dans le spectromètre et la réalisation des réglages nécessaires avant l'acquisition (lock, shims, accord de sonde). La RINMR a permis de s'affranchir de ce temps-mort et de réaliser les premières acquisitions juste après l'injection des réactifs.

Depuis ces travaux, la RINMR a permis l'élucidation structurale et mécanistique d'un grand nombre de réactions impliquant des organolithiens<sup>57</sup>. Parmi ces réactions étudiées, nous pouvons citer la réaction d'addition du tris(triméthylsilyl)méthyllithium sur des aldéhydes variés étudiée par Reich<sup>131</sup>.



**Schéma 17.** Réaction du tris(triméthylsilyl)méthyllithium avec des aldéhydes<sup>131</sup>

Dans le THF et à basse température, le tris(triméthylsilyl)méthyllithium existe sous trois formes en échange lent : la forme monomérique **1C**, la paire d'ions **1S** et la forme dimère **1T** (Schéma 18).



**Schéma 18.** Équilibre des trois formes du tris(triméthylsilyl)méthyllithium<sup>131</sup>

Un suivi cinétique a été réalisé dans les conditions classiques, en présence d'aldéhyde dans le THF, mais aucun intermédiaire n'a été observé à cause du temps de demi-vie trop court. L'ajout de HMPA a pour rôle de convertir la forme dimère **1T** et le monomère **1C** en paire d'ions **1S** solvaté par le HMPA et de ralentir la réaction de l'aldéhyde avec **1S** permettant ainsi de l'observer par des méthodes de RMN classiques. La RINMR a permis cependant d'identifier l'intermédiaire à courte durée de vie dans le THF sans avoir recours au HMPA pour ralentir la réaction. Un suivi cinétique a été réalisé en présence de HMPA afin d'illustrer la conversion de **1T** en **1S** et son évolution en fonction de l'ajout de l'aldéhyde (Figure 20).

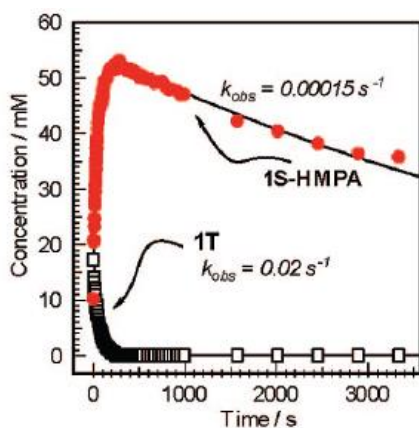


Figure 20. Courbes cinétiques de la conversion de **1T** en **1S**<sup>131</sup>

Le tris(triméthylsilyl)méthyllithium sous sa forme paire d'ions **1S** va réagir avec l'aldéhyde pour former l'intermédiaire stable **Int-HMPA**. La même structure de l'intermédiaire solvate par le THF **Int-THF** est observée grâce à la RINMR. Cependant, cet intermédiaire est beaucoup moins stable que **Int-HMPA** et possède un temps de demi-vie très court. Cette étude a mis en évidence l'efficacité de la RINMR sur l'identification des intermédiaires instables et l'importance de la solvatation sur la réactivité (Schéma 19).

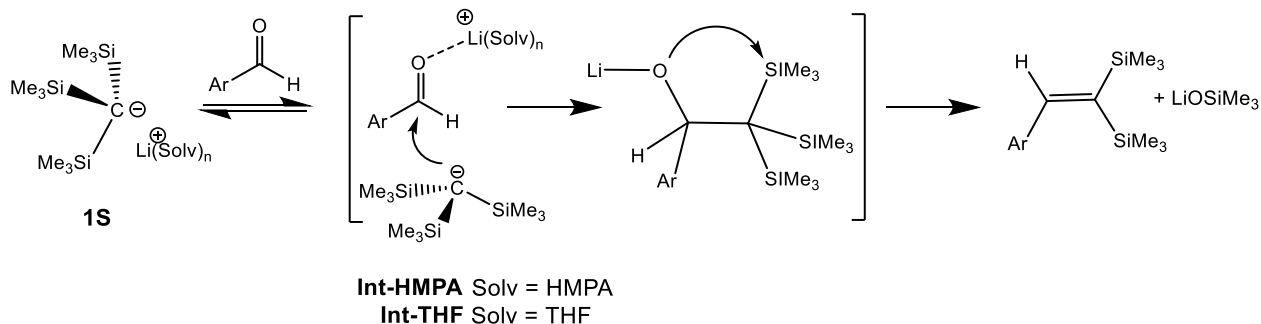


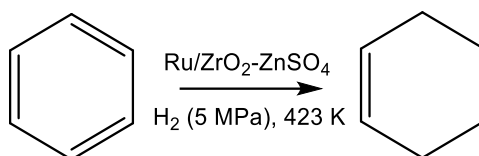
Schéma 19. Mécanisme réactionnel de l'addition du tris(triméthylsilyl)méthyllithium sur un aldéhyde

## B. Etude mécanistique de la réaction de désaromatisation du dinitronaphtalène en présence de diénolate lithié

### 1. Contexte du travail

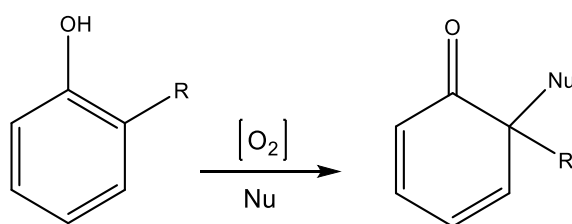
La désaromatisation est une stratégie intéressante en chimie organique puisqu'elle permet l'accès à une large gamme de molécules fonctionnalisées à partir de molécules aromatiques<sup>132</sup>, cependant, elle a été peu développée pendant longtemps du fait qu'il s'agit de réactions difficiles à réaliser et qui nécessitent des conditions de température et de pression élevées et des substrats très réactifs.

Durant ces dernières années, plusieurs types de réactions de désaromatisation ont été développés, parmi lesquelles nous pouvons citer les réactions de réduction sélective de cycles aromatiques, sous pression élevée et en utilisant un catalyseur au Ruthénium<sup>133</sup>.



**Schéma 20.** Réaction d'hydrogénation partielle du benzène

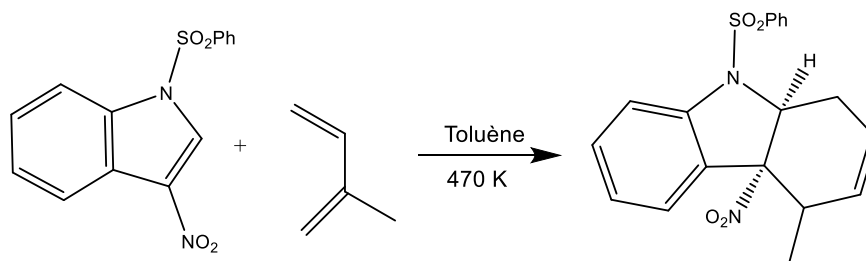
Une des méthodes innovantes de désaromatisation est l'oxydation des phénols<sup>134</sup>, qui représente une classe très développée en chimie organique puisqu'elle est utilisée en synthèse de produits naturels et de composés complexes sans avoir recours à des catalyseurs coûteux ou des pressions très élevées.



**Schéma 21.** Réaction d'oxydation du phénol

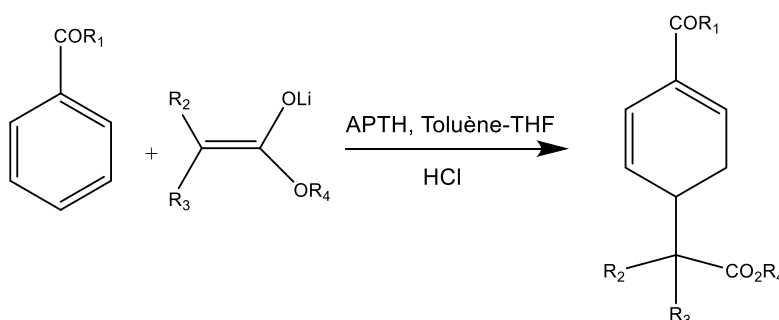
Certaines réactions de désaromatisation peuvent passer par un processus de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder entre un diène et un diénophile aromatique. Généralement, ces réactions impliquent des diénophiles électroappauvris afin que la réaction puisse avoir lieu<sup>135</sup>. Les premiers travaux dans le domaine ont été publiés en 1988 et ont montré la faisabilité de ces réactions sur des furanes et des indoles<sup>136</sup>.

Cependant, en l'absence de diènes activés, la réaction nécessite une très haute température ou pression, comme le montre les travaux de Gribble et *al.*<sup>137</sup> (Schéma 22).



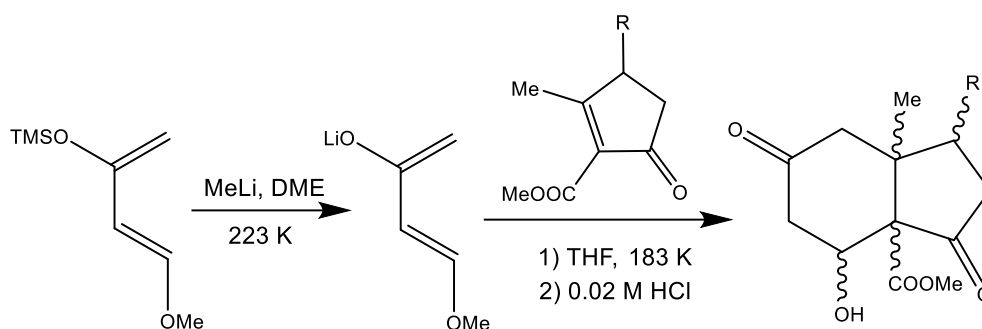
**Schéma 22.** Réaction de cycloaddition d'un cycle indolique

Pour réaliser la réaction dans des conditions standards, le système aromatique doit contenir des substituants électroattracteurs activants tels que les carbonyles, esters, groupes nitro, nitriles ou autres. D'autre part, le nucléophile utilisé doit être également activé afin que la réaction d'addition puisse avoir lieu. Dans ce contexte, les organolithiens sont connus pour être des espèces nucléophiles très réactives qui ont déjà été utilisés dans des réactions de désaromatisation. A titre d'exemple, les énolates de lithium sont utilisés dans des réactions d'addition 1,6 sur des cycles aromatiques carbonylés<sup>138</sup> (Schéma 23)



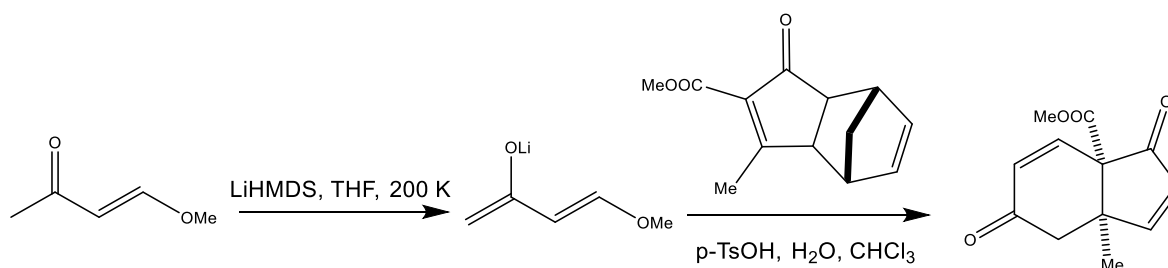
**Schéma 23.** Réaction de cycloaddition d'un cycle aromatique carbonylé par un énolate lithié

Le diénolate lithié dérivé du diène de Danishefsky peut également être utilisé dans les réactions de désaromatisation par cycloaddition. Le diène de Danishefsky est un double éther d'énol, ce qui lui confère des propriétés intéressante en synthèse organique, notamment l'introduction de nouvelles fonctionnalités à des molécules naturelles<sup>139</sup>. Cependant, dans le cas de diénophiles peu réactifs, l'activation du diène de Danishefsky est nécessaire. L'activation thermique ou par des hautes pressions a été envisagée<sup>140</sup> mais des méthodes plus simples ont été utilisées pour activer le diène en le transformant en diénolate lithié par action du méthyllithium dans le 1,2-Diméthoxyethane (DME) à basse température<sup>141</sup> (Schéma 24).



**Schéma 24.** Réaction de cycloaddition de Diels-Alder

Plus récemment, Snyder<sup>142</sup> a décrit une nouvelle méthode impliquant l'utilisation d'un dérivé du diène de Danishefsky ; la méthoxybuténone, comme précurseur du diénolate lithié. L'intérêt d'utiliser la méthoxybuténone est son faible coût comparé à celui du diène de Danishefsky. Ce diénolate a été testé dans une réaction qui combine une cycloaddition [4+2] suivie d'une rétro Diels-Alder permettant la synthèse d'une cétone d'Hajos-Parrish ; une molécule d'origine naturelle (Schéma 25).



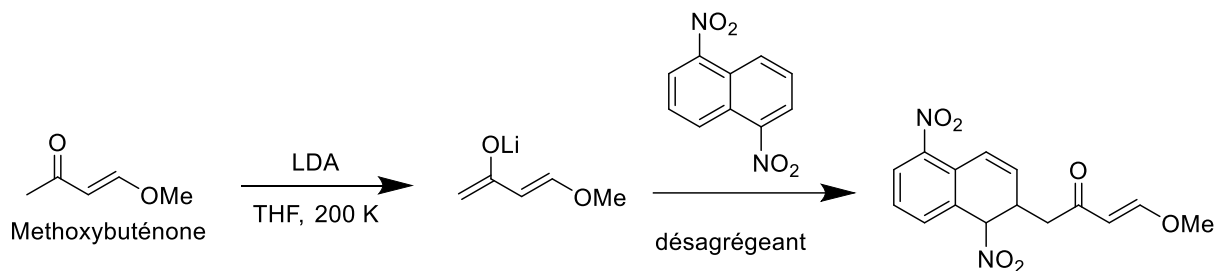
**Schéma 25.** Réaction de synthèse de cétone d'Hajos-Parrish à l'aide de diénolate lithié

Dans ce contexte, l'équipe du Pr. I. Chataigner au laboratoire COBRA a beaucoup travaillé sur les réactions de désaromatisation<sup>143-145</sup>. En particulier dans le cadre des travaux de thèse du Dr. K. Pastraud, l'équipe a développé des méthodes de désaromatisation de cycles aromatiques électroappauvris par addition nucléophile d'énolates<sup>145</sup>. Un des diénoophiles utilisés est le 1,5-dinitronaphtalène; un composé polycyclique qui possède deux groupes nitro électroattracteurs qui lui confèrent un caractère électroappauvri. Cependant, en raison de sa forte aromaticité, la réaction de désaromatisation n'a pas fonctionné même avec un diène aussi réactif qu'un diénolate lithié.

Pour activer la réaction, il faut agir sur la réactivité du diénolate. Dans le cas des diénolates lithiés, la formation d'agrégats a été mise en évidence dans la littérature<sup>146,147</sup>. Le diénolate lithié issu de la méthoxybuténone peut donc s'organiser en solution sous la forme d'agrégats de tailles et de structures variables ce qui pourrait impacter fortement sa réactivité. Si la taille de l'agrégat est importante, l'ajout d'un désagrégant a été envisagé pour permettre d'obtenir des agrégats de plus petites tailles potentiellement plus réactifs.



Le protocole présenté dans le schéma 26 a été mis en place. La LDA possède des propriétés basiques qui dominent sur son pouvoir nucléophile et est classiquement utilisée dans des réactions d'additions nucléophiles pour générer des énolates lithiés<sup>148</sup>, d'où son utilisation pour transformer la méthoxybuténone en diénolate lithié. L'optimisation de la réaction a été réalisée en variant le désagrégant et en déterminant la conversion du 1,5-dinitronaphtalène par analyse RMN <sup>1</sup>H du brut de la réaction après hydrolyse<sup>145</sup> (Tableau 3).



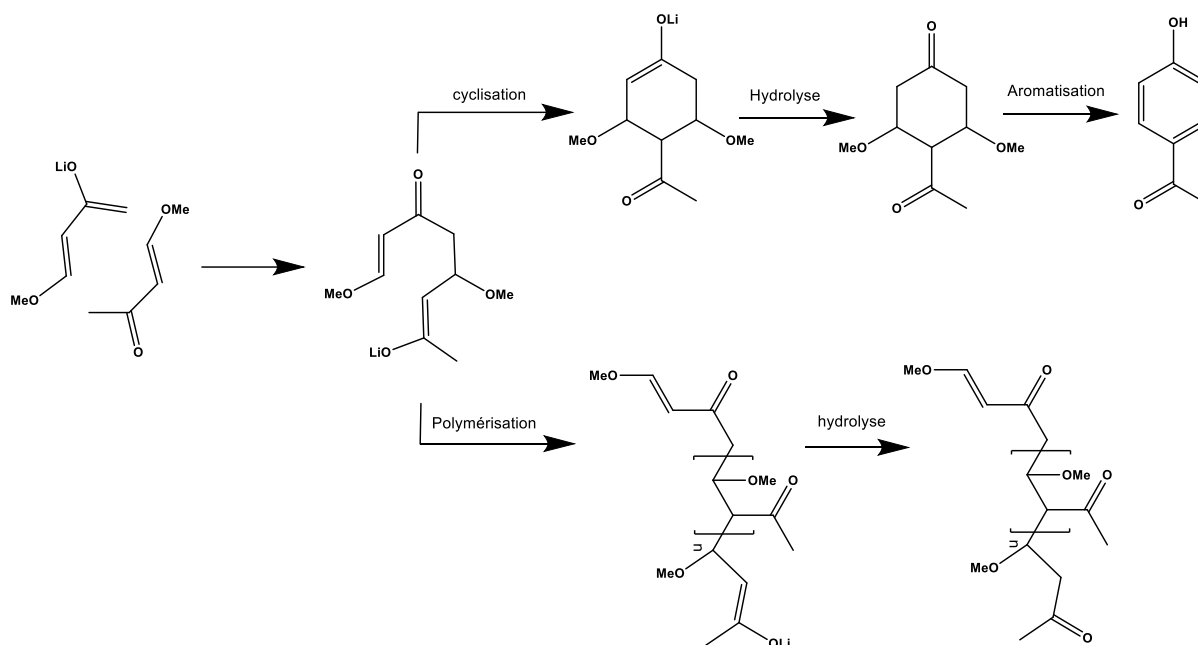
**Schéma 26.** Réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène

Désagrégant	Quantité (eq)	Temps (h)	Conversion (%)
Aucun	-	65	0
TMEDA	1.2	3	<5
DMPU	1.2	3	28
HMPA	2.4	4	97

**Tableau 3.** Conditions opératoires pour l'optimisation de la réaction

La TMEDA ne semble avoir aucun effet sur la réaction, cependant, l'ajout de la DMPU montre l'effet positif de l'ajout du désagrégant (28% de conversion). Le meilleur résultat a été obtenu avec le HMPA puisque la conversion atteint 97% montrant ainsi que le fait de désagréger le diénolate lithié favorise le déroulement de la réaction. Pour mieux comprendre les conditions de cette réactivité, des études préliminaires par RMN multinoyaux {<sup>1</sup>H, <sup>7</sup>Li, <sup>31</sup>P} à basse température du diénolate en absence et en présence de HMPA ont été initiées lors de la thèse du Dr. K. Pastraud<sup>149</sup> et dans le cadre d'un stage de master 2 du Dr. M. Hedouin<sup>150</sup>. Les résultats obtenus ont permis de montrer que la structure du diénolate lithié dans le THF-*d*<sub>8</sub> à 200 K est un tétramère solvaté en moyenne par deux molécules de THF, en accord avec les données de la littérature<sup>151</sup>. Cependant, après l'ajout d'un excès de le HMPA, les spectres obtenus sont complexes et indiquent la présence de nombreuses espèces dans le milieu et dont la caractérisation précise n'a pas été possible.

Une hypothèse a été émise sur les réactions secondaires qui peuvent se produire suite à l'introduction de traces d'eau lors de l'ajout du HMPA. Les traces d'eau vont hydrolyser une partie du diénolate lithié et former de la méthoxybuténone et une autocondensation du diénolate lithié avec son précurseur la méthoxybuténone peut avoir lieu, et de ce fait, une oligomérisation ou une cyclisation est probable (Schéma 27).



**Schéma 27.** Réactions possibles d'autocondensation du diénolate lithié avec la méthoxybuténone<sup>149</sup>

Compte tenu de l'importance de cette réaction et de ces résultats surprenants, il nous est paru intéressant de reprendre l'étude mécanistique de la réaction de désaromatisme du dinitronaphtalène par le diénolate en ayant recours à un marquage des espèces au lithium 6. Dans ces conditions, nous espérons profiter des propriétés spectroscopiques du lithium 6 pour permettre la caractérisation précise de l'état d'agrégation du diénolate avant et après l'ajout de HMPA, de compléter les résultats déjà obtenus et de vérifier et valider les mécanismes des réactions secondaires proposées. En effet, le noyau lithium 6 possède un moment quadripolaire plus faible que le lithium 7 et permet l'obtention de signaux fins et mieux résolus sur le spectre lithium.

## 2. Résultats et discussions

### 2.1 Préparation de l'échantillon RMN

L'échantillon de diénolate lithié a été préparé de façon à reproduire les conditions opératoires adoptées en synthèse. Afin d'obtenir un échantillon marqué au lithium 6, du *n*-butyllithium marqué au  $^6\text{Li}$  ( $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ ) a été préparé à partir de  $^6\text{Li}$  solide et de bromobutane dans le pentane (Schéma 28)<sup>152</sup>. Le  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  obtenu est ensuite centrifugé pendant 30 minutes afin d'éliminer le LiBr résiduel. Puis, le pentane est évaporé de la solution du  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  pour le remplacer par du THF- $d_8$  fraîchement distillé. La diisopropylamine (DIPA) fraîchement distillée est ajoutée à la solution de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  pour générer la LDA, et enfin la méthoxybuténone est introduite pour former le diénolate lithié (Schéma 29). Toutes ces étapes sont réalisées sous des conditions inertes et à 195 K et des spectres RMN 1D  $^1\text{H}$  et  $^6\text{Li}$  de contrôle sont réalisés après chaque étape.

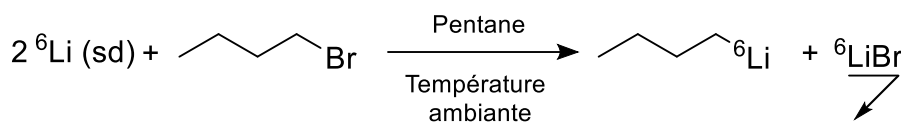


Schéma 28. Réaction de la synthèse de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$

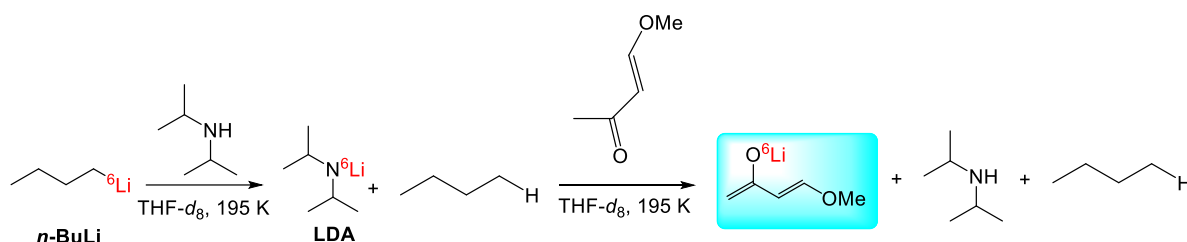


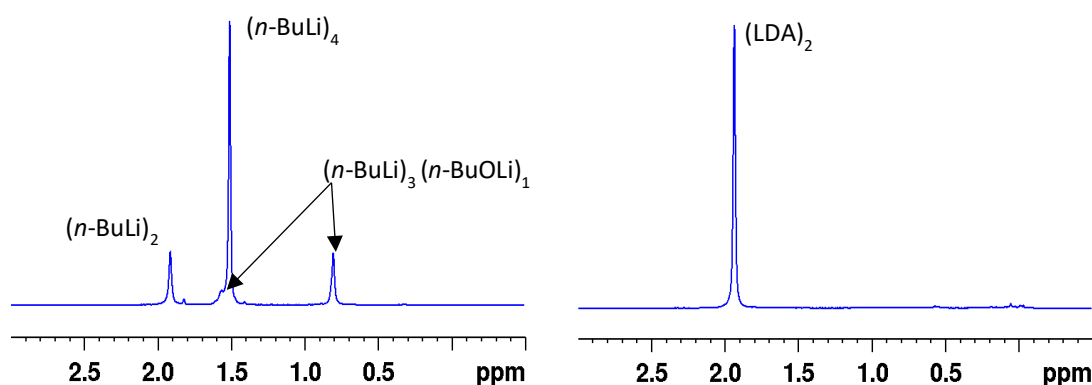
Schéma 29. Étapes de préparation du diénolate lithié

La température de réaction a été fixée à 195 K après optimisation, en effet, un examen de stabilité du diénolate durant les travaux de thèse du Dr. Pastraud a montré qu'à partir de 233 K, la dégradation du diénolate est observée.

### 2.2 Structure et solvation du diénolate lithié

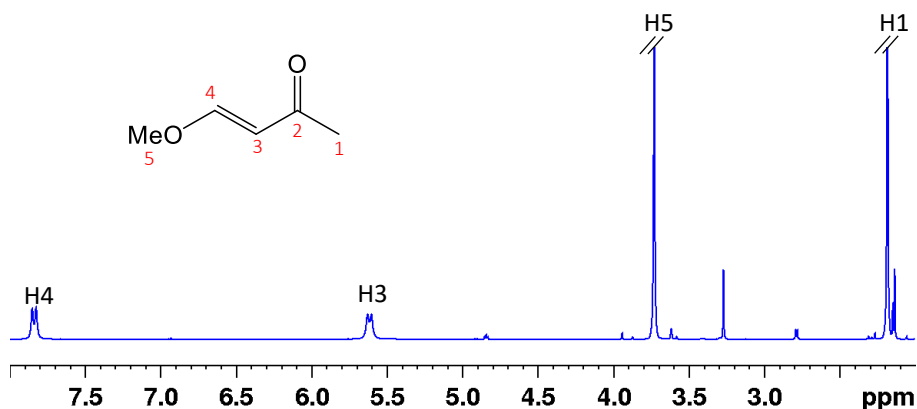
Dans un premier temps, des spectres RMN 1D  $^1\text{H}$  et  $^6\text{Li}$  de références des réactifs de départ (diisopropylamine, méthoxybuténone,  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ ) ont été enregistrés dans le THF- $d_8$  à 200 K. Le spectre lithium 6 de la solution du  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  (Figure 21, à gauche) montre les signaux caractéristiques des formes dimère ( $n\text{-BuLi}$ )<sub>2</sub> à 1.92 ppm et tétramère ( $n\text{-BuLi}$ )<sub>4</sub> à 1.51 ppm, ainsi que les signaux du tétramère mixte [( $n\text{-BuLi}$ )<sub>3</sub>/( $n\text{-BuOLi}$ )<sub>1</sub>] à 0.8 et 1.57 ppm<sup>129</sup>.

Le spectre lithium 6 de la solution de la LDA dans le THF- $d_8$  montre un signal singulet à 1.94 ppm caractéristique de la forme dimère  $(LDA)_2$ <sup>98</sup> (Figure 21, à droite).



**Figure 21.** Spectres  $^6\text{Li}$  (73.6 MHz, THF- $d_8$ , 200 K, 0.6 mmol) d'une solution de  $n\text{-Bu}^6\text{Li}$  (à gauche) et de LDA (à droite)

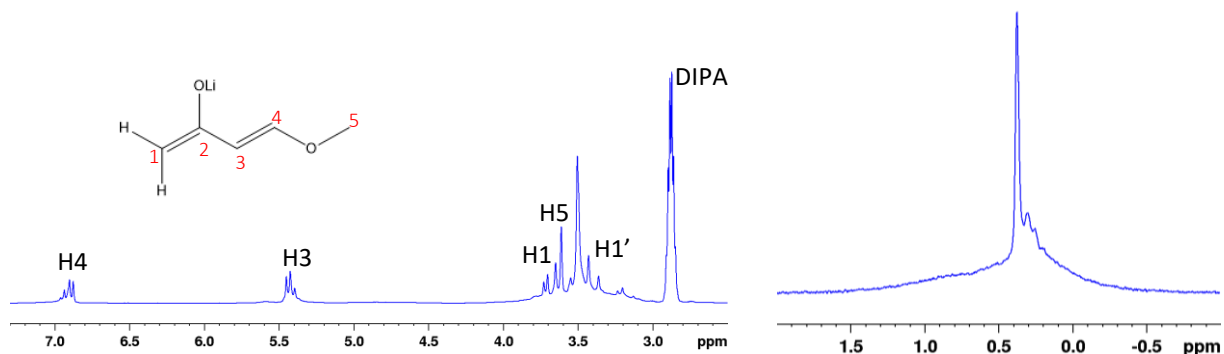
Un spectre 1D  $^1\text{H}$  de référence de la méthoxybuténone a été enregistré et les signaux des différents protons ont été attribués (Figure 22). Un couplage scalaire de  $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 12.9$  Hz a été relevé à partir des signaux des protons éthyléniques  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_4$  confirmant la forme trans de la double liaison dans la méthoxybuténone.



**Figure 22.** Spectre RMN 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de méthoxybuténone (0.6 mmol)

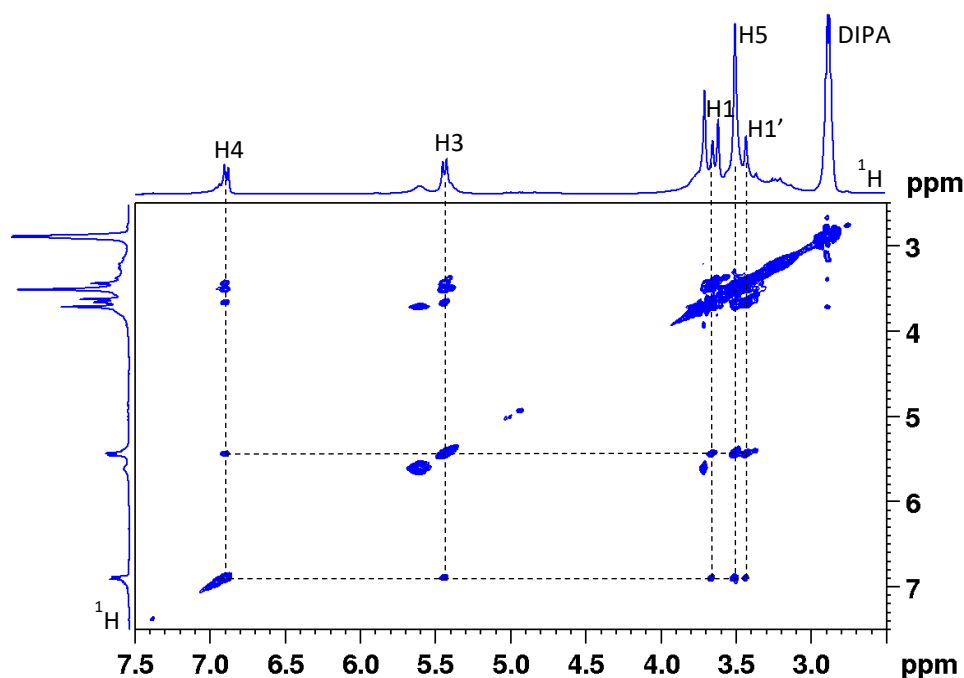
La méthoxybuténone (1 éq.) est ensuite introduite goutte à goutte dans le tube RMN contenant la solution de la LDA, plongé dans un bain d'acétone/carboglace. Le tube a été transféré dans l'aimant du spectromètre préalablement refroidi à 200 K et une série d'expériences RMN 1D et 2D homo- et hétéronucléaires a été enregistrée afin d'attribuer les signaux et caractériser l'agrégat que forme le diénolate lithié dans le THF.

Les signaux caractéristiques du diénolate ont été attribués directement sur le spectre  $^1\text{H}$  (Figure 23). Le spectre 1D  $^6\text{Li}$ , similaire à ceux obtenus précédemment, présente un signal large correspondant probablement à des espèces lithiées oligomères en plus d'un signal singulet fin à 0.39 ppm, identifié comme un homogénat symétrique tétramère<sup>149</sup>.



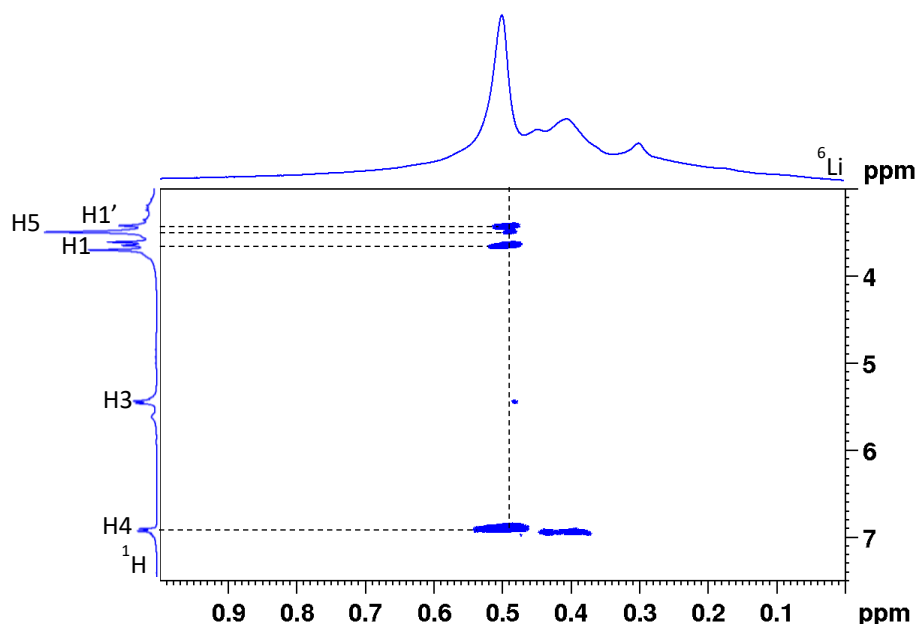
**Figure 23.** Spectres RMN 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz, à gauche) et 1D  $^6\text{Li}$  (73.6 MHz, à droite) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) dans le THF- $d_8$  à 200 K

Des expériences RMN à deux dimensions ont été réalisées afin de valider la structure tétramère du diénolate. Sur la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY, aucune corrélation n'a été observée entre les protons du diénolate et ceux de la DIPA, signifiant une absence d'interaction du diénolate avec l'amine. Par conséquent, l'agrégat du diénolate, comme attendu, est un homogénat symétrique puisqu'il ne présente qu'un seul signal à 0.39 ppm sur le spectre  $^6\text{Li}$ .



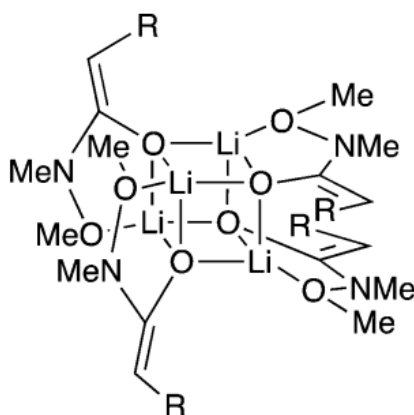
**Figure 24.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K,  $\tau_m = 0.6\text{s}$ ) d'une solution de diénolate (0.6 mmol)

La carte RMN 2D  $^6\text{Li}$ - $^1\text{H}$  HOESY montre des corrélations entre le signal singulet sur le spectre lithium à 0.39 ppm et les signaux des protons  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_1'$  et  $\text{H}_4$ , ainsi qu'une corrélation d'intensité plus faible avec le signal des protons  $\text{H}_5$  (Figure 25). Cette dernière confirme que l'agrégat du diénolate formé est un homoagrégat qui possède une coordination entre l'atome de lithium et l'oxygène du groupe  $\text{OCH}_3$ .



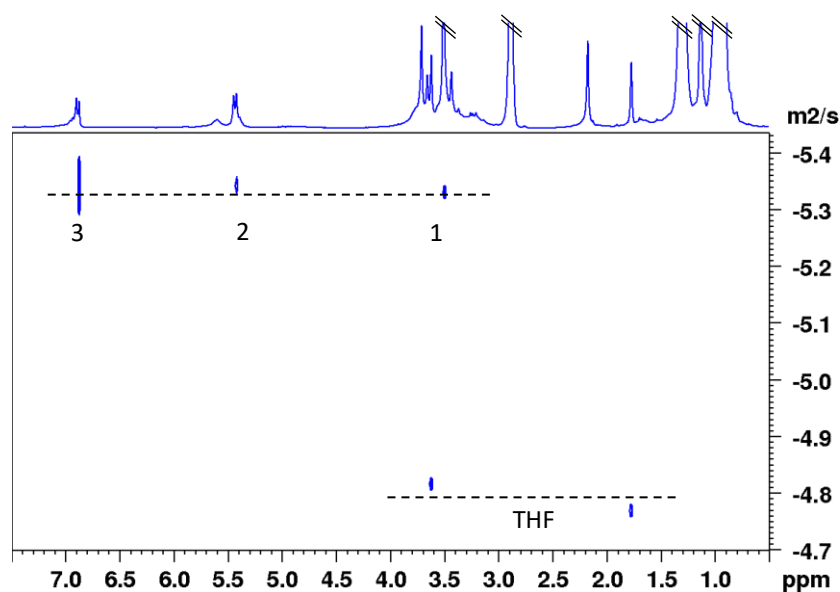
**Figure 25.** Carte RMN 2D  $^6\text{Li}$ - $^1\text{H}$  HOESY (THF- $d_8$ , 200 K,  $\tau_m = 1.2\text{s}$ ) d'une solution de diénolate (0.6 mmol)

Ce type de coordination a déjà été observé par Collum et *al.* à travers des études entreprises sur un énolate lithié dérivé du *N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide en solution dans le THF<sup>153</sup>. Ce dernier se présente sous la forme tétramère et possède une chélation entre le lithium et l'oxygène du groupe méthoxy (Figure 26).



**Figure 26.** Structure du tétramère de l'énolate lithié dérivé du *N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide<sup>153</sup>

Pour valider l'état d'agrégation et de solvation du diénolate, une carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY a été enregistrée en utilisant la méthode de calibration externe avec comme référence la diffusion du THF (Figure 27). Les coefficients de diffusion associés aux signaux des protons du diénolate ont été mesurés (Tableau 4). A l'aide de la calibration externe<sup>154</sup>, il a été possible de déterminer une masse molaire moyenne de  $568 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  correspondant à la masse d'un diénolate sous la forme d'un agrégat tétramère solvate en moyenne par deux molécules de THF.

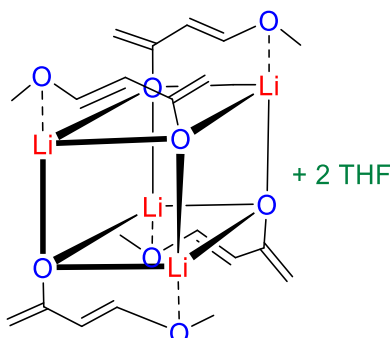


**Figure 27.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diénolate (0.6 mmol)

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
THF (réf) : 1.78 et 3.63 ppm	-4.8014	-	-	-
Pic (1) : 3.51 ppm	-5.3526	556	568 (+2 THF)	2%
Pic (2) : 5.43 ppm	-5.3665	580	568 (+2 THF)	2%
Pic (3) : 6.89 ppm	-5.3565	563	568 (+2 THF)	1%

**Tableau 4.** Masse molaire du diénolate calculée à partir des coefficients de diffusion

La formation d'un tel agrégat tétramère encombré explique la non réactivité du diénolate de lithium vis-à-vis de la 1,5-dinitronaphtalène. En effet, des agrégats de grandes tailles et encombrés sont généralement tendance à être beaucoup moins réactifs<sup>155,156</sup>.



**Figure 28.** Structure tétramérique du diénolate lithié

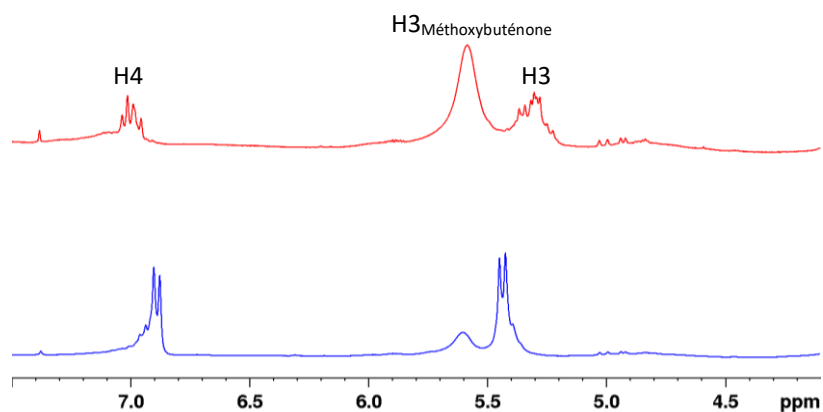
### 2.3 Structure et solvation du diénolate lithié en présence de HMPA

Le hexaméthylphosphoramidate (HMPA) est un désagrégant très utilisé en chimie organique<sup>157,158</sup>. Dans le domaine de la chimie des organolithiens, l'influence du HMPA sur l'agrégation et la solvation a été mise en évidence dans plusieurs études<sup>159,160</sup>. En effet, le HMPA possède une grande affinité pour solvater le noyau lithium et provoque généralement la dissociation des agrégats.

L'ajout de 2.4 équivalents de HMPA au diénolate lithié engendre une différence de réactivité avec le 1,5-dinitronaphtalène. Il était donc intéressant d'étudier l'influence du HMPA sur l'agrégation tétramère du diénolate lithié dans le THF. Le HMPA est un produit très hygroscopique et nécessite au préalable à son utilisation un séchage au CaH<sub>2</sub> et un ajout juste après la distillation afin d'éviter l'introduction de l'eau dans l'échantillon et l'hydrolyse du diénolate.

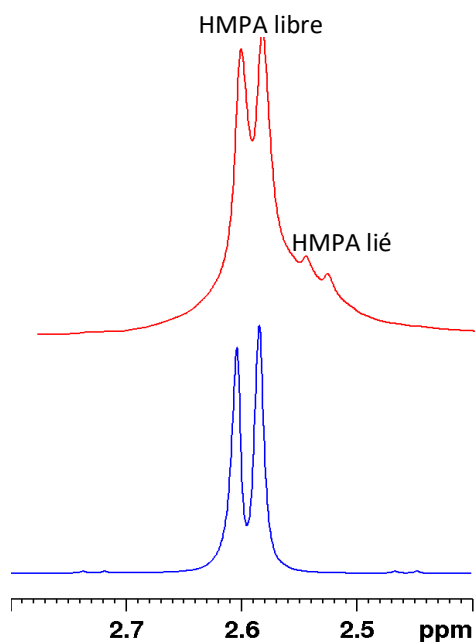
Afin d'élucider la structure de l'agrégat du diénolate en présence de HMPA, une série de spectres 1D et 2D a été enregistrée à 200 K sur un échantillon du diénolate après ajout de 2.4 éq. de HMPA. Le spectre RMN 1D <sup>1</sup>H montre une différence au niveau de l'allure des signaux des protons éthyléniques H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> qui sont sous la forme de plusieurs doublets superposés (Figure 29).





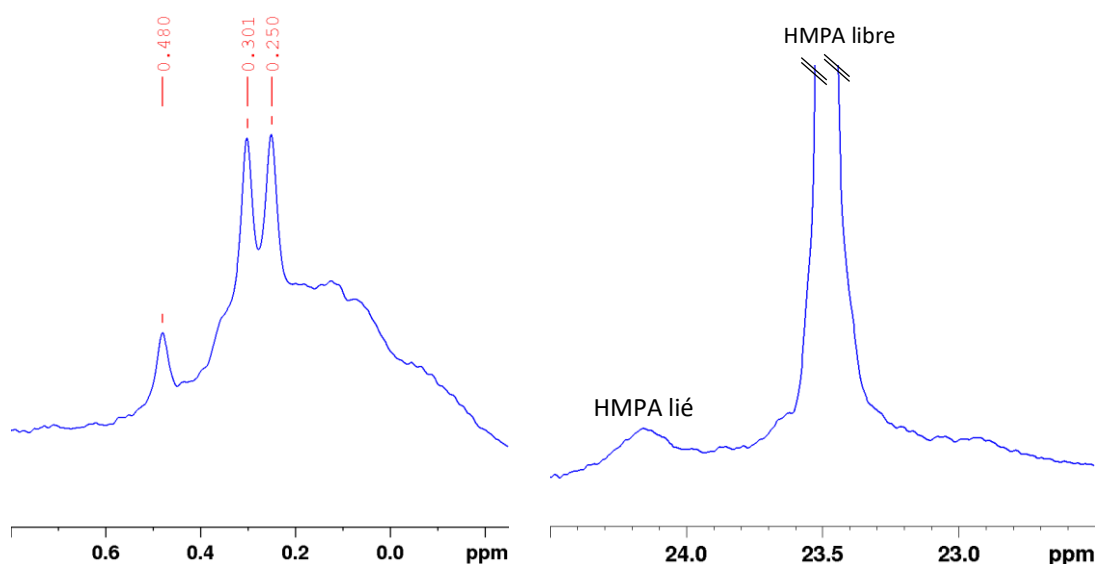
**Figure 29.** Agrandissement de spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 200 K) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) sans HMPA (bas) et avec HMPA (haut)

Le dédoublement des signaux éthyléniques  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_4$  peut signifier la présence de plusieurs agrégats de diénolate lithiés ou un agrégat de diénolate dissymétrique. Le signal proton des groupes méthyles du HMPA est également dédoubleté (Figure 30). En effet, le doublet majoritaire à 2.59 ppm correspond à l'excès de HMPA libre tandis que le doublet peu intense à la base du signal majoritaire à 2.53 pourrait correspondre au HMPA liée à l'agrégat lithié.



**Figure 30.** Agrandissement des spectres RMN 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 200 K), d'une solution de HMPA seule (bas) et d'une solution de diénolate avec 2.4 éq. de HMPA (haut)

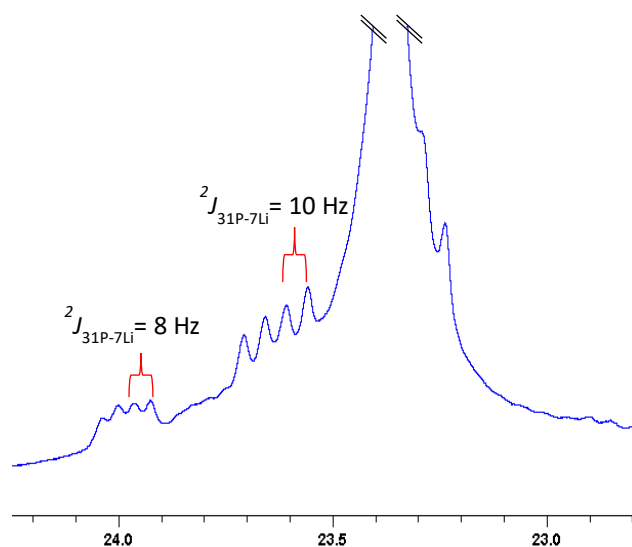
Le spectre 1D  ${}^6\text{Li}$  montre, en plus d'un signal très large vers 0.2 ppm, l'apparition de nouveaux signaux à 0.25, 0.30 et 0.48 ppm, ainsi que la disparition du singulet correspondant à l'homogénéat du diénolate tétramère. Les deux nouveaux signaux d'égale intensité à 0.25 et 0.30 ppm pourraient représenter des noyaux d'atomes de lithium non équivalents au sein d'un même agrégat dissymétrique, un doublet dû au couplage avec le phosphore du HMPA ( ${}^2J_{6\text{Li}-31\text{P}} = 3.8 \text{ Hz}$ ) ou bien des noyaux d'atomes de lithium appartenant à des agrégats différents (Figure 31, à gauche).



**Figure 31.** Spectres 1D  ${}^6\text{Li}$  (73.6 MHz, à gauche) et  ${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  (202 MHz, à droite) d'une solution de diénolate avec HMPA (0.6 mmol) dans le THF- $d_8$  à 200 K

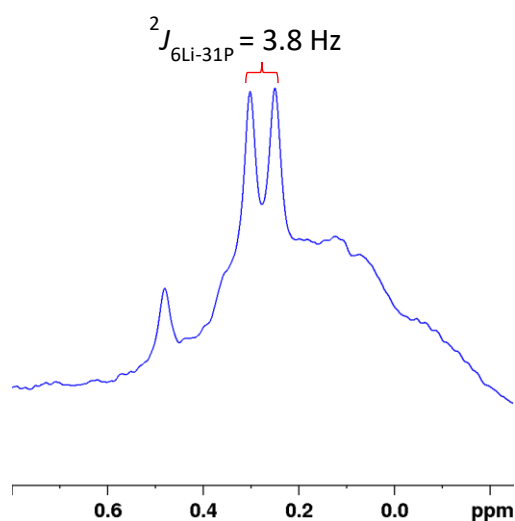
L'analyse du spectre  ${}^{31}\text{P}$  découplé du proton (Figure 31, à droite) montre des signaux larges et très mal résolus ( $\Delta\nu_{1/2} = 4\text{Hz}$ ), il est donc difficile d'observer une multiplicité sur le spectre  ${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  due à un couplage  ${}^2J_{6\text{Li}-31\text{P}} = 3.8 \text{ Hz}$ . Le rapport gyromagnétique du lithium 7 étant 2.64 plus important que celui du lithium 6, ( $\gamma_{7\text{Li}} = \gamma_{6\text{Li}} * 2.64$ ), un couplage scalaire  ${}^2J_{31\text{P}-7\text{Li}}$  de l'ordre de  $\approx 10 \text{ Hz}$  est attendu et il est fort probable qu'il soit observé sur le spectre 1D  ${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  d'un échantillon de diénolate non marqué au  ${}^6\text{Li}$ .

La comparaison des spectres 1D  ${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  des solutions du diénolate lithié marquée ou non au lithium 6 (Figure 32) permet d'attribuer le signal large et intense à 23.4 ppm au HMPA libre et les deux signaux à 23.6 ppm et 24 ppm, présentant une multiplicité quadruplet (1 :1 :1 :1) sur le spectre  ${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  de la solution non marquée, à des molécules de HMPA coordinants des atomes de  ${}^7\text{Li}$  selon la règle de multiplicité  $2nI+1$  ( $n = 1$  est le nombre de lithium 7 voisins de l'atome de phosphore et  $I_{7\text{Li}} = 3/2$ ).



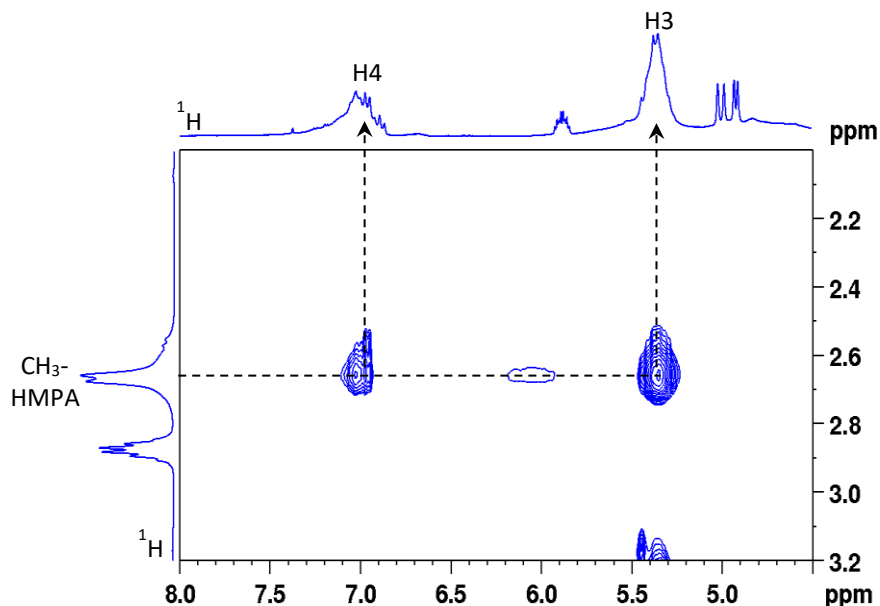
**Figure 32.** Spectre 1D  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 200 K) du diénolate non marqué en présence de 2.4 éq. de HMPA

La multiplicité observée indique l'existence d'un couplage scalaire entre les atomes de lithium et les atomes de phosphore et confirme une coordination forte entre les agrégats lithiés et le HMPA. Cette observation suggère que l'agrégat caractérisé par 2 signaux lithiums est un agrégat symétrique portant des lithiums équivalents coordonnés par du HMPA. Cette hypothèse est confirmée par les valeurs des constantes de couplage  $^2J_{31\text{P-}7\text{Li}} = 10$  Hz, mesurée sur le signal quadruplet du spectre phosphore à 23.6 ppm et la valeur  $^2J_{6\text{Li-}31\text{P}} = 3.8$  Hz (Figure 33), mesurée entre les deux signaux à 0.25 ppm et 0.30 ppm sur le spectre  $^6\text{Li}$  (rapport  $\gamma_{7\text{Li}}/\gamma_{6\text{Li}} = 2.64$ ). Par contre, du fait de la présence du signal très large vers 0.2 ppm sur le spectre  $^6\text{Li}$ , il n'a pas été possible d'identifier les signaux lithium des autres espèces coordonnées avec des molécules de HMPA dont le signal quadruplet en phosphore résonne à 24 ppm ainsi que les deux signaux, à 23.2 ppm et 23.3 ppm, à la base du signal phosphore intense du HMPA libre.



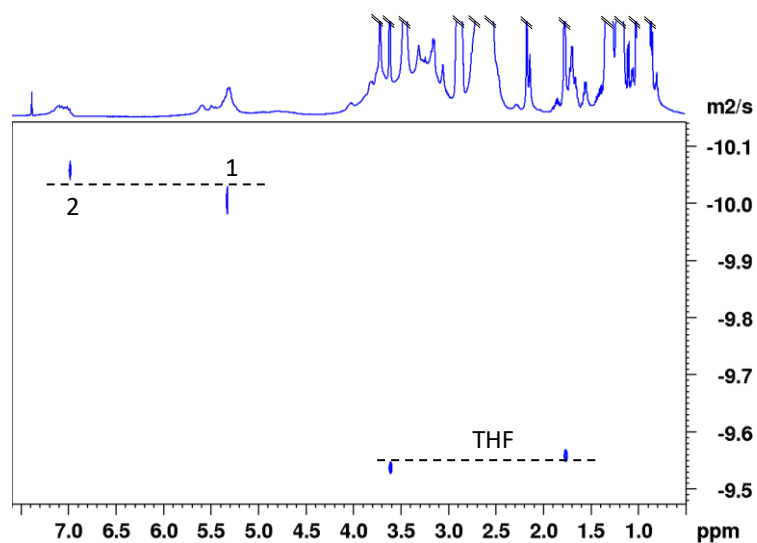
**Figure 33.** Spectre 1D  $^6\text{Li}$  (73.6 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 200 K) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) avec 2.4 éq. de HMPA

Une carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY a permis de confirmer la solvatisation du HMPA (Figure 34). En effet, des corrélations de proximité spatiale ont été observées entre les signaux éthyléniques  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  et les signaux des groupes méthyles du HMPA confirmant la coordination forte du HMPA aux agrégats du diénolate.



**Figure 34.** Agrandissement de la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K,  $\tau_m = 1.1\text{s}$ ) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) en présence de HMPA

L'acquisition ainsi que le traitement de la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (Figure 35) pour les signaux de l'espèce majoritaire ont permis de calculer, à l'aide de la calibration externe, une masse molaire moyenne expérimentale de l'ordre de  $\approx 570\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Tableau 5).

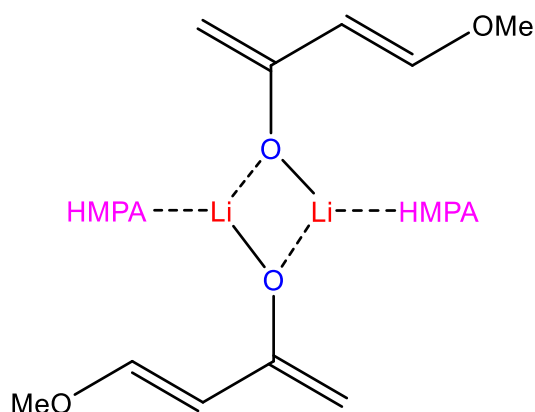


**Figure 35.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diénolate en présence de 2.4 éq. de HMPA

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
THF (réf) : 1.76 et 3.60 ppm	-9.5528	-	-	-
Pic (1) : 5.33 ppm	-10.0251	528	570 (+2 HMPA)	8%
Pic (2) : 6.98 ppm	-10.0736	594	570 (+2 HMPA)	4%

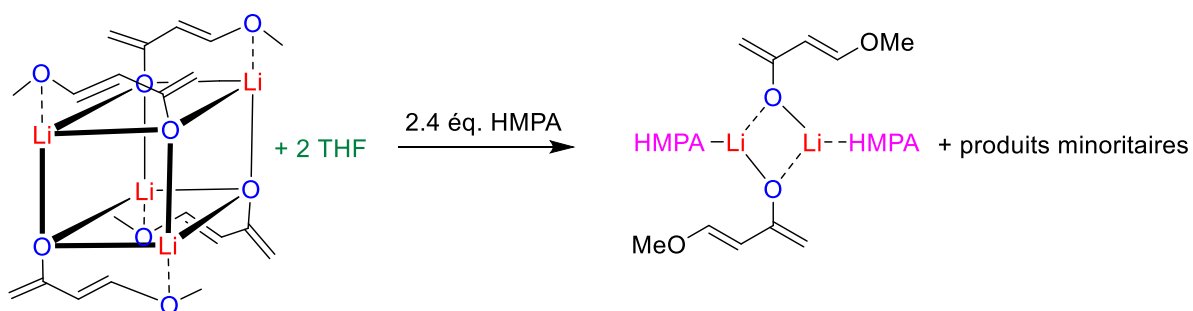
**Tableau 5.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

Compte tenu des informations de couplage scalaire lithium-phosphore et de la solvation des atomes de lithium, la masse molaire calculée à partir des signaux H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> correspond à un homoagrégat du diénolate dimère solvaté en moyenne par 2 molécules de HMPA (Figure 36).



**Figure 36.** Structure dimère du diénolate solvaté par 2 molécules de HMPA

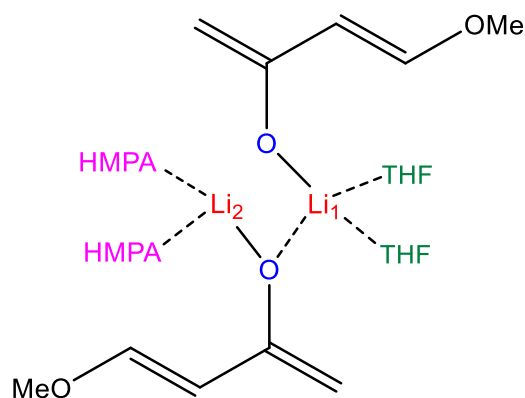
En présence d'un excès de HMPA, le tétramère du diénolate se dissocie donc et forme majoritairement un dimère de diénolate lithié solvaté par deux molécules de HMPA (Schéma 30).



**Schéma 30.** Dissociation du diénolate par le HMPA

Ces résultats peuvent expliquer la non-réactivité du diénolate seul, puisqu'à l'état tétramère, l'agrégat est trop encombré pour réagir avec le 1,5-dinitronaphtalène et en présence de HMPA, l'agrégat se dissocie pour donner un dimère majoritaire où les atomes de lithium sont plus accessibles, et donc plus réactifs.

Cependant, sur le spectre  $^6\text{Li}$  un signal singulet supplémentaire est observé à 0.48 ppm que nous n'avons pas pu caractériser dans le cadre de cette étude. En effet, le signal large (de -0.2 à 0.6 ppm) masque probablement une partie des signaux lithiums appartenant aux agrégats minoritaires. Dans les travaux précédents<sup>150</sup>, ce signal a été attribué à un atome de lithium  $\text{Li}_1$  solvato par deux molécules de THF dans un agrégat supposé dimère et dont le signal  $\text{Li}_2$  est solvato par deux molécules de HMPA (Figure 37). Le signal  $\text{Li}_2$  est supposé résonner à un déplacement plus blindé sous le signal très large.



**Figure 37.** Structure de l'homodimère (diénolate)<sub>2</sub> solvato par deux molécules de THF et deux molécules de HMPA

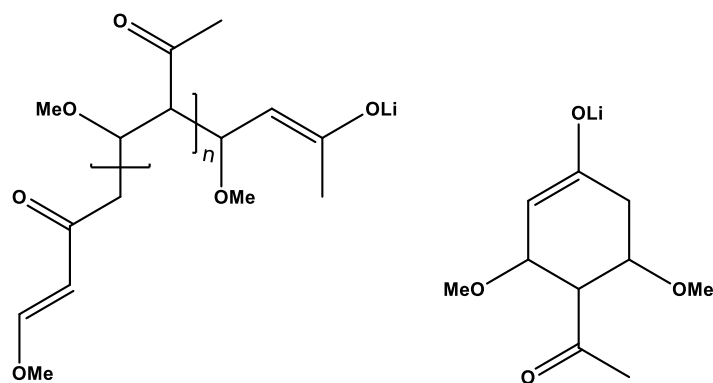
## 2.4 Caractérisation des produits d'autocondensation du diénolate lithié

Le HMPA est un composé liquide fortement hygroscopique avec une viscosité très importante. La préparation d'un échantillon de diénolate en présence de HMPA de qualité, est reproductible pour les études RMN s'est avérée être une étape très difficile à maîtriser et insurmontable (Annexe 1). Malgré plusieurs tentatives et différents modes opératoires (Tableau 6), la préparation d'un échantillon RMN qui aurait pu permettre d'acquérir des spectres 1D et 2D résolus et caractériser finement l'ensemble des espèces formées n'a pas été possible. En effet, malgré un marquage des espèces au lithium 6, nous n'avons pas pu éviter la formation d'oligomères lithiés à l'origine du signal très large sur le spectre lithium qui masque une grande partie des signaux de faible intensité issus des agrégats lithiés minoritaires.

N° mode opératoire	Conditions	Étapes
1	Ajout du HMPA pure directement dans le tube RMN, conditions inertes, réactifs fraîchement distillés, à 200 K.	1- <i>n</i> -Buli 2-diisopropylamine 3-méthoxybuténone 4- HMPA
2	Ajout du HMPA goutte à goutte directement dans le tube RMN contenant du <i>n</i> -BuLi, conditions inertes, réactifs fraîchement distillés, à 200 K.	1- <i>n</i> -Buli 2- HMPA 3-diisopropylamine 4-méthoxybuténone
3	Solutions de diénolate préparées préalablement dans un ballon conditionné sous argon, à 200 K, tous les réactifs sont fraîchement distillés.	1- <i>n</i> -Buli 2-diisopropylamine 3-méthoxybuténone 4- HMPA

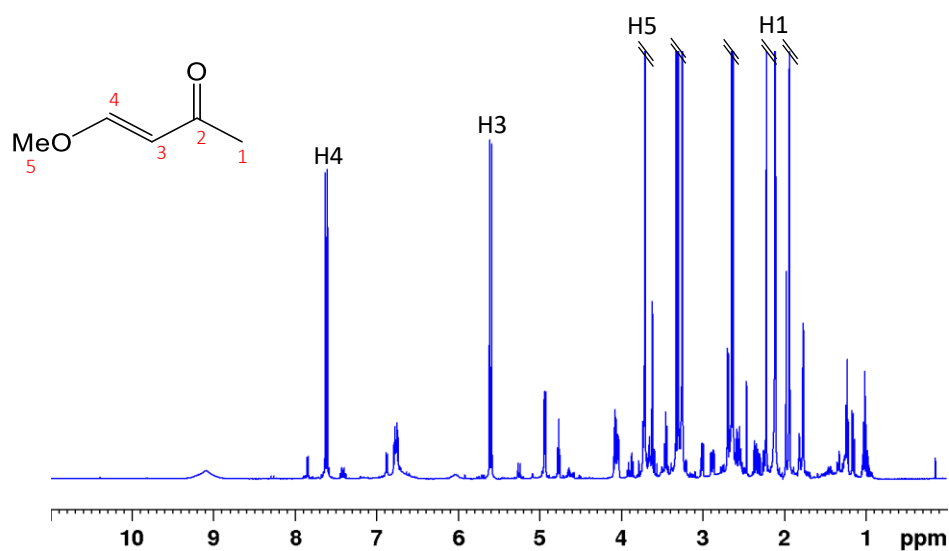
**Tableau 6.** Conditions opératoires testées pour la préparation d'un échantillon de diénolate en présence de 2.4 éq. de HMPA

L'ensemble des études qui ont été menées montrent que l'ajout du HMPA s'accompagne toujours de l'introduction de traces d'eau qui engendrent une série de réactions d'autocondensation du diénolate lithié, formant ainsi plusieurs autres espèces lithiées dans le milieu<sup>149</sup> (Figure 38). Ces espèces s'agrègent et forment des oligomères caractérisés par la présence de signaux très larges sur les spectres 1D <sup>6,7</sup>Li.



**Figure 38.** Structures des produits lithiés d'autocondensation proposées

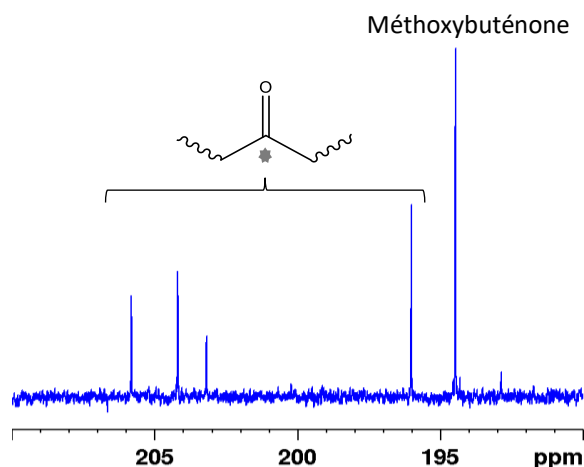
Afin de contourner cette étape et tenter d'identifier les espèces présentes, une étude RMN a été réalisée sur des échantillons obtenus après une étape d'hydrolyse. Une série de spectres RMN 1D et 2D a été enregistrée à température ambiante. Le spectre  $^1\text{H}$  s'est avéré très complexe du fait de la présence en solution de plusieurs espèces avec des structures chimiques similaires, en plus de la méthoxybuténone (Figure 39).



**Figure 39.** Spectre 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 298 K) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) après hydrolyse

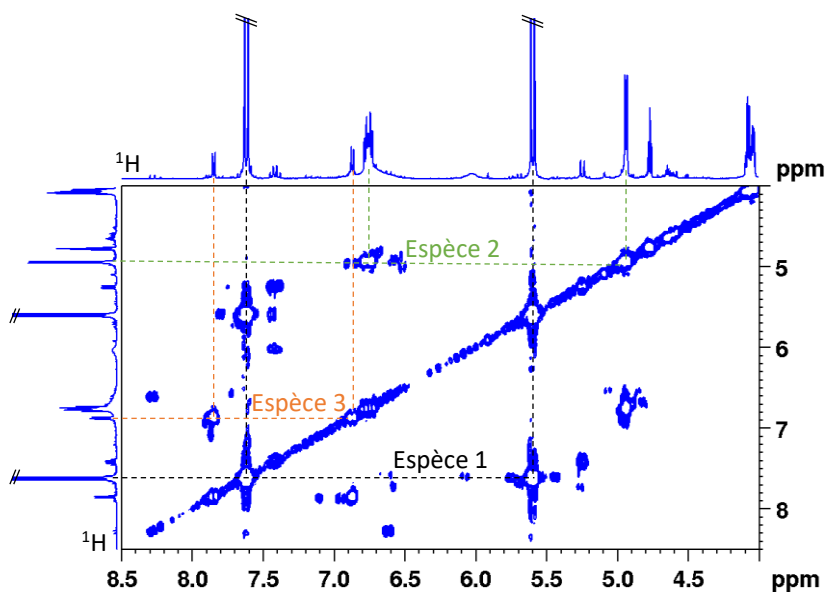


Le spectre  $^{13}\text{C}$  est également très complexe (Annexe 2), et dans la zone des carbonyles (180 et 220 ppm), plusieurs nouveaux signaux sont observés confirmant la présence en solution de plusieurs espèces dérivées de la méthoxybuténone qui contiennent un groupe carbonyle (Figure 40).



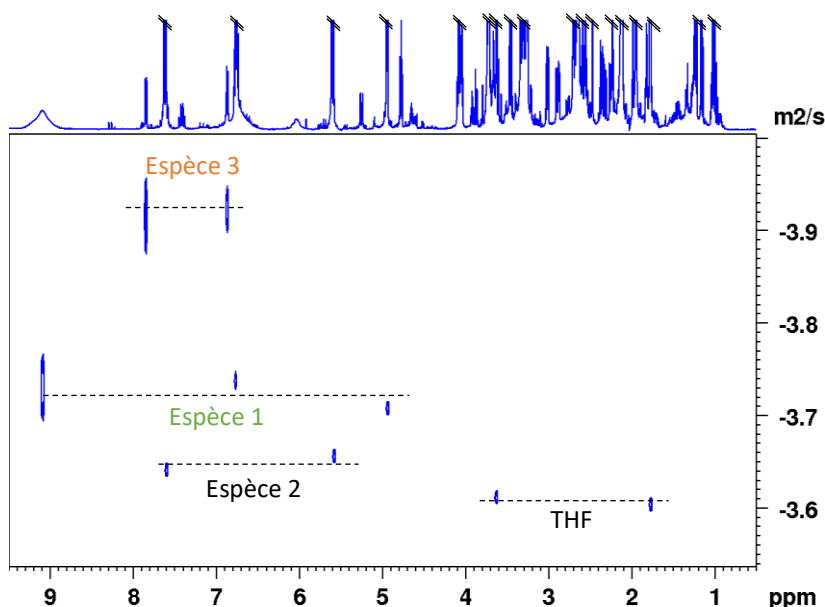
**Figure 40.** Agrandissement du spectre 1D  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 298 K) d'une solution de diénolate après hydrolyse

Une série de cartes RMN 2D a été enregistrée pour caractériser les produits d'autocondensation. L'expérience 2D  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY a permis d'identifier les signaux des systèmes de spins appartenant à une même espèce et notamment dans la zone des protons éthyléniques (5 à 8 ppm) (Figure 41). Au moins trois espèces ont été identifiées : deux majoritaires (espèces 1 et 2) et une troisième minoritaire (espèce 3).



**Figure 41.** Agrandissement de la carte RMN 2D  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 298 K) d'une solution de diénolate (0.6 mmol) en présence de 2.4 éq. de HMPA après hydrolyse

Afin de confirmer les structures proposées, une expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY (Figure 42) a permis de déterminer les masses moléculaires à partir des coefficients de diffusion des signaux éthyléniques correspondant à chacune des 3 espèces identifiées.

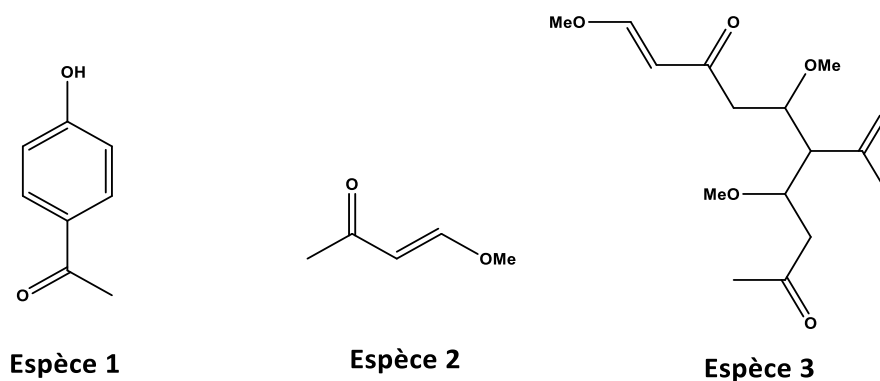


**Figure 42.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, THF- $d_8$ , 298 K) d'une solution de diénolate en présence de HMPA après hydrolyse

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
THF (réf)	-3.6162	-	-	-
Espèce (1)	-3.7542	131	136	4%
Espèce (2)	-3.6656	92	100	8%
Espèce (3)	-3.9318	281	300	7%

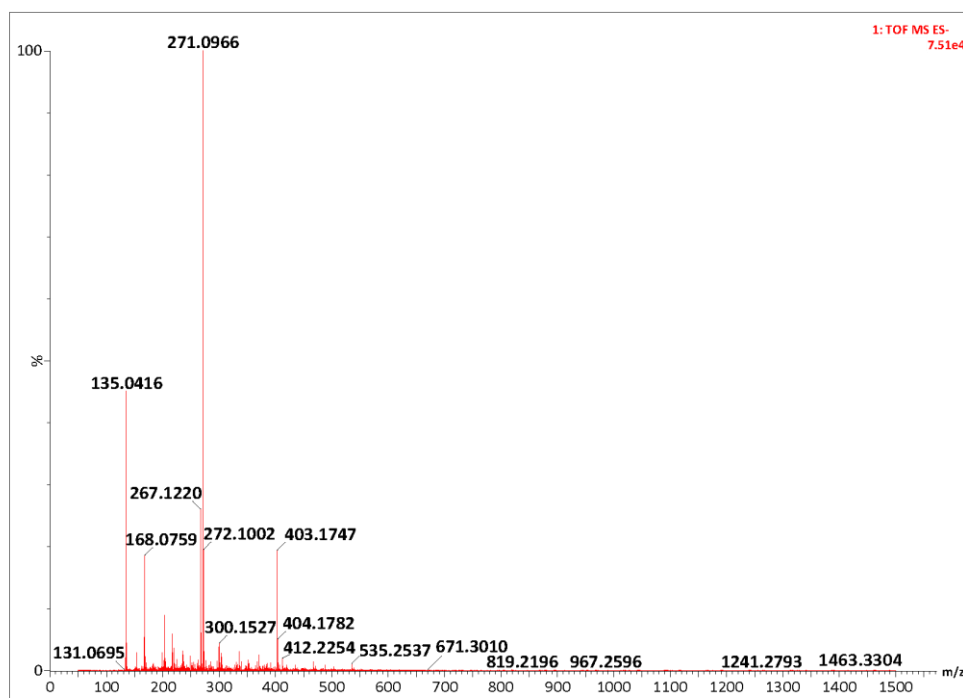
**Tableau 7.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

Pour les signaux des espèces 1, 2 et 3, les masses molaires calculées peuvent correspondre, respectivement, au produit de cyclisation/aromatisation, la méthoxybuténone et le produit d'oligomérisation (avec  $n=1$ ) (Figure 43). Avant hydrolyse, ces espèces sont sous des formes lithiées et forment probablement des agrégats mixtes ou des homoagrégats de grandes tailles expliquant la superposition des signaux sur le spectre proton et les signaux larges sur les spectres 1D  $^{6,7}\text{Li}$ .



**Figure 43.** Structures des produits d'autocondensation

Afin de valider les masses molaires déterminées à l'aide de l'expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY, un échantillon de diénolate après hydrolyse a été analysé par spectrométrie de masse (figure 44). Le spectre de masse confirme la complexité du mélange, notamment avec des masses molaires très élevés (jusqu'à 1463 g/mol), confirmant la formation d'oligomères et de polymères, et des masses de 135.04 et 300.15 g.mol $^{-1}$  en accord avec les masses molaires des espèces 1 et 3 déterminées à partir des mesures de diffusion.



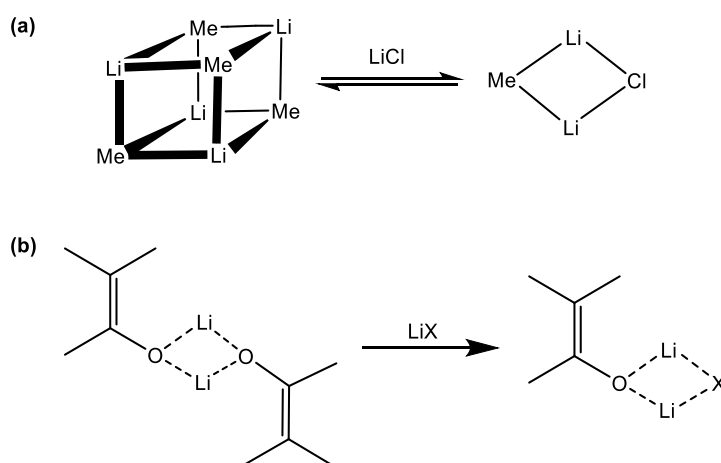
**Figure 44.** Spectre de masse enregistré en ElectroSpray négatif TOF MS ES $^{-}$

L'attribution complète des signaux du spectre proton et carbone 13 du produit de cyclisation/aromatization, la méthoxybuténone et le produit d'oligomérisation (avec  $n=1$ ) a été possible grâce à l'analyse combinée des cartes RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY et des expériences  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC et HMBC (Annexes 3a, 3b et 3c).

## 2.5 Structure et solvatation du diénolate lithié en présence d'halogénure de lithium

Dans la réaction de désaromatation du 1,5-dinitronaphtalène, lors de l'ajout du HMPA, une oligomérisation inévitable du diénolate en plus des agrégats dimères a été démontrée. Une alternative à l'utilisation du HMPA, solution visqueuse et hygroscopique, pourrait permettre une étude structurale plus précise et voire même être bénéfique pour le rendement de la réaction. Cependant, d'autres désagrégants organiques ont été testés en synthèse mais n'ont eu qu'un faible effet voire pas d'effet sur le rendement de la réaction (Tableau 3 plus haut).

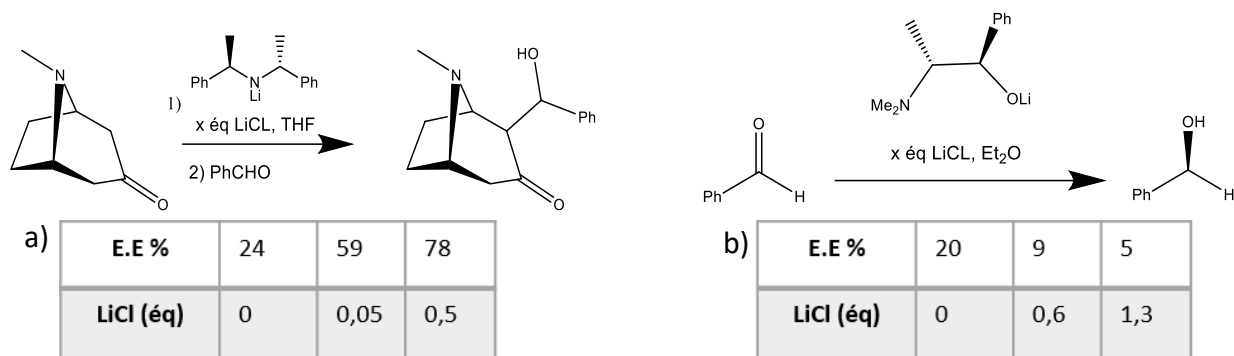
Il a été rapporté que les halogénures de lithium (LiBr, LiCl...) ont tendance à former des agrégats mixtes en solution avec les amidures<sup>161,162</sup>, les alkylolithiens<sup>163,164</sup> ou encore des énolates lithiés<sup>165</sup>. Par exemple en présence de LiCl, le méthyllithium passe de l'état tétramère pur à un équilibre entre l'homotetramère (MeLi)<sub>4</sub> et un dimère mixte [MeLi/LiCl]<sup>166</sup> (Schéma 31a) ou dans le cas d'énolate de lithium, l'ajout d'halogénure de lithium peut transformer un homodimère d'énolate en dimère mixte (Schéma 31b) modifiant ainsi sa réactivité et sa stéréosélectivité<sup>167</sup>.



**Schéma 31.** Exemples de l'effet d'halogénure de lithium sur l'agrégation des espèces lithiées

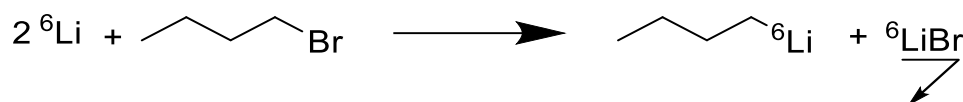
L'effet des halogénures de lithium sur les résultats de la réaction dépend de l'agrégat lithié. Dans certains cas, l'agrégat mixte formé avec l'halogénure de lithium permet une augmentation de l'excès énantiomérique<sup>168</sup> (Figure 45a) mais dans d'autres cas, le rendement diminue, voire, la réaction n'a pas lieu<sup>169</sup> (Figure 45b).

Pour expliquer les effets bénéfiques des sels de lithium sur les résultats expérimentaux, les auteurs ont proposé que les agrégats mixtes formés avec les halogénures de lithium seraient beaucoup plus réactifs et sélectifs que les homogénats seuls et *a contrario* les effets néfastes sont dus à des agrégats mixtes beaucoup plus stables et donc peu réactifs.



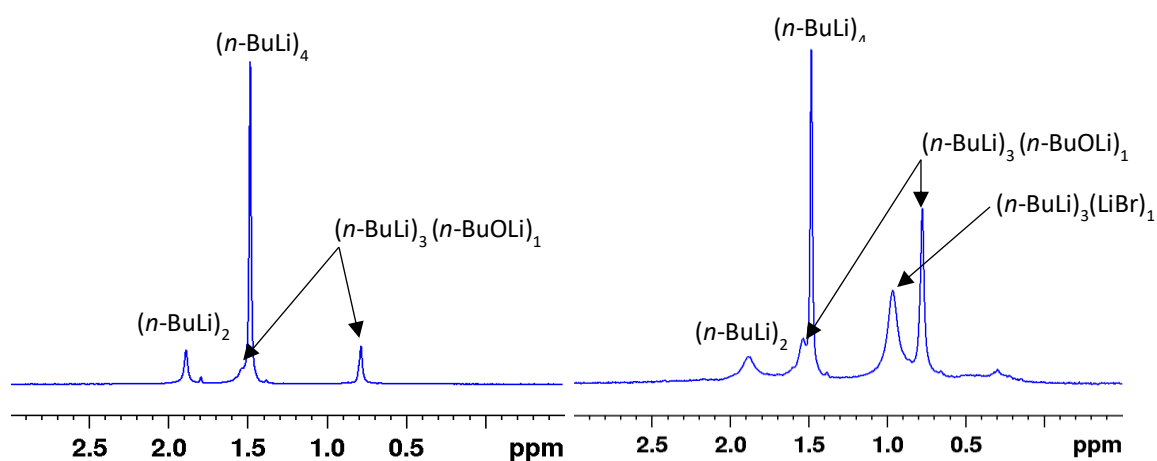
**Figure 45.** Influence des sels de lithium sur des réactions énantiosélective

Il est à noter que les lots de *n*-butyllithium enrichis en  $^6\text{Li}$  utilisés lors de cette étude ont été préparés selon une procédure qui conduit également à la formation de bromure de lithium  $^6\text{LiBr}$  qui précipite lorsque le solvant utilisé est le pentane (Schéma 32). Une élimination, en principe complète, de  $^6\text{LiBr}$  se fait par centrifugation.



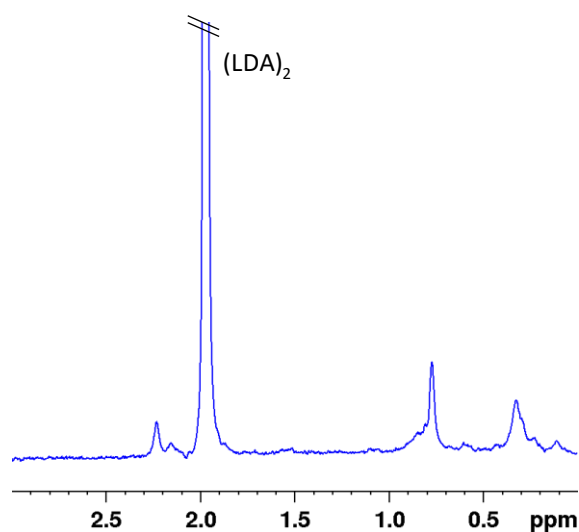
**Schéma 32.** Synthèse du *n*-Bu $^6\text{Li}$

Deux solutions de *n*-Bu $^6\text{Li}$  ont été préparées avec des temps de centrifugation différents (30 et 15 minutes) de façon à obtenir des solutions sans et avec du  $^6\text{LiBr}$ . Les spectres 1D  $^6\text{Li}$  ont permis de vérifier l'absence de  $^6\text{LiBr}$  dans la première solution et la présence de 0.1 éq. de  $^6\text{LiBr}$  dans la seconde solution sous forme d'agrégat mixte  $[(n\text{-BuLi})_3/(\text{LiBr})_1]$ <sup>170</sup>.



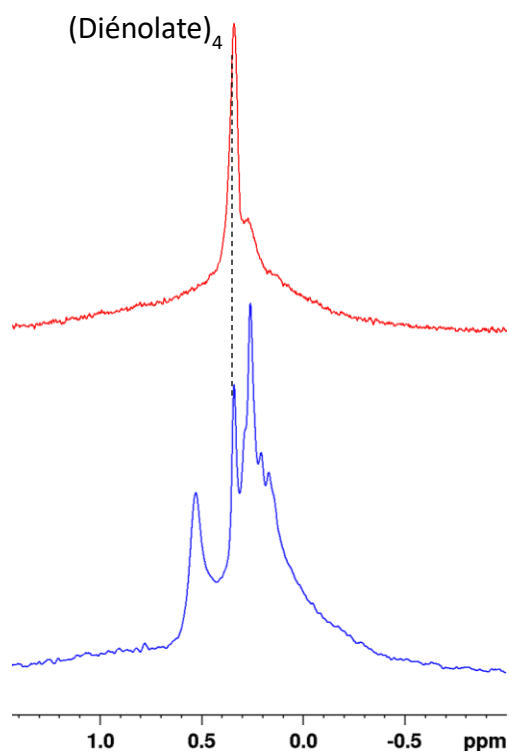
**Figure 46.** Spectres  $^6\text{Li}$  (73 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) de deux solutions de *n*-Bu $^6\text{Li}$  (0.6 mmol) : sans  $^6\text{LiBr}$  (à gauche, 30 minutes de centrifugation) et avec  $^6\text{LiBr}$  (à droite, 15 minutes de centrifugation)

L'étape suivante consiste à ajouter de la diisopropylamine pour générer la LDA, le spectre 1D  $^6\text{Li}$  montre la présence du dimère  $(\text{LDA})_2$  comme espèce majoritaire mais aussi des nouveaux signaux qui pourraient correspondre à des agrégats mixtes  $[(\text{LDA})_n/(\text{LiBr})_{n-1}]^{171}$  (Figure 47).



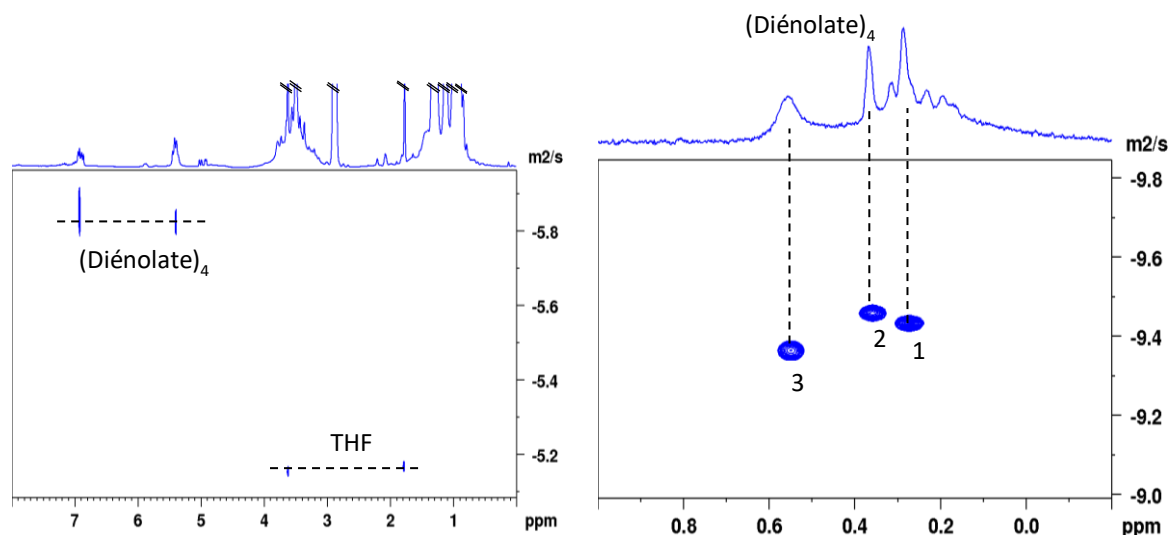
**Figure 47.** Spectre 1D  $^6\text{Li}$  (73 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de LDA avec 0.1 éq. de  $^6\text{LiBr}$

L'analyse des spectres 1D  $^6\text{Li}$  obtenus après ajout de la méthoxybuténone aux deux solutions dans le THF- $d_8$  à 200 K montre qu'en l'absence de  $^6\text{LiBr}$ , un seul signal caractéristique de l'homogénat diénolate tétramère est observé alors qu'en présence de  $^6\text{LiBr}$  dans la solution, de nouveaux signaux sont présents en plus du signal du diénolate tétramère (Figure 48).



**Figure 48.** Spectres 1D  $^6\text{Li}$  (73 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) diénolate sans LiBr (en rouge) et avec LiBr (en bleu)

Afin de déterminer les structures exactes des nouveaux agrégats, nous avons effectué un calcul des masses molaires à partir des coefficients de diffusion extraits des cartes 2D  $^1\text{H}$  et  $^6\text{Li}$  DOSY avec une calibration externe. L'expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY a permis de déterminer le coefficient de diffusion du diénolate tétramère (diénolate) $_4$ , cependant il était difficile de déterminer les coefficients de diffusion des autres espèces au vu de la superposition des signaux sur le spectre proton.



**Figure 49.** Cartes 2D  $^1\text{H}$  (500 MHz, à gauche) et  $^6\text{Li}$  (73MHz, à droite) DOSY du diénolate/ $^6\text{LiBr}$  dans le THF- $d_8$  à 200 K

Le spectre 1D  $^6\text{Li}$  présente des pics résolus, d'où l'intérêt de réaliser une expérience 2D  $^6\text{Li}$  DOSY. Cependant, la solution ne comportant pas de référence lithiée, nous avons dû rapporter les valeurs des coefficients de diffusions mesurées sur la carte 2D  $^6\text{Li}$  DOSY à l'échelle de la carte  $^1\text{H}$  DOSY et c'est ainsi qu'il nous a été possible d'utiliser la diffusion du THF comme référence de la méthode de calibration externe. Pour se faire, un facteur correctif  $D_{\text{cor}}$  a été appliqué sur les coefficients de diffusion mesurés sur la carte 2D  $^6\text{Li}$  DOSY. Ce facteur a été déterminé à partir des coefficients de diffusion du tétramère (diénolate) $_4$  relevé sur la carte 2D  $^6\text{Li}$  DOSY et le coefficient de diffusion attendu sur la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY, déterminé à l'aide de l'équation de Johnson<sup>99</sup> (Eq. 10):

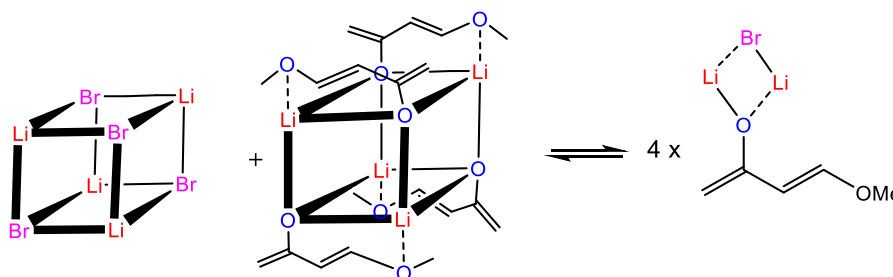
$$D_{\text{cor}} = \frac{D_{\text{tétramère},6\text{Li}}}{D_{\text{tétramère},1\text{H}}} = 2.49 * 10^{-2} \quad (\text{Eq. 13})$$

A partir des coefficients de diffusion recalculés pour les 3 signaux du spectre lithium, il a été possible de remonter aux masses molaires et de proposer les espèces suivantes : un tétramère du bromure de lithium solvaté par une molécule de THF en moyenne  $(\text{LiBr})_4 * \text{THF}^{170}$  pour le pic à 0.53 ppm, un tétramère du diénolate solvaté par 2 molécules de THF en moyenne pour le pic à 0.39 ppm ainsi qu'un agrégat dimère mixte  $[\text{diénolate}/\text{LiBr}] * 4$  THF solvaté par 4 molécules de THF pour le pic à 0.26 ppm.

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
THF (réf) : 1.76 et 3.49 ppm	-5.0788	-	-	-
(1) : 0.26 ppm en $^6\text{Li}$	-5.5567	500	480	4%
(2) : 0.39 ppm en $^6\text{Li}$	-5.6458	560	568	1%
(3) : 0.53 ppm en $^6\text{Li}$	-5.4808	420	419	0.25%

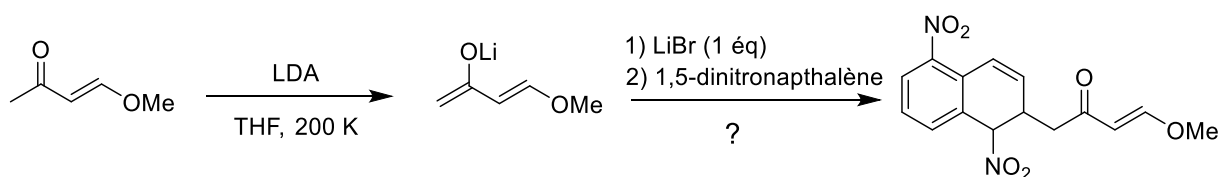
**Tableau 8.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

La présence simultanée des trois espèces en solution suggère qu'il s'agit d'un équilibre entre les formes tétramères du diénolate et du bromure de lithium, et le dimère mixte [diénolate/LiBr] (Schéma 33).



**Schéma 33.** Équilibre entre et le dimère mixte [diénolate/LiBr] et les tétramères du bromure de lithium et du diénolate purs

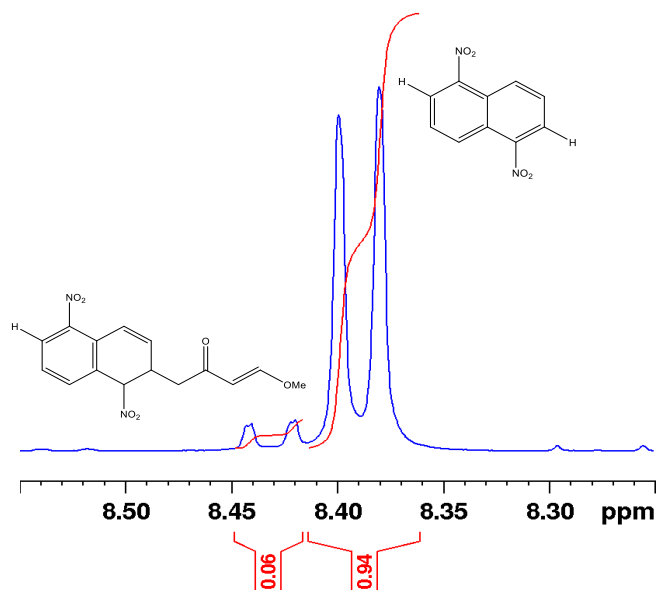
Afin de vérifier l'effet du bromure de lithium sur le résultat de la réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène, nous avons repris les conditions opératoires décrites par le Dr. Pasturaud en remplaçant le HMPA par le LiBr (Schéma 34).



**Schéma 34.** Réaction de désaromatisation du dinitronaphtalène en présence de LiBr

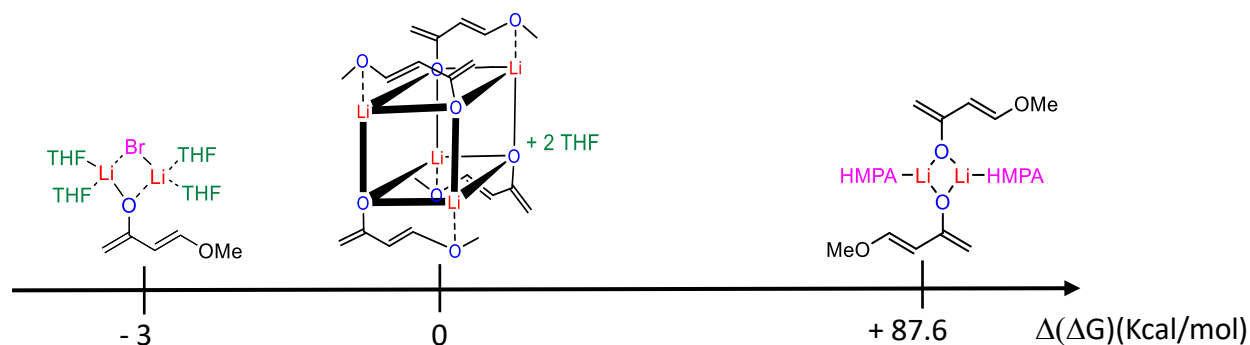
Malheureusement, très peu de conversion a été observée, de l'ordre de 12 % déterminée par RMN  $^1\text{H}$  en intégrant les deux protons ortho du 1,5-dinitronaphtalène par rapport au proton ortho du produit (Figure 50). Il semble donc que l'agrégat mixte dimère [diénolate/LiBr] soit très peu réactif vis-à-vis du 1,5 dinitronaphtalène.





**Figure 50.** Agrandissement du spectre 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 298 K) du brut de la réaction entre le diénolate lithié et la dinitronaphtalène en présence de LiBr (1 éq.)

La stabilité relative d'agrégats lithiés peut être comparée en ayant recours à des calculs théoriques.<sup>111</sup> En partenariat avec le Dr. Hedouin, des calculs DFT ont permis de déterminer et de comparer les stabilités relatives du diénolate tétramère solvaté par deux molécules de THF, du dimère mixte [diénolate/LiBr]\*4 THF et de l'homodimère (diénolate)<sub>2</sub>\*2 HMPA (Figure 51). L'optimisation a été réalisée par des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité) en utilisant une fonctionnelle hybrides M06-2X et la base 6-31++G\*\* avec une solvation implicite par le THF.

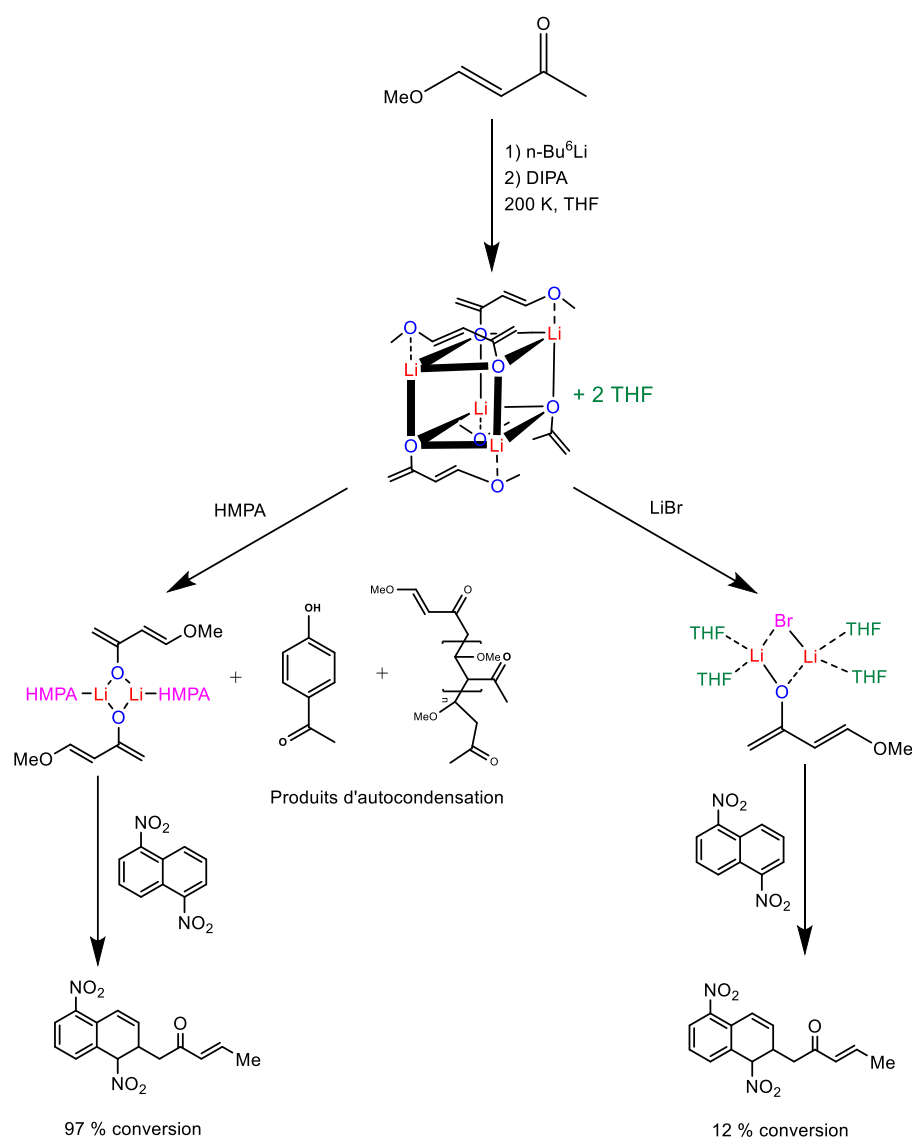


**Figure 51.** Stabilité relative des agrégats (diénolate)<sub>2</sub>, (diénolate)<sub>4</sub> et [diénolate/LiBr] par calculs DFT

Les calculs d'énergies libres montrent que le dimère mixte [diénolate/LiBr] et l'homagrégat du diénolate tétramère ont une stabilité sensiblement équivalente, ce qui explique la non réactivité du dimère mixte [diénolate/LiBr] avec le dinitronaphtalène, contrairement à l'homodimère (diénolate)<sub>2</sub>, qui est beaucoup plus réactif.

L'ensemble des analyses RMN réalisées et des résultats expérimentaux montre clairement que le tétramère du diénolate lithié n'est pas réactif vis-à-vis du 1,5 dinitronaphtalène et que l'ajout de 2.4 éq. de HMPA est indispensable pour former un agrégat homodimère solvaté par du HMPA et d'autres agrégats lithiés que nous n'avons pas pu identifier. Tenant compte du produit de la réaction et de la structure des intermédiaires identifiés, il est donc possible que l'homodimère (diénolate)<sub>2</sub>\*2 HMPA soit l'espèce réactive dans la réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène.

L'introduction du HMPA dans le milieu réactionnel s'accompagne de traces d'eau qui sont à l'origine des réactions d'autocondensation conduisant à la formation d'oligomères et un produit de cyclisation. Pour finir, la substitution du HMPA par le bromure de lithium mène à la dissociation du tétramère du diénolate en dimère mixte stable mais non réactif vis-à-vis du 1,5 dinitronaphtalène (Schéma 35).

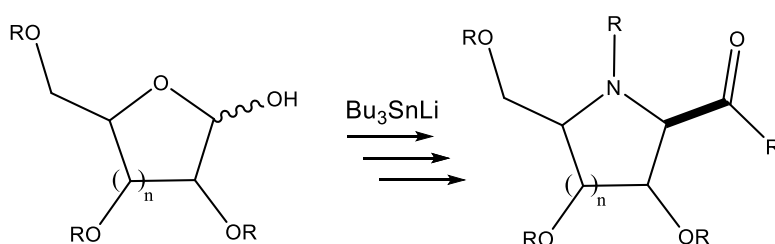


**Schéma 35.** Dissociation du tétramère du diénolate en présence de HMPA et LiBr et réactivité du diénolate vis-à-vis du 1,5-dinitronaphtalène

## C. Caractérisation d'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium

### 1. Contexte du travail

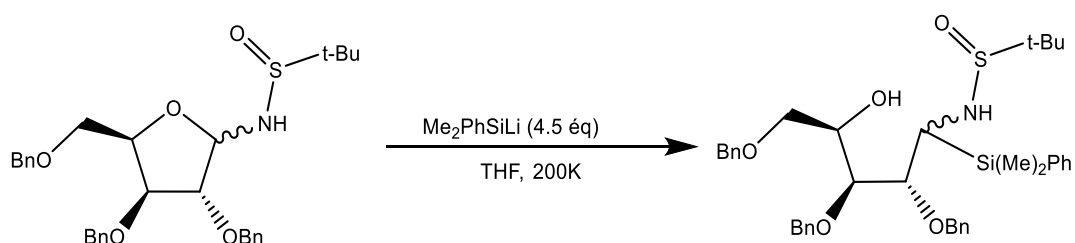
Les iminosucres sont des molécules utilisées en biochimie pour leurs propriétés remarquables en tant qu'inhibiteur de glycosidases, ce qui leur confère une grande valeur thérapeutique<sup>172</sup>, surtout pour contrôler l'absorption du glucose chez les diabétiques. Au vu de leur grand intérêt, plusieurs voies de synthèse de ces molécules ont été développées<sup>173</sup> dont une méthode impliquant des stannates de lithium et des catalyseurs au palladium<sup>172</sup> (Schéma 36).



**Schéma 36.** Synthèse multi-étapes d'iminosucres<sup>172</sup>

L'inconvénient de cette méthode de synthèse est l'utilisation des catalyseurs très coûteux, pour y remédier, d'autres composés organolithiés ont été testés.

Les organolithiens silylés sont des composés très réactifs, utilisés dans plusieurs types de réactions, notamment la synthèse de sulfinamides et d'iminosucres<sup>174</sup>. La réaction étudiée durant cette thèse est développée par l'équipe du Dr. Cyril Nicolas à l'université d'Orléans qui ont synthétisé des iminosucres, à partir de glucosamines. Cependant, une des étapes de cette synthèse implique l'introduction du groupe diméthylphénylsilyl sur le N-tert-butanesulfinylamine et la réaction atteint son rendement maximal en ajoutant 4.5 équivalents de diméthylphénylsilyllithium (Schéma 37).



**Schéma 37.** Réaction d'ouverture du cycle glucosamine

La réaction a tout de même lieu avec moins de 4.5 équivalents, et une proportionnalité est observée entre la quantité de diméthylphénylsilyllithium et le rendement de la réaction (Tableau 9).

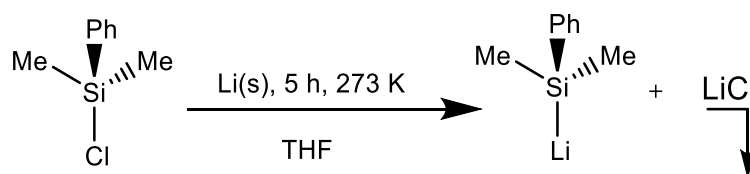
Nombre d'équivalents de (Me) <sub>2</sub> PhSiLi	Conversion [%]
1	0
2	45.88
3	57.69
4.5	96.84

**Tableau 9.** Rendement de la réaction en fonction du nombre d'équivalents de diméthylphénylsilyllithium

Il a été donc intéressant de tenter de comprendre pourquoi il est nécessaire d'ajouter un large excès (4.5 équivalents) pour avoir un rendement maximal. Une étude structurale a été entreprise par spectroscopie RMN {<sup>1</sup>H, <sup>7</sup>Li, <sup>29</sup>Si} à basse température afin de déterminer, dans un premier temps, l'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium dans le THF et expliquer sa réactivité vis-à-vis du N-tert-butanesulfinylamine.

## 2. Résultats et discussion

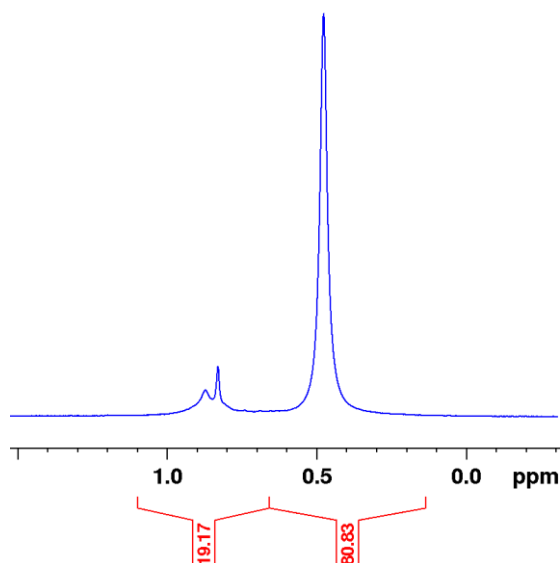
Dans un premier temps, une caractérisation de l'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium a été entreprise. Le diméthylphénylsilyllithium a été synthétisé à partir du chlorodiméthylphénylsilane et de lithium solide dans le THF-*d*<sub>8</sub> distillé (Schéma 38)<sup>175</sup>. La solution obtenue est directement utilisée pour les analyses RMN sans passer par une étape de centrifugation.



**Schéma 38.** Préparation du diméthylphénylsilyllithium

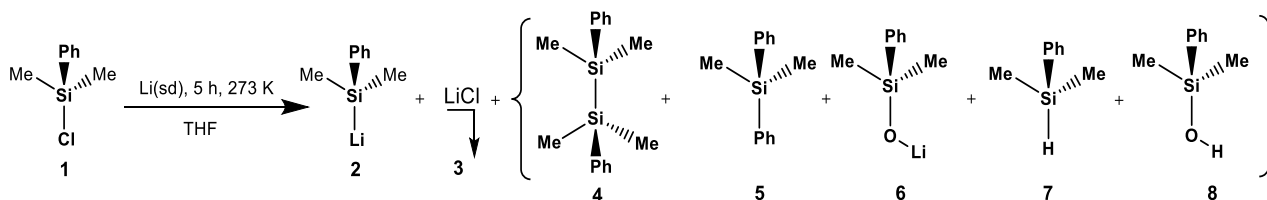
Un échantillon RMN a été préparé en diluant la solution de Me<sub>2</sub>PhSiLi dans le THF-*d*<sub>8</sub> fraîchement distillé dans des conditions inertes et en maintenant le tube à basse température, dans un bain d'acétone/carboglance. Une série de spectres RMN 1D <sup>1</sup>H et <sup>7</sup>Li a été ensuite enregistrée à 200 K. Le spectre 1D <sup>7</sup>Li montre la présence d'une espèce majoritaire (80%) caractérisé par un singulet à 0.5 ppm qui pourrait correspondre au diméthylphénylsilyllithium ainsi que des signaux vers 0.9 ppm qui correspondent à des

produits secondaires lithiés (20%) (Figure 52). Cependant, aucun pic correspondant au LiCl résiduel ( $\approx 0$  ppm) n'a été observé.



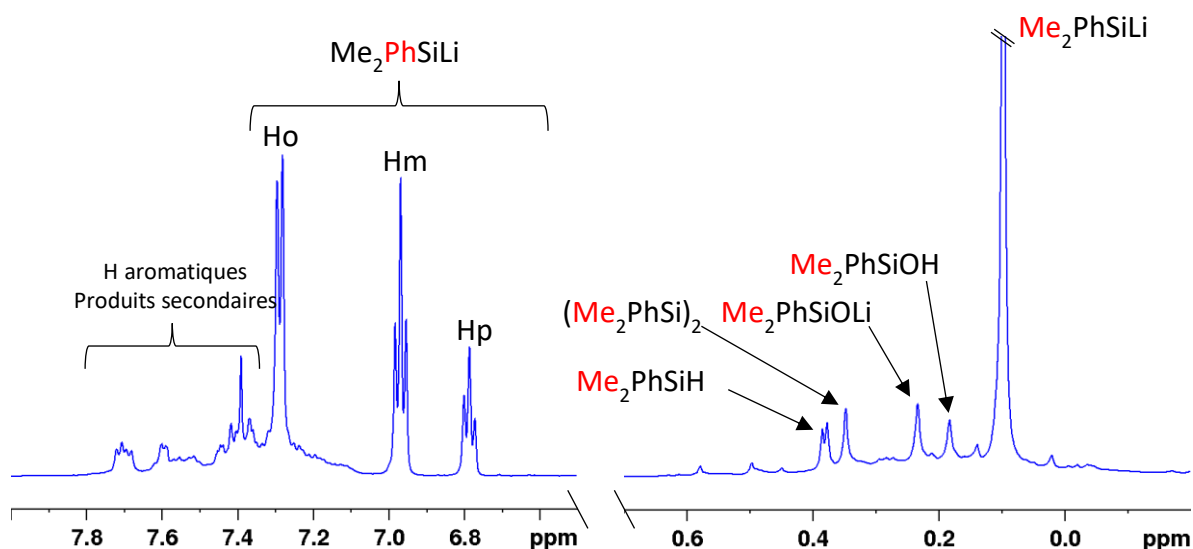
**Figure 52.** Spectre 1D  $^7\text{Li}$  (194 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)

Un spectre 1D  $^1\text{H}$  a été ensuite enregistré (Figure 53) et a permis, en se basant sur les données de la littérature,<sup>175</sup> d'identifier les signaux du diméthylphénylsilyllithium majoritaire **2** ainsi que les sous-produits minoritaires de la réaction (Schéma 39).

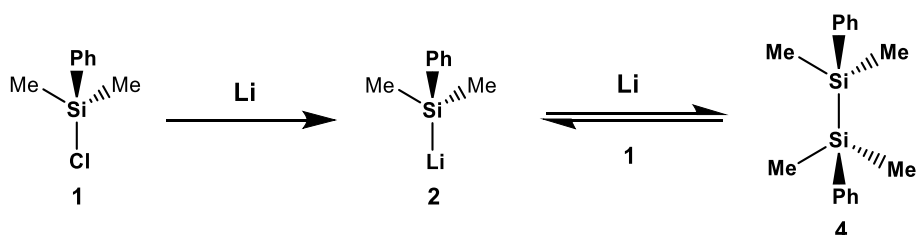


**Schéma 39.** Préparation du diméthylphénylsilyllithium **2** dans le THF

Les sous-produits **4-8** sont formés suite à l'hydrolyse du diméthylphénylsilyllithium **2** avec les traces d'eau potentiellement présentes en solution pour former le diméthylphénylsilanol **8** ou bien la réaction du diméthylphénylsilyllithium avec son précurseur, le chlorodiméthylphénylsilane **1**, pour former le dimère **4** (Schéma 40).



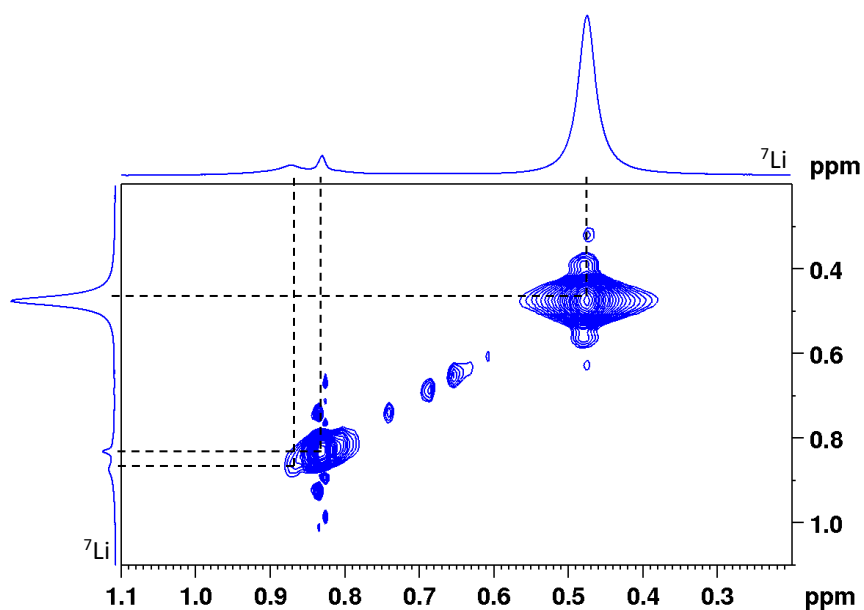
**Figure 53.** Spectre 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)



**Schéma 40.** Formation de produit-secondaire  $4^{175}$

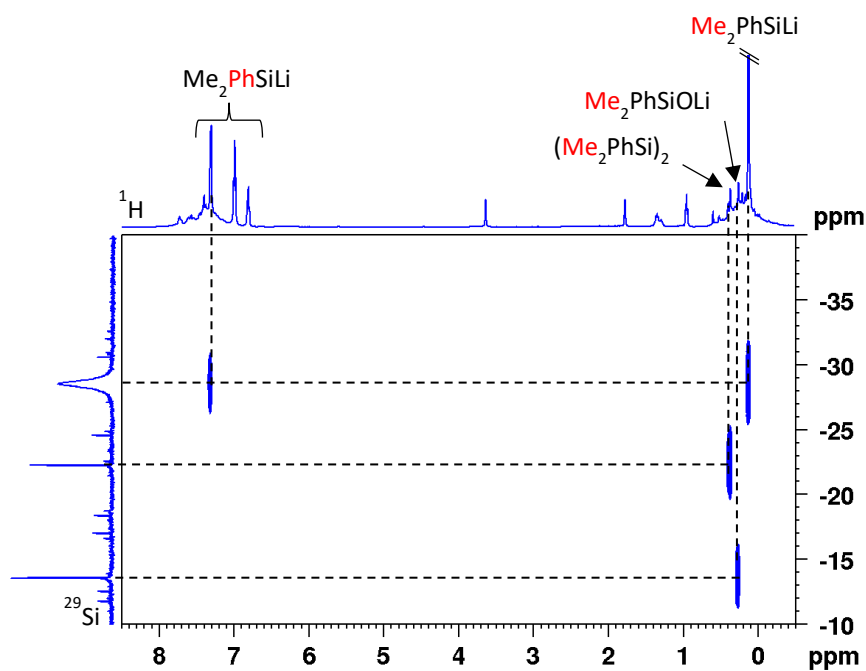
Plusieurs exemples d'agrégats mixtes entre des amidures, alcoolates de lithium et des halogénures de lithium ont été décrits dans la littérature<sup>176-178</sup>. La présence de chlorure de lithium dans la solution du diméthylphénylsilyllithium ne pouvant être totalement exclue, nous avons donc pensé que des agrégats mixtes diméthylphénylsilyllithium **2**/chlorure de lithium **3** ou diméthylphénylsilanolate lithié **6**/chlorure de lithium **3** pouvaient être formés et pris en compte lors de notre étude.

Une série de cartes RMN 2D a été ensuite enregistrée afin de caractériser l'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium. Une expérience 2D  $^7\text{Li-}^7\text{Li}$  EXSY a permis d'investiguer les possibles échanges entre noyaux lithium (Figure 54) et aucune corrélation d'échange n'a été observée.



**Figure 54.** Carte RMN 2D  $^7\text{Li}$ - $^7\text{Li}$  EXSY (194 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)

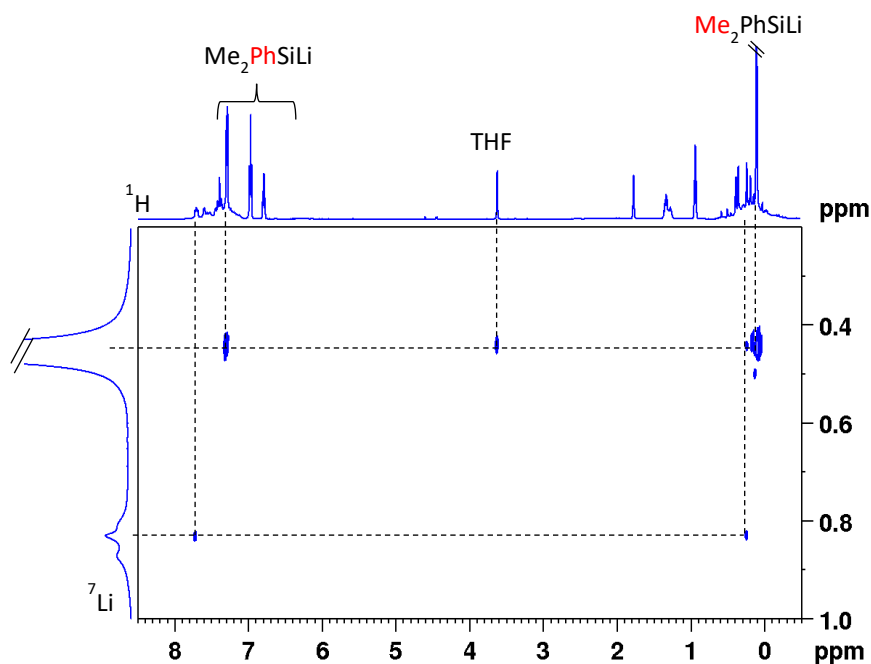
Cette information est l'indication de la formation d'un homoagrégat majoritaire et au moins deux agrégats lithiés minoritaires distincts. Une carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{29}\text{Si}$  HMBC a permis d'identifier les signaux  $^1\text{H}$  et  $^{29}\text{Si}$  du diméthylphénylsilyllithium majoritaire, ainsi que deux autres produits secondaires silylés : le  $\text{Me}_2\text{PhSiOLi}$  et le  $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2$  (Figure 55).



**Figure 55.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{29}\text{Si}$  HMBC d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M) dans le THF- $d_8$  à 200 K

En effet, les signaux protons du groupe méthyle à 0.12 ppm et le signal du proton aromatique ortho à 7.31 ppm du diméthylphénylsilyllithium corrént avec un large signal majoritaire en  $^{29}\text{Si}$  à -28.5 ppm. La largeur de ce signal peut être expliquée par le couplage scalaire  $^1J_{\text{Li}-^{29}\text{Si}}$ , confirmant ainsi la présence du  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$  dans le milieu. Les signaux minoritaires des protons des groupes  $\text{CH}_3$  du  $\text{Me}_2\text{PhSiOLi}$  à 0.25 ppm corrént avec un singulet à -13.5 ppm en  $^{29}\text{Si}$  et les signaux protons des groupes  $\text{CH}_3$  du  $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2$  à 0.36 ppm corrént avec le pic à -22.2 ppm.

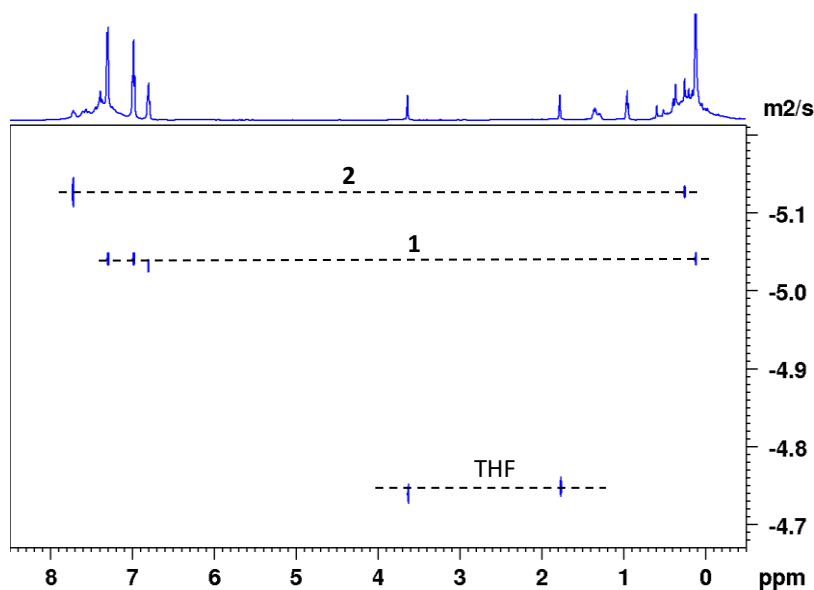
Une carte 2D  $^1\text{H}$ - $^7\text{Li}$  HOESY a été ensuite enregistrée dans le but de mettre en évidence les interactions dipolaires qui peuvent exister entre les signaux des noyaux  $^7\text{Li}$  et  $^1\text{H}$  (Figure 56). Sur la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^7\text{Li}$  HOESY, des taches de corrélations sont observées entre le signal majoritaire en lithium à 0.5 ppm et les signaux des protons aromatiques en ortho à 7.31 ppm, des groupes méthyle majoritaires à 0.12 ppm et plus faiblement avec le signal proton du THF à 3.62 ppm. L'observation d'une interaction avec les protons du solvant confirme la solvation de l'agrégat par le THF. Le signal minoritaire en lithium à 0.82 ppm corréle également avec un des signaux méthyle à 0.25 ppm et un signal d'un proton aromatique à 7.72 ppm, correspondant à la sous-espèce lithiée, le  $\text{PhMe}_2\text{SiOLi}$ .



**Figure 56.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^7\text{Li}$  HOESY ( $\tau_m = 0.6$  s, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)

Afin de valider les structures proposées, une expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY a été enregistrée et les signaux des protons aliphatiques et aromatiques qui correspondent à l'espèce lithiée majoritaire et au sous-produit lithié ont été sélectionnés. Les masses molaires ont été calculées en utilisant la diffusion du THF comme référence interne (Figure 57).





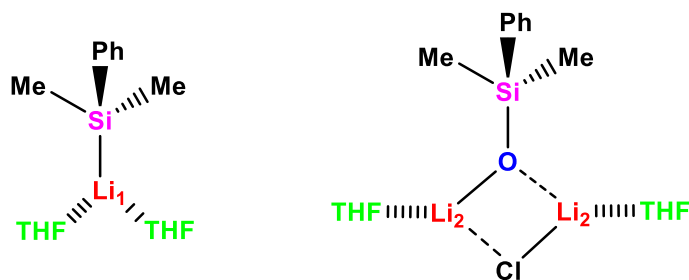
**Figure 57.** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, THF- $d_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)

Le calcul des masses molaires grâce à la méthode de calibration externe a permis de déterminer des masses de  $\approx 275$  g/mol pour l'espèce 1, qui correspond à un diméthylphénylsilyllithium monomère solvaté en moyenne par deux molécules de THF, et de  $\approx 345$  g.mol $^{-1}$  pour l'espèce 2 correspondant à un dimère mixte [PhMe $_2$ SiOLi/LiCl] solvaté par deux molécules de THF (Tableau 10).

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
THF (réf) : 1.76 et 3.63 ppm	-4.7495	-	-	-
Espèce 1	-5.0609	275	286	4 %
Espèce 2	-5.1414	342	345	1%

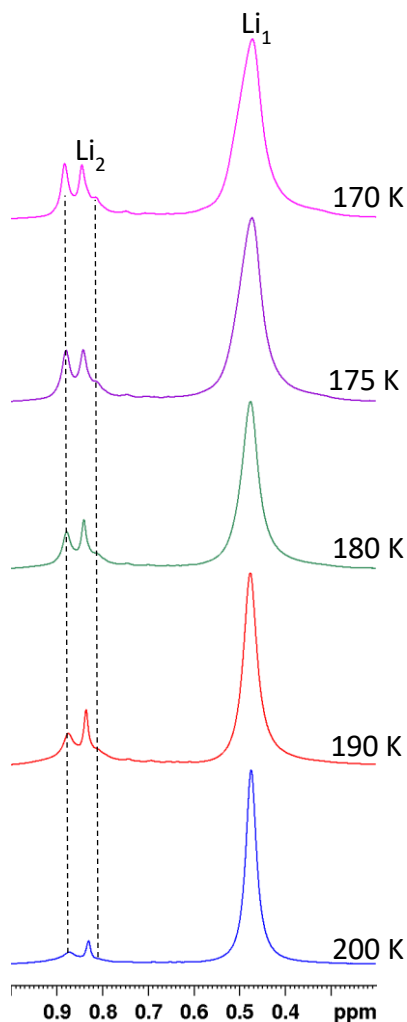
**Tableau 10.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

Le fait que le diméthylphénylsilyllithium soit sous forme de monomère en solution explique donc sa grande réactivité, puisque généralement plus un agrégat est petit, plus il est réactif<sup>155</sup> (Figure 58).



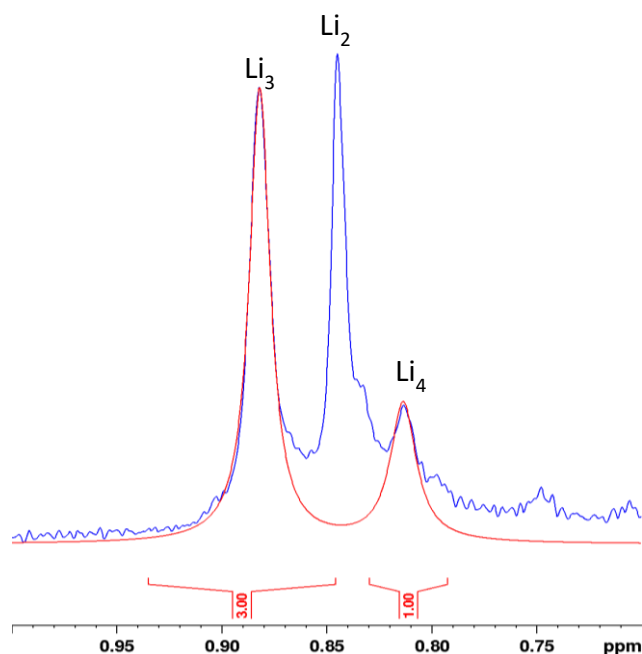
**Figure 58.** Structures du diméthylphénylsilyllithium et du dimère mixte  $[\text{PhMe}_2\text{SiOLi/LiCl}]$  dans le THF

Néanmoins, un troisième signal minoritaire large observé à 0.87 ppm sur le spectre  $1\text{D } ^7\text{Li}$  n'a pas pu être identifié par les expériences citées auparavant. Le comportement dynamique des espèces organolithiées étant connu pour altérer la qualité des signaux RMN et conduire à la coalescence, nous avons décidé de limiter les échanges, en baissant progressivement la température de 200 à 170 K (Figure 59).



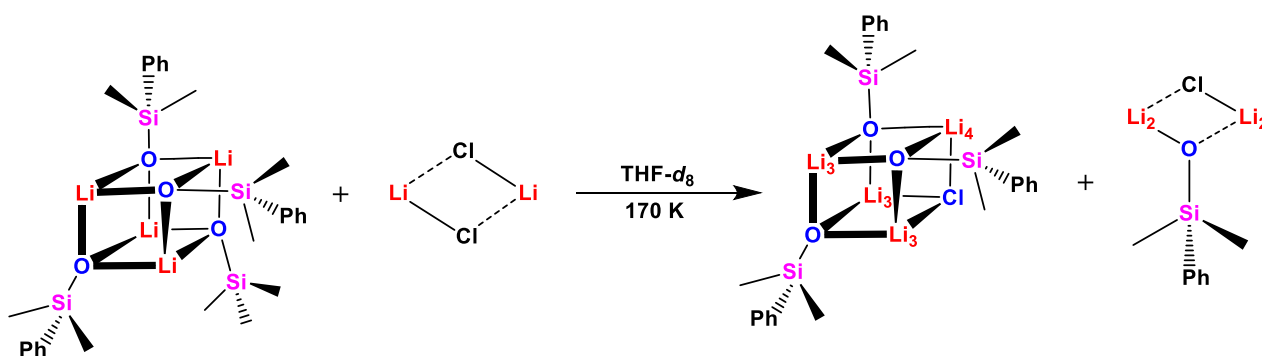
**Figure 59.** Spectres  $1\text{D } ^7\text{Li}$  (194 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 170-200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M)

Le spectre lithium 7 obtenu à 170 K, de qualité raisonnable, montre que la troisième espèce est caractérisée par deux signaux à 0.88 et 0.81 ppm. Un traitement gaussien du spectre  $^7\text{Li}$  a permis d'affiner les signaux et d'améliorer grandement la résolution facilitant la déconvolution du spectre à l'aide du logiciel DMfit (Figure 60).



**Figure 60.** Superposition des spectres 1D  $^7\text{Li}$  (194 MHz,  $\text{THF-d}_8$ , 200 K) d'une solution de diméthylphénylsilyllithium (0.2 M, en bleu) et du spectre  $^7\text{Li}$  obtenu par déconvolution des signaux à l'aide du logiciel DMfit (en rouge)

Le rapport d'intégration de 3:1 des signaux  $\text{Li}_3$  à 0.88 ppm et  $\text{Li}_4$  à 0.81 ppm, obtenu à partir de la déconvolution des signaux indique que ces deux atomes de lithiums appartiennent à un agrégat mixte tétramère 3:1. Cet agrégat est probablement le tétramère  $[(\text{PhMe}_2\text{SiOLi})_3/\text{LiCl}]$  qui se forme en même temps que la forme dimère  $[(\text{PhMe}_2\text{SiOLi})/\text{LiCl}]$  à partir du tétramère  $(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})_4$  et du dimère  $(\text{LiCl})_2$  (Schéma 41)<sup>179,180</sup>.

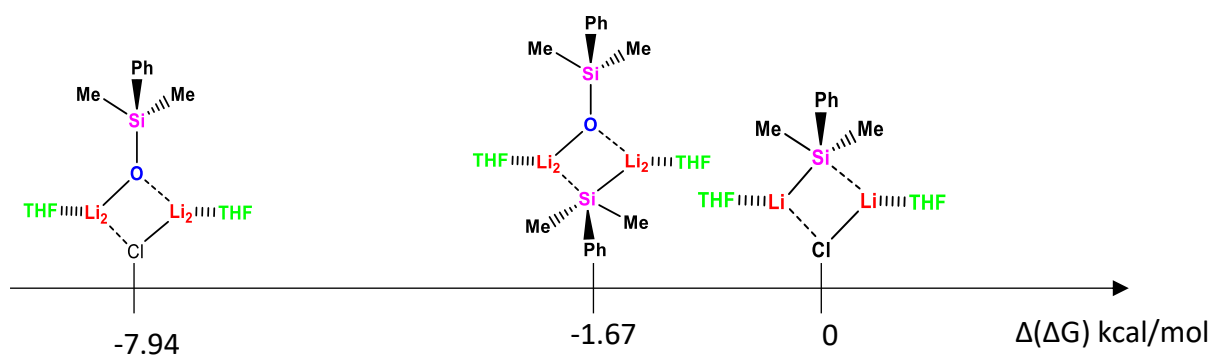


**Schéma 41.** Formation d'agrégats mixtes  $[(\text{PhMe}_2\text{SiOLi})/\text{LiCl}]$  tétramère et dimère

Des calculs théoriques réalisés par le Dr. Hedouin ont permis de déterminer les énergies libres des deux agrégats et de comparer leurs stabilités relatives selon l'équation 14 et en prenant comme référence l'agrégat mixte  $[(\text{Me}_2\text{PhSiLi})/\text{LiCl}] \cdot 2 \text{ THF}$ .

$$\text{Stabilité relative} = \Delta G_{\text{agrégat}[(\text{Me}_2\text{PhSiLi})/\text{LiCl}] \cdot 2 \text{ THF}} - (2\Delta G_{\text{THF}} + \Delta G_{\text{Me}_2\text{PhSiLi}} + \Delta G_{\text{LiCl}}) \quad (\text{Eq.14})$$

Les résultats obtenus montrent une forte stabilité relative du dimère mixte  $[(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})/\text{LiCl}]$  par rapport aux dimères mixtes  $[(\text{Me}_2\text{PhSiLi})/\text{LiCl}]$  et  $[(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})/(\text{Me}_2\text{PhSiLi})]$ , la formation du dimère  $[(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})/\text{LiCl}]$  est donc plus favorisée. Cette forte stabilité, en accord avec l'absence de corrélation d'échange intermoléculaire avec le diméthylphénylsilyllithium sur la carte 2D  $^7\text{Li}-^7\text{Li}$  EXSY, est certainement à l'origine de la non réactivité de cette espèce vis-à-vis du N-tert-butanesulfinylamine et justifie la nécessité de l'ajout d'un excès de la solution du  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$ .



**Figure 61.** Stabilité relative des agrégats mixtes  $[(\text{Me}_2\text{PhSiLi})/\text{LiCl}]$ ,  $[(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})/(\text{Me}_2\text{PhSiLi})]$  et  $[(\text{Me}_2\text{PhSiOLi})/\text{LiCl}]$  par calculs DFT

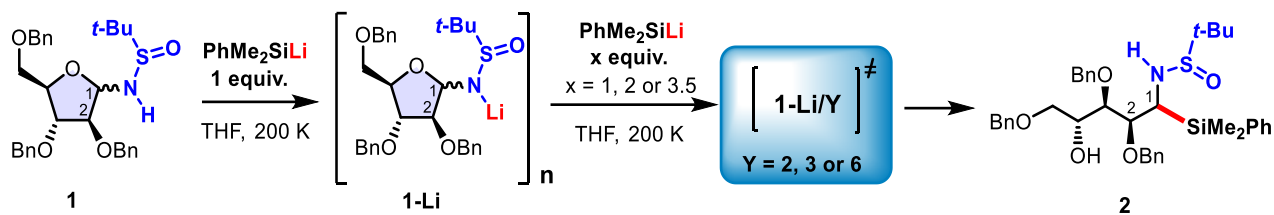
## D. Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, une analyse structurale de composés lithiés a été réalisée grâce aux expériences RMN 1D et 2D classiques ainsi que des méthodes plus récentes telles que l'expérience DOSY en observation  $^1\text{H}$  et  $^6\text{Li}$  avec une calibration externe.

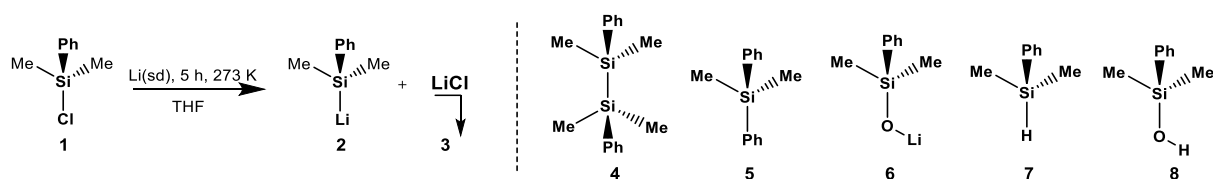
Dans une première partie, une étude structurale a été réalisée par RMN  $\{^1\text{H}, ^6,7\text{Li}, ^{31}\text{P}\}$  à basse température (200 K) du diénolate lithié en solution dans le THF- $d_8$ . En absence de HMPA, nous avons confirmé que la structure du diénolate lithié est un tétramère solvaté en moyenne par 2 molécules de THF et que l'ajout du HMPA provoque la dissociation du tétramère en un homodimère solvaté par 2 molécules de HMPA. La formation d'oligomères lithiés caractérisés par des signaux larges sur le spectre lithium a été mise en évidence par l'analyse de la solution après hydrolyse et nous avons identifié les produits d'autocondensation probablement issus de ces agrégats oligomères. Cette partie a été complétée par une étude de la réactivité du diénolate lithié vis-à-vis du 1,5-dinitronaphthalène en présence du bromure de lithium. Une absence de conversion a été observée malgré la formation d'un agrégat mixte [diénolate/LiBr], indiquant la grande stabilité et la non réactivité de cet agrégat mixte vis-à-vis de 1,5 dinitronaphthalène. L'ensemble de ces résultats a permis de comprendre la réactivité du diénolate lithié avec le 1,5-dinitronaphthalène en mettant en évidence l'importance du HMPA pour former l'intermédiaire diénolate lithié dimère plus réactif. Malheureusement nous n'avons pas identifié tous les agrégats lithiés minoritaires dans la solution.

Dans une seconde partie, la structure du diméthylphénylsilyllithium a été caractérisé à 200 K dans le THF afin d'expliquer sa réactivité vis-à-vis du N-tert-butanesulfinylamine et la nécessité d'ajouter 4.5 équivalents de ce dernier afin d'obtenir un rendement maximal. La structure caractérisée correspond à un monomère solvaté par deux molécules de THF. Les produits lithiés secondaires de la synthèse du diméthylphénylsilyllithium ont été également identifiés et correspondent à des agrégats mixtes diméthylphénylsilanolate de lithium/chlorure de lithium, ces espèces sont très stables ce qui explique la nécessité d'utiliser un excès de  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$  dans la réaction d'ouverture du cycle du N-tert-butanesulfinylamine.

Comme perspective à ce travail et pour mieux comprendre les fondements mécanistiques de l'addition du diméthylphénylsilyllithium à la N-tert-butanesulfinylamine **1** (Schéma 42), nous prévoyons d'étendre nos recherches aux études structurales par RMN des intermédiaires N-tert-butanesulfinylamines (**1-Li**) lithiés ainsi que de leurs complexes avec des réactifs lithiés formés à différents rapports  $\text{PhMe}_2\text{SiLi}$  allant de 1 à 4.5 équivalents.



**Schéma 42.** Réaction d'ouverture du cycle glucosamine par le  $\text{Me}_2\text{PhSiLi}$



**Schéma 43.** Préparation du diméthylphénylsilyllithium **4** dans le THF et produits secondaires formés

En effet, le système global implique quatre entités hautement polaires (Schéma 43) qui sont le diméthylphénylsilyllithium **2**, le diméthylphénylsilanolate de lithium **6**, le chlorure de lithium **3** et la N-sulfinylamine lithiée **1-Li**, formée au cours de la réaction. Considérant que cette dernière s'accumule progressivement dans le milieu, le problème est finalement de sonder les interactions compétitives entre quatre partenaires polaires aux concentrations dépendants du temps. L'évaluation des affinités relatives entre les N-tert-butanesulfinylamines lithiées **1-Li**, le diméthylphénylsilyllithium **2**, le diméthylphénylsilanolate de lithium **6** et le chlorure de lithium **3** était pourtant relativement complexe. En outre, si la cinétique de la réaction est suffisamment lente dans l'échelle de temps de la RMN, l'interaction de ces espèces lithiées et la structure des complexes ainsi formés **1-Li/Y** ( $Y = 2, 3, 6$ ) peuvent être caractérisées en utilisant la RINNMR et un ensemble de séquences très récentes basées sur la RMN 2D ultra-rapide<sup>50</sup>. Ces séquences permettent d'obtenir des spectres RMN 2D dans un laps de temps réduit allant d'une fraction de seconde à quelques minutes en fonction des échantillons.

## **Chapitre 3**

---

### **Etude mécanistique de réactions photo-induites par RMN couplée à l'illumination in-situ**

## A. Introduction

### 1. Chimie des réactions photo-induites

#### 1.1 Généralités

La photochimie constitue une boîte à outils puissante pour une large gamme de réactions chimiques et une partie importante de la chimie verte. Son plus grand avantage est sa capacité à remplir les conditions énergétiques nécessaires à la réalisation de transformations chimiques qui seraient irréalisables avec des équivalents thermiques ou bien qui nécessiteraient des conditions de température et de pression élevés, ainsi que le passage par des catalyseurs métallique couteux<sup>181</sup>. L'absorption d'une mole de photons de lumière UV fournit jusqu'à 130 fois plus d'énergie qu'une excitation thermique<sup>182</sup>. Cette grande quantité d'énergie permet de surmonter les barrières énergétiques pour permettre le déroulement de la réaction. La source de lumière peut varier dans le domaine de l'UV-visible; allant de la lumière inépuisable du soleil jusqu'aux sources LED UV-visibles avec des longueurs d'onde différentes en fonction de la réaction. Les réactions photo-induites ont toujours existé, grâce à la lumière du soleil qui induit des réactions en chaîne dans la nature. Ce n'est qu'à partir du 19<sup>ème</sup> siècle que la photochimie a commencé à se développer grâce aux travaux de Trommsdorff, Sestini et Cannizzaro<sup>183</sup> qui avaient réussi à mettre au point une réaction photo-induite et stéréosélective sur un type de lactones, nommés Santonine, présent dans certaines fleurs en les transformant ainsi en acides carboxyliques (Schéma 44). Depuis cette découverte, la photochimie est devenue un pilier de la synthèse organique<sup>184</sup>.

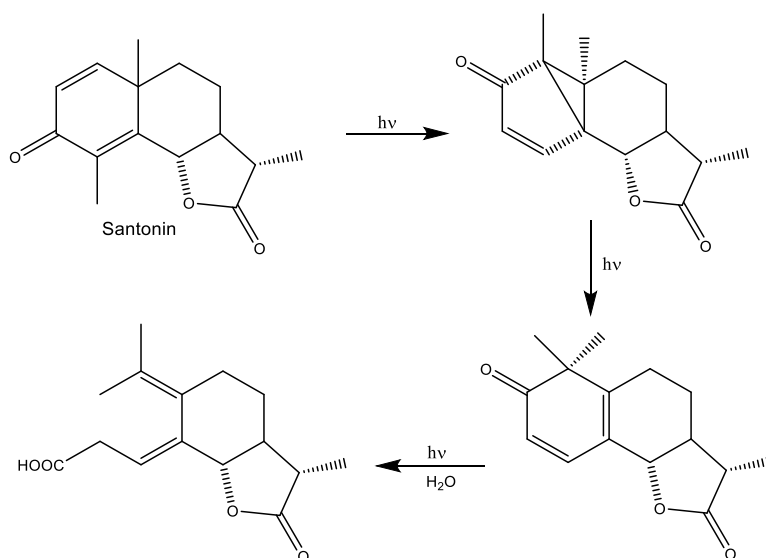


Schéma 44. Réaction photo-induite de la Santonine<sup>183</sup>



L'effet de la lumière absorbée sur la molécule a été étudié vers les années 1841 grâce aux expériences de Draper qui ont abouti à la première loi de la photochimie dite loi de Grotthus-Draper<sup>185</sup>. Cette loi stipule que seule une radiation lumineuse absorbée par un système peut initier une réaction photochimique, ce qui décrit l'étape de photoexcitation, nécessaire à toute transformation photochimique.

C'est ensuite grâce aux travaux de Einstein et Stark au début des années 1900 que la loi de l'équivalent photochimique, nommée loi de Stark-Einstein<sup>186</sup> a été émise postulant que dans un processus photochimique, pour chaque photon de lumière absorbé par une molécule, elle réagit selon le saut énergétique molaire définie par cette relation :

$$\Delta E = N_A h \nu \quad (\text{Eq. 15})$$

Où  $N_A$  est le nombre d'Avogadro,  $h$  est la constante de Planck et  $\nu$  est la fréquence du rayonnement absorbée. Cette loi a permis donc de quantifier l'énergie nécessaire pour induire une réaction photo-induite.

La photochimie recouvre un large domaine d'application; notamment dans la polymérisation radicalaire permettant de synthétiser des photopolymères biologiques<sup>187</sup>, les réactions d'halogénéation radicalaires<sup>188</sup>, synthèse de vitamines<sup>189</sup>, photo-oxydations<sup>190</sup>, la synthèse de molécules bioactives<sup>191</sup>, et dans le domaine pharmaceutique et agrochimique<sup>192</sup>.

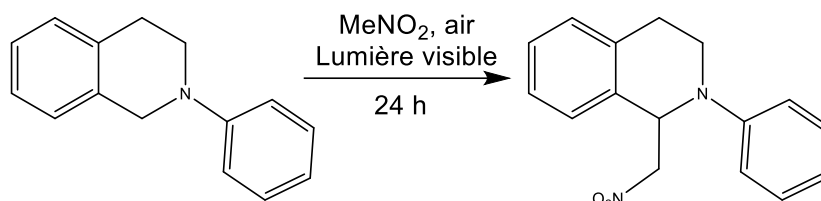
## 1.2 Photochimie en synthèse organique

### a. Liaisons C-C

En synthèse organique, les réactions de condensation qui transforment des liaisons C-H en liaisons C-C nécessitent généralement des conditions de température très élevée ou des catalyseurs coûteux<sup>193</sup>. L'intérêt de la photochimie est de s'affranchir de ces conditions et de réaliser ces réactions dans des conditions douces et en respectant les règles de la chimie verte<sup>194</sup>.

Les réactions redox photocatalysées ont pris de l'ampleur durant la dernière décennie, devenant ainsi une méthode puissante pour la fonctionnalisation des liaisons C-H sous des conditions douces<sup>195</sup>. Une des réactions développée dans la littérature est une fonctionnalisation photocatalytique d'une liaison C-H d'une amine tertiaire, nommée réaction de Aza-Henry<sup>196</sup>.

L'investigation mécanistique a été réalisée par le groupe de Gschwind qui ont réussi à identifier les intermédiaires de la réaction et à suivre la réaction en temps réel en réalisant une courbe cinétique par RMN couplée à l'illumination in-situ<sup>197</sup>.

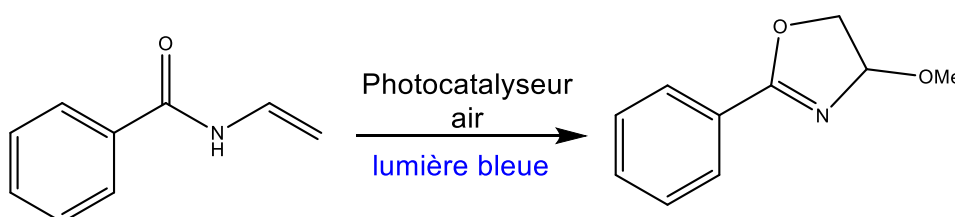


**Schéma 45.** Réaction photocatalytique d'Aza-Henry

D'une manière générale, les réactions de condensation sont un pilier fondamental de la synthèse organique et l'utilisation de la lumière a permis de faciliter les conditions pour certaines réactions de formation de liaisons C-C.

#### b. Liaisons C-O

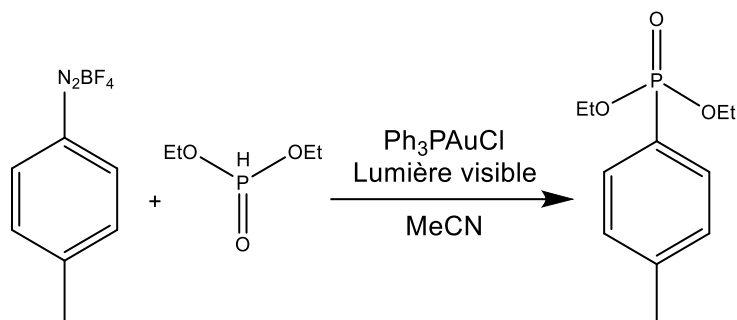
La photochimie procure la possibilité de produire des intermédiaires radicalaires très réactifs à température ambiante offrant ainsi la possibilité d'obtenir des produits généralement inaccessibles dans des conditions thermiques. Les réactions d'oxydation photo-induites qui permettent de transformer des liaisons C-H en C-O sont très importantes en chimie organique vu qu'elles permettent l'accès à une large gamme de groupes fonctionnels comme par exemple la synthèse d'oxazolines, qui sont des composés très utilisés comme ligands chiraux en synthèse asymétrique mais aussi dans l'industrie pharmaceutique, développée par Fu et *al.*<sup>198</sup>(Schéma 46).



**Schéma 46.** Réaction photocatalytique de synthèse d'oxazoline

### c. Liaisons C-P

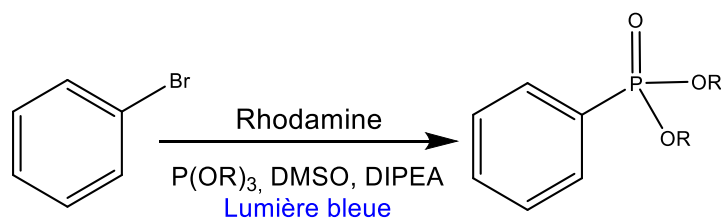
Les composés organophosphorés ont une large gamme d'applications en synthèse organique<sup>199</sup>, chimie médicinale<sup>200</sup>, agrochimie<sup>201</sup> et chimie des matériaux<sup>202</sup>. Ces composés sont généralement obtenus grâce à des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition (généralement le palladium ou le Ruthénium)<sup>203</sup>. De grands efforts ont été consacrés pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse de composés organophosphorés notamment les phosphonates d'aryles; leur synthèse a été développée par Toste et *al.*<sup>204</sup> (Schéma 47).



**Schéma 47.** Réaction photocatalytique de synthèse de phosphonate d'aryle

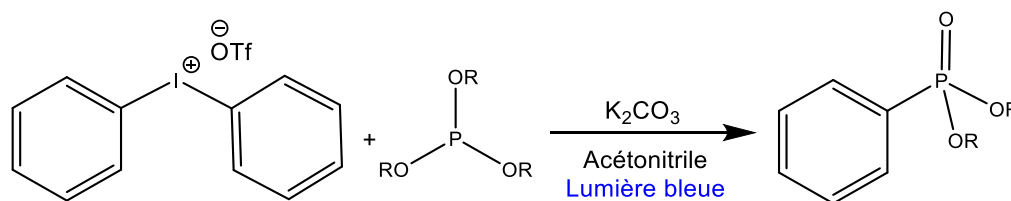
Dans leurs travaux, Toste et *al.* ont généré des phosphonates d'aryle en utilisant des catalyseurs à bases d'or et de ruthénium sous des conditions douces (température ambiante, lumière visible). Plus tard, d'autres équipes ont voulu développer cette réaction en essayant de s'affranchir de ces catalyseurs très coûteux.

En 2016, König et *al.*<sup>205</sup> ont utilisé le bromobenzène comme précurseur pour la réaction d'arylation, ce qui leur a permis d'obtenir des phosphonates d'aryle en utilisant un photocatalyseur nommé rhodamine ainsi que le N,N'-diisopropyléthylamine en tant que quench réducteur de la réaction (Schéma 48).



**Schéma 48.** Réaction photocatalytique d'Arbuzov<sup>205</sup>

L'optimisation de cette réaction a continué avec les travaux de l'équipe du Dr. Sami Lakdhar<sup>206</sup> qui a mis au point une manière élégante de synthétiser des phosphonates d'aryles, sans passer par un catalyseur couteux, à partir du diphenyliodonium triflate et une base faible sous lumière bleue (Schéma 49), cette réaction sera plus détaillée ultérieurement.

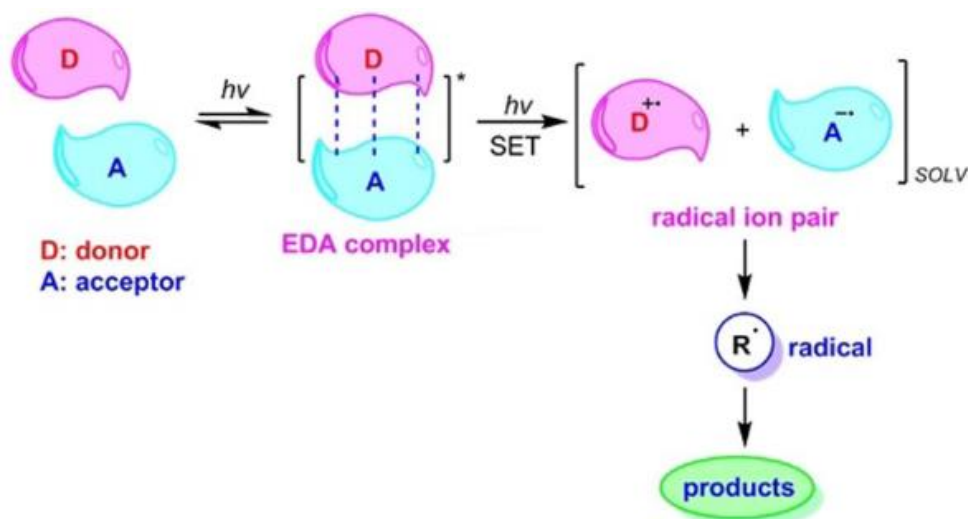


**Schéma 49.** Réaction photo-induite de phosphonation développée par S. Lakdhar et *al.*

### 1.3 Complexes donneurs-accepteurs d'électrons

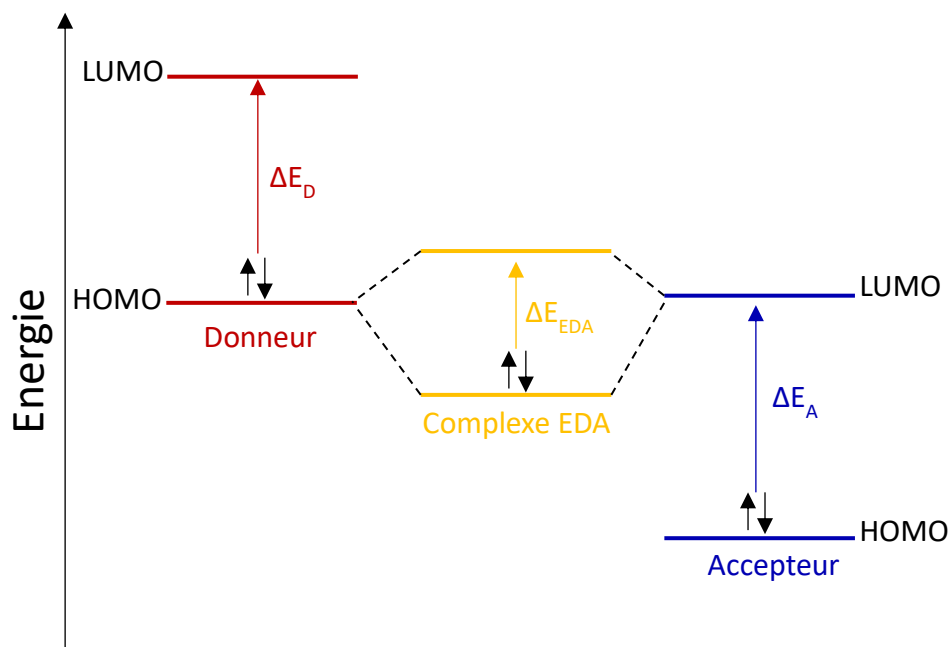
La photochimie a pris une grande ampleur durant ces dernières années, notamment pour son mode de fonctionnement qui diffère des réactions classiques<sup>207</sup>. En effet, la plupart des réactions photo-induites nécessitent l'utilisation d'un photocatalyseur permettant de passer à l'état excité pour que la réaction puisse avoir lieu par le biais d'un transfert d'électrons<sup>208</sup>. Dans certains cas, en présence d'un substrat riche en électrons (donneur) et une molécule pauvre en électrons (accepteur), un complexe moléculaire nommé donneur-accepteur d'électrons « EDA » peut se former et jouer le rôle de l'espèce photoactive.

Les complexes EDA ont été décrits vers les années 50 par Mulliken<sup>209</sup> et sont, la plupart du temps, caractérisés par spectroscopie UV-visible<sup>210,211</sup> et, si elle est disponible, la structure cristalline du complexe est étudiée par diffraction des rayons X<sup>212,213</sup>. Cependant, il y a encore peu d'investigations expérimentales du fait que généralement, ces complexes sont instables et passent directement à l'état excité en présence de lumière ou de température résultant du transfert intramoléculaire d'électrons<sup>214</sup>. Une fois que le complexe EDA capte la lumière, il subit une photoexcitation qui induit un processus de transfert d'électrons unique<sup>215</sup>. Ce processus génère des intermédiaires radicalaires qui, par divers processus radicalaires, se transforment en produits (Figure 62).



**Figure 62.** Représentation de la formation du complexe EDA<sup>208</sup>

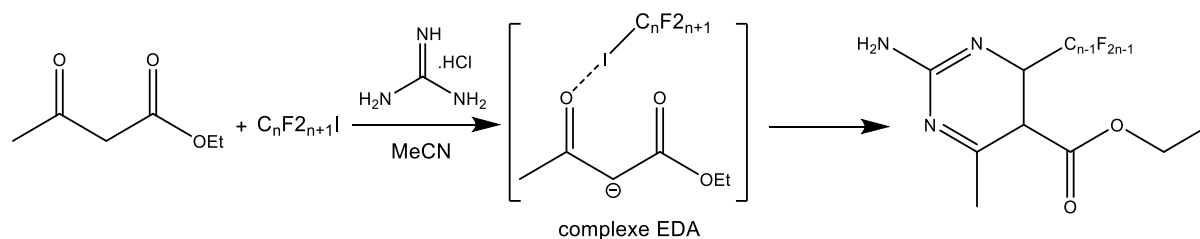
La formation du complexe EDA se base sur un donneur **D** qui possède un faible potentiel d'ionisation et un accepteur **A** ayant une forte affinité électronique<sup>216</sup>. Le complexe formé possède alors une nouvelle bande d'absorption distincte de celles des réactifs et qui résulte de la combinaison entre l'orbitale HOMO du donneur et la LUMO de l'accepteur. Ainsi, l'écart énergétique entre l'orbitale HOMO et la LUMO du complexe EDA résultant est inférieur à celui du donneur et de l'accepteur (Figure 63).



**Figure 63.** Diagramme d'orbitales moléculaires de la formation du complexe EDA

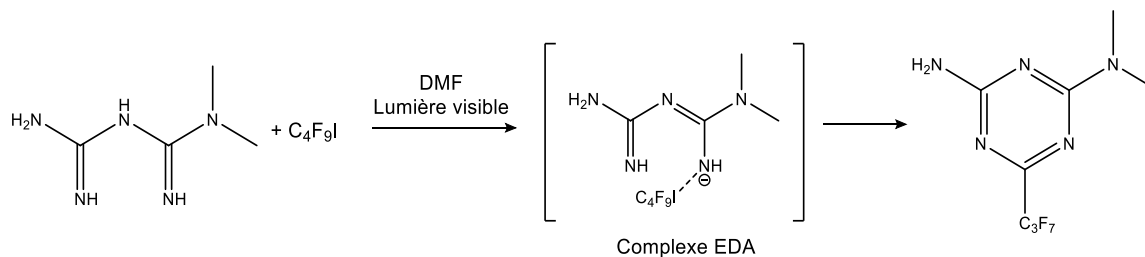
Les complexes EDA sont liés par des liaisons non-covalentes, des interactions faibles qui dépendent de la nature du donneur et de l'accepteur : interactions  $\pi$ - $\pi$ <sup>217</sup> (notamment appelé  $\pi$  stacking) dans le cas des molécules aromatiques, liaisons hydrogène ou bien liaisons halogène<sup>218,219</sup>. La distance entre le donneur et l'accepteur est donc légèrement inférieure à la somme des rayons de Van Der Waals des noyaux liés<sup>212,220</sup>. Les interactions entre le donneur et l'accepteur sont faibles, de l'ordre de l'interaction solvant-soluté, de ce fait, le solvant peut avoir un impact sur la formation du complexe puisqu'il peut avoir des interactions solvant-complexe<sup>221</sup>. En raison de ces interactions faibles, les complexes EDA ne sont pas très stables en solution et subissent une dynamique d'échange rapide avec les formes libres de l'accepteur et du donneur<sup>222</sup>. Dans ces conditions, l'environnement chimique des protons des deux espèces impliquées dans le complexe change et un décalage des déplacements chimiques en proton peut être observé.

Plusieurs cas de formation de complexes EDA ont été proposés dans la littérature, notamment dans le domaine de la synthèse des produits pharmaceutiques, où les molécules présentent souvent des structures hétérocycliques<sup>223</sup>. Dans ce contexte, les réactions radicalaires peuvent efficacement aboutir à la formation de structures cycliques et hétérocycliques passant par la formation de complexes EDA. Des travaux publiés par Wang et *al.*<sup>224</sup> en 2017 rapportent une série de réactions de cyclisation photo-induites entre l'acétoacétate d'éthyle, l'iodure de perfluoroalkyle et le chlorhydrate de guanidine formant des pyrimidines perfluoroalkylées. La formation d'un complexe EDA entre l'acétoacétate d'éthyle qui joue le rôle de donneur et l'iodure de perfluoroalkyle qui joue le rôle d'accepteur a été proposée et la structure a été vérifiée par calculs DFT, en comparant la distance entre l'oxygène et l'iode à la somme des rayons de Van Der Waals (Schéma 50).



**Schéma 50.** Mécanisme de réaction de formation de pyrimidines perfluoroalkylées

En 2019, Liang et al.<sup>225</sup> ont décrit une méthode de préparation de la perfluoroalkyl-s-triazine, couramment utilisée dans le domaine pharmaceutique et les matériaux, via un processus d'illumination initiée par un complexe EDA entre l'iodure de perfluoroalkyle et un dérivé de biguanidine, en supposant que l'iode est un bon accepteur qui peut faciliter le transfert monoélectronique (Schéma 51).



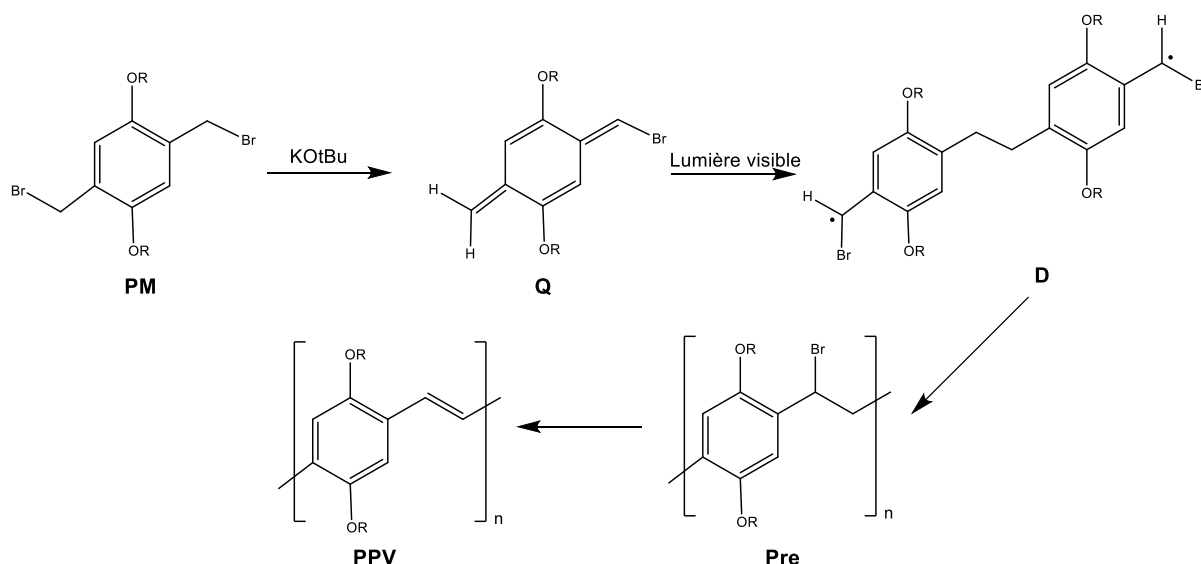
**Schéma 51.** Mécanisme de réaction de formation de perfluoroalkyl-s-triazine

Bien que la formation de complexe EDA a été proposée dans plusieurs cas, la recherche sur ce type de complexes reste encore à ses débuts avec de nombreux défis à résoudre, notamment sur le plan analytique. Ces réactions restent tout de même d'une grande importance dans le domaine de la chimie verte grâce aux conditions douces et l'utilisation de la lumière comme source d'énergie externe.

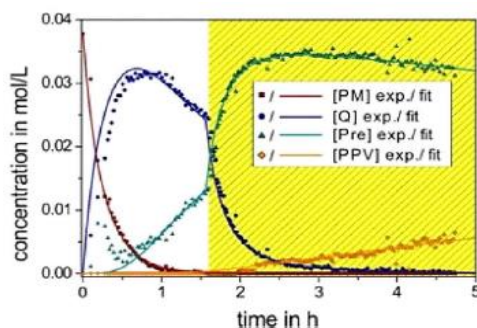
## 2. Apport de la RMN dans les études mécanistiques des réactions photo-induites

La photochimie est une branche de la chimie organique qui a pris un grand essor ces dernières années. La cinétique des réactions photochimiques a été étudiée par différents méthodes d'analyse telle que la spectroscopie UV-visible<sup>226</sup>, IR<sup>227</sup>, la DRX<sup>228</sup> et récemment la RMN<sup>229</sup>. C'est grâce aux travaux de Gschwind et *al.* que les investigations mécanistiques par RMN des réactions photo-induites ont pu participer très activement à la compréhension des réactions photo-induites<sup>64</sup>. Par la suite, de multiples études mécanistiques en photocatalyse<sup>226</sup> et photopolymérisation<sup>230</sup> utilisant la RMN couplée à illumination in-situ ont été rapportées dans la littérature.

Récemment, une étude mécanistique a été rapportée<sup>231</sup> d'une réaction de polymérisation photo-induite nommée polymérisation de Gilch conduisant à la formation du poly(*p*-phénylène vinylène) **PPV** (Schéma 52).



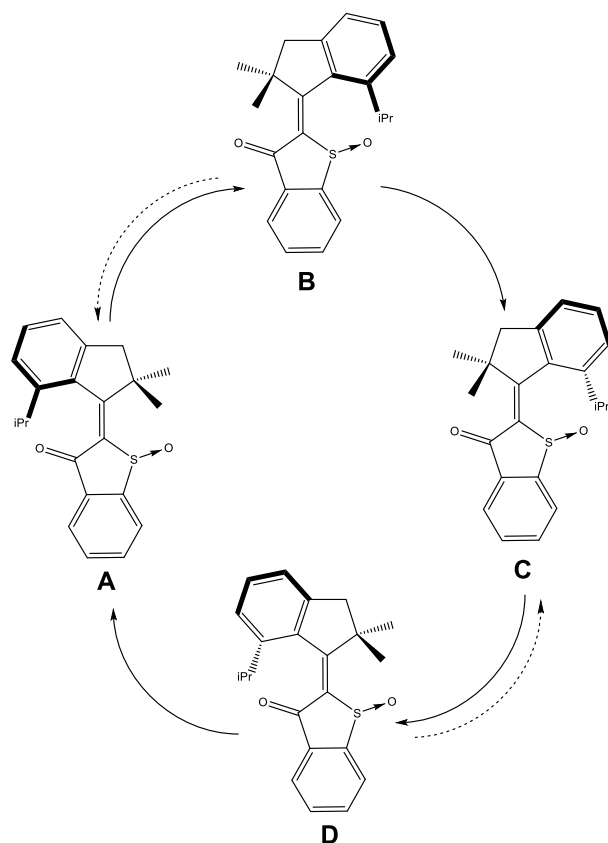
Durant le suivi cinétique, il a été démontré que la photopolymérisation est beaucoup plus efficace et rapide que la polymérisation thermique. De plus, des courbes cinétiques des différents intermédiaires **Q** et **Pre** ainsi que du réactif du départ **PM** et le produit **PPV** ont été tracés (Figure 64) et ont permis de mettre en évidence les cinétiques des étapes de polymérisation (initiation et propagation). L'intermédiaire radicalaire **D** ne peut pas être observé par la RMN classique puisqu'il est paramagnétique<sup>232</sup>.



**Figure 64.** Courbes cinétiques de la réaction de polymérisation de Gilch

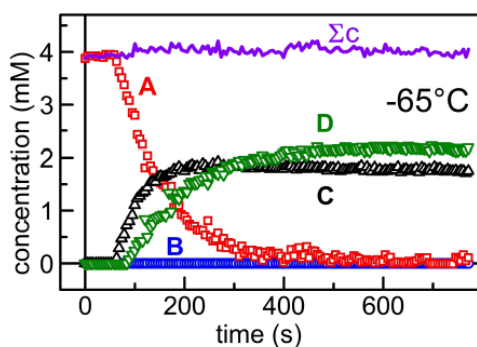
D'une autre part, une étude mécanistique a été réalisée en 2022 sur la photoisomérisation de molécules à propriétés rotationnelles utilisés comme moteurs moléculaires<sup>233</sup>. L'illumination du milieu réactionnel à l'intérieur du spectromètre a permis de caractériser en temps réel et à basse température les intermédiaires instables **B** et **D** (Schéma 53).





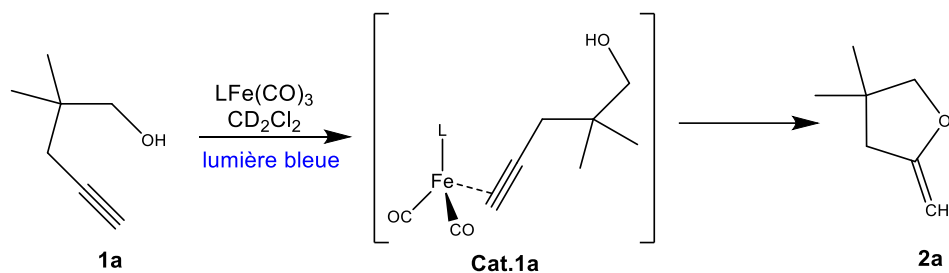
**Schéma 53.** Mécanisme réactionnel de la photoisomérisation de moteurs moléculaires

Le couplage de l'illumination et l'analyse à basse température ont permis une élucidation structurale des espèces formées suite à la rotation. L'évolution de ces espèces a été traduite en courbe cinétique avec le ralentissement de la rotation des intermédiaires **B** et **D** due à l'analyse à 208 K (Figure 65).



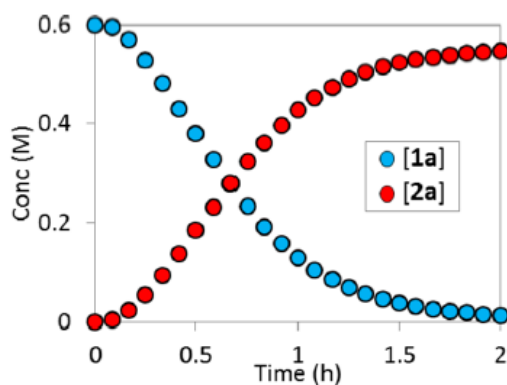
**Figure 65.** Courbes cinétiques de rotation des espèces **A** à **D**

La synthèse des produits pharmaceutiques implique souvent l'utilisation de catalyseurs organométalliques<sup>234</sup>. La compréhension du mécanisme d'action du catalyseur sur le substrat ainsi que la cinétique de ces réactions est un atout important pour l'optimisation des réactions. Dans cette optique, la RMN a été un outil important pour réaliser un suivi cinétique par illumination in-situ d'une réaction de photoisomérisation d'alcynols développée par Reibarkh et *al.*<sup>235</sup> (Schéma 54).



**Schéma 54.** Mécanisme réactionnel de la photoisomérisation d'alcynols

Un suivi cinétique a été réalisé par RMN 1D  $^1\text{H}$  en illuminant le milieu réactionnel à l'intérieur du spectromètre afin de traduire l'évolution de l'espèce **1a** en **2a** par des courbes cinétiques (Figure 66). L'intermédiaire **cat.1a** n'a pas pu être observé par RMN, cependant, des calculs DFT ont permis de déterminer les énergies libres des différentes espèces formées confirmant ainsi le mécanisme proposé.



**Figure 66.** Courbes cinétiques du substrat et du produit

L'investigation mécanistiques des réactions photo-induites reste une méthode assez récente, et il y a encore peu d'études sur ce sujet. De plus, cette méthode présente quelques inconvénients<sup>226</sup> telles que la difficulté à reproduire les conditions de synthèse au niveau de l'intensité de la lumière et de l'agitation. Les intermédiaires radicalaires ne peuvent également pas être observés par les expériences de RMN classiques, or les réactions photo-induites engendrent souvent des radicaux libres.

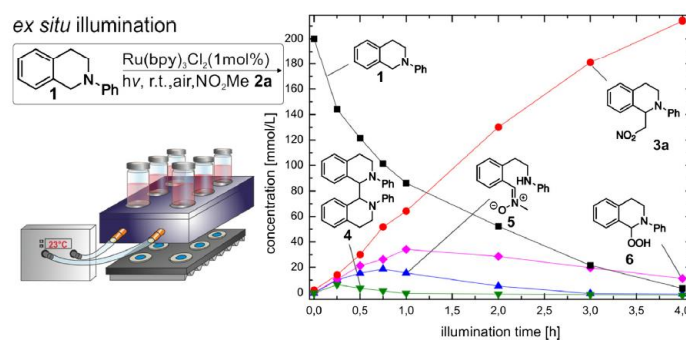
Cependant, il y a toujours des techniques innovantes pour remédier à ces contraintes telles que la RMN en flux<sup>236</sup> qui permet de réaliser la réaction dans un ballon en étant conforme aux conditions de synthèse et d'analyser, grâce à un flux continu, le milieu réactionnel par RMN. Concernant les intermédiaires radicalaires, des séquences RMN ont été développées pour pouvoir observer ces espèces paramagnétiques, la plus connue étant le CIDNP pour « Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization »<sup>237</sup> qui est une technique d'hyperpolarisation permettant de détecter les espèces radicalaires même à courte durée de vie<sup>62</sup>.

### **3. RMN des réactions photo-induites**

Au cours de la dernière décennie, les applications photochimiques et photocatalytiques sont devenues l'un des principaux domaines de recherche en chimie et ont connu une croissance exponentielle. Des nouvelles réactions photo-induites ont été développées nécessitant des investigations mécanistiques par plusieurs techniques d'analyses y compris la spectroscopie RMN. Afin de garantir un suivi réactionnel dans des conditions semblables à la synthèse, l'éclairage des échantillons à l'intérieur du spectromètre est nécessaire et se fait grâce à une fibre optique reliée à des LED afin d'assurer un suivi réactionnel en temps réel sous illumination. Dans cette optique, l'équipe de Gschwind et *al.*<sup>62</sup> ont réalisé une étude comparative des différents modes d'illumination : ex-situ et in-situ.

### 3.1 Illumination ex-situ et spectroscopie RMN

L'approche du couplage de la RMN avec l'illumination ex-situ repose sur l'exécution de la photo-réaction dans un ballon externe, illuminé grâce à une lampe avec la longueur d'onde requise. A partir duquel plusieurs échantillons sont prélevés et étudiés par RMN<sup>197</sup> (Figure 67).



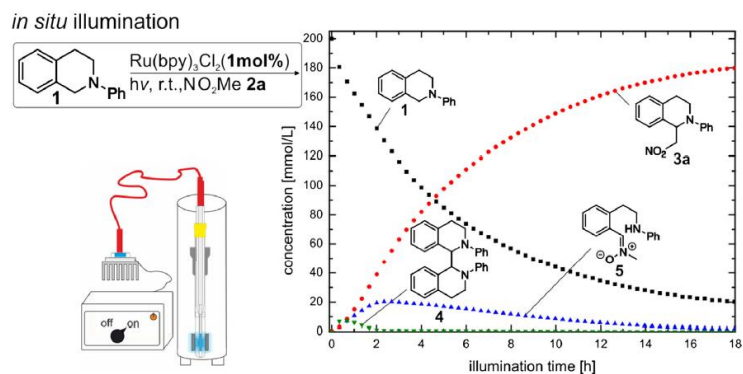
**Figure 67.** Montage d'illumination ex-situ et suivi réactionnel d'une réaction sur des isoquinolines<sup>197</sup>

Cette méthode est efficace pour suivre les réactions lentes et la formation des intermédiaires qui ont une longue durée de vie. La méthode ne nécessite pas d'équipements spécifiques, mis à part la lampe utilisée en synthèse organique et le suivi cinétique se fait en respectant toutes les conditions de la réaction (agitation, intensité lumineuse de la lampe). Cependant, cette technique présente plusieurs inconvénients; la plus importante étant l'incapacité de suivre les intermédiaires à courte durée de vie. Les prélèvements successifs peuvent également introduire de l'air dans le milieu réactionnel, influençant ainsi la réaction.

De plus, l'intervalle de temps entre deux prélèvements est généralement assez élevé et la courbe de suivi cinétique obtenue contient peu de points espacés par des temps morts.

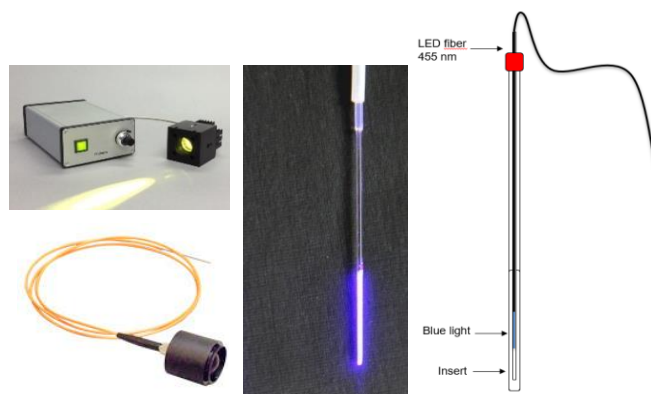
### 3.2 Illumination in-situ et spectroscopie RMN

Cette approche consiste à réaliser la réaction dans un tube RMN en l'illuminant directement dans l'aimant du spectromètre, ce dernier constitue donc un système fermé<sup>64</sup>. La fibre optique est placée à l'intérieur du tube permettant ainsi le suivi des espèces à courte durée de vie, sans l'influence de facteur externe tels que l'air ou l'humidité (Figure 68).



**Figure 68.** Montage d'illumination *in-situ* et suivi réactionnel d'une réaction sur des isoquinolines<sup>197</sup>

Bien que cette méthode présente quelques inconvénients surtout au niveau des réglages de l'homogénéité du champ magnétique (shims) et de l'intensité d'illumination qui reste relativement faible par rapport à la méthode *ex-situ*, elle présente l'avantage de pouvoir suivre la réaction en temps réel et d'obtenir un maximum de points dans la courbe de suivi cinétique. Cette méthode est également plus simple en termes de manipulation que la méthode *ex-situ*, où il faut prélever à chaque intervalle de temps, puisqu'il suffit de mettre au point le montage et laisser la réaction avoir lieu. Le montage est constitué d'une fibre optique, reliée d'un côté à la source d'illumination (LED). L'autre côté de la fibre est plongé dans un insert de 2 mm de diamètre contenant de l'eau deutérée, pour avoir un milieu homogène (Figure 69). Ces travaux ont constitué le point de départ pour pousser la participation active de la RMN dans les photosystèmes à son plein potentiel<sup>226,233,238,239</sup> mais ils restent encore peu nombreux et très demandés.

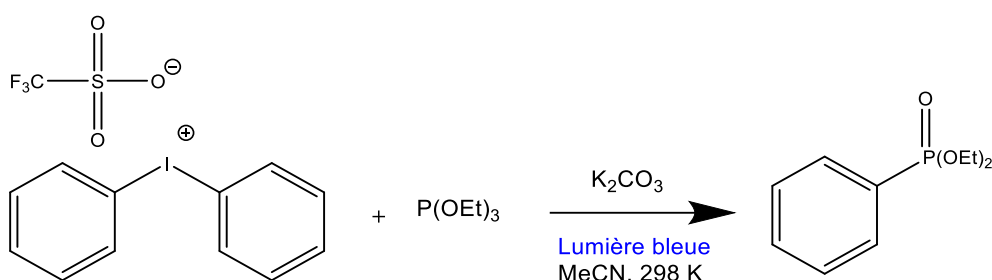


**Figure 69.** Appareillage d'illumination *in-situ*

## B. Etude mécanistique de réactions de phosphonation photo-induites

### 1. Contexte de l'étude

Les phosphonates d'aryles sont des composés très répandus dans l'industrie pharmaceutique, l'agrochimie et en tant que ligands. Plusieurs méthodes de synthèse ont été proposées dans la littérature, la plus récente étant celle développée par l'équipe du Dr. Sami Lakhdar<sup>206</sup> qui a réussi à mettre en point une méthode de synthèse élégante de phosphonates d'aryles en passant par la voie photochimique, dans des conditions douces et en respectant les règles de la chimie verte.



**Schéma 55.** Réaction de formation du diéthylphénylphosphonate

Le diphenyliodonium triflate est choisi comme réactif de départ puisqu'il est connu pour générer des radicaux aryles sous illumination, une fois combiné à un donneur d'électrons, comme le triéthylphosphite<sup>240</sup>, en passant par un complexe donneur-accepteur d'électrons.

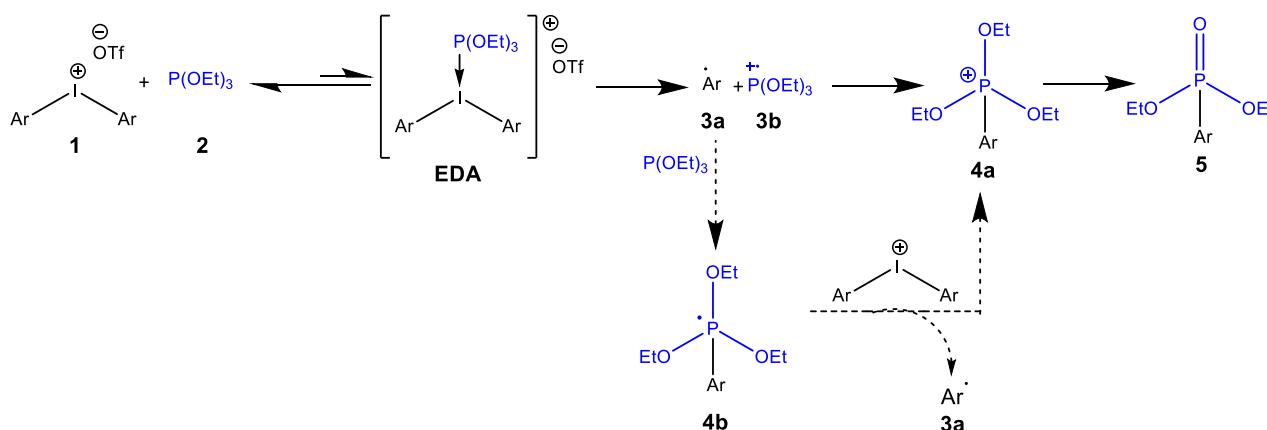
Afin d'optimiser la réaction, plusieurs bases, solvants et températures ont été testés. Les résultats ont montré que la réaction marche aussi bien avec une base organique ou minérale, le choix s'est donc porté sur le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> avec des résultats relativement meilleurs (Tableau 11). L'acétonitrile s'est avéré être le solvant optimal pour cette réaction par rapport au DMF et au dichlorométhane. Les meilleurs rendements sont obtenus avec le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sous illumination et dans l'acétonitrile. Dans ces conditions et à température ambiante, 83% de rendement est observé, néanmoins, en chauffant à 310 K et en illuminant en même temps, le rendement passe à 93%.

Conditions	Solvant	Température (K)	Rendement (%)
DIPEA + lumière bleue	DMF	310	46
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + lumière bleue	DMF	310	47
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + lumière bleue	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	310	24
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> sans lumière bleue	Acétonitrile	310	51
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + lumière bleue	Acétonitrile	Température ambiante	83
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + lumière bleue	Acétonitrile	310	93

**Tableau 11.** Conditions d'optimisation de la réaction de phosphonation<sup>206</sup>

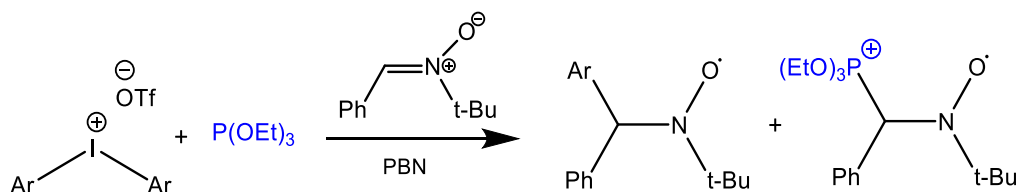
Un rendement de 51% est toutefois observé sans lumière et en substituant la chaleur fournie par l'illumination par une activation thermique à 310 K, il est donc intéressant d'étudier la cinétique de la voie thermique également et la comparer à la voie photochimique.

Une fois les conditions optimales définies, une investigation mécanistique a eu lieu afin de vérifier le mécanisme réactionnel proposé (Schéma 56).



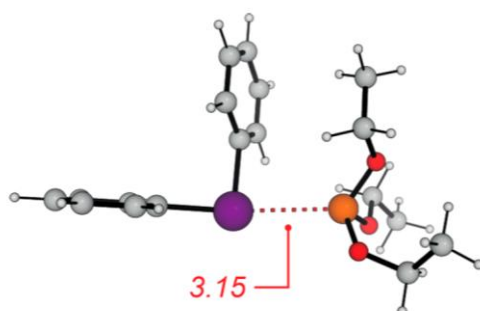
**Schéma 56.** Mécanisme réactionnel proposé<sup>206</sup>

Des analyses RPE ont mis évidence, grâce au  $\alpha$ -phényl-N-tert-butylNitrone (PBN) qui joue le rôle d'un spin-trap, la présence d'intermédiaires radicalaires **3a** et **3b** (Schéma 57).



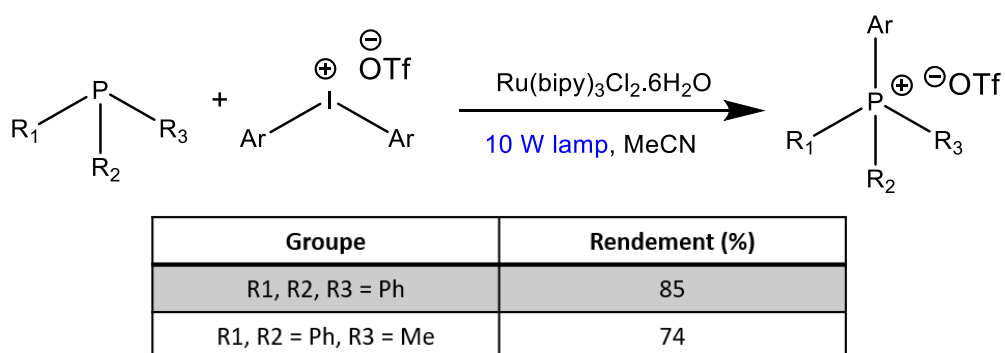
**Schéma 57.** Caractérisation des radicaux grâce à un spin-trap

La formation de l'intermédiaire phosphonium **4a** a été mise en évidence grâce à une carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HSQC réalisée au bout de 2 minutes d'irradiation des réactifs **1** et **2**. Cet intermédiaire sera confirmé durant l'investigation cinétique entreprise dans ces travaux de thèse. Concernant le complexe EDA, les spectres UV-visible et RMN dans les conditions de la réaction, n'ont pas montré de preuve concrète de sa formation. L'absence de formation du complexe est due au fait que le triéthylphosphite possède un pouvoir électrodonneur faible ce qui rend la formation du complexe EDA thermodynamiquement défavorable dans les conditions classiques de réaction. Le complexe est relié par une faible liaison halogène et la distance entre le phosphore et l'iode a été calculée par des calculs DFT<sup>206</sup> qui a relevé une distance inférieure à la somme des rayons de Van Der Waals<sup>241</sup> (Figure 70) ce qui valide théoriquement son existence.



**Figure 70.** Structure probable du complexe EDA et distance de la liaison P-I (en Å)<sup>206</sup>

Des travaux similaires ont été décrits par Denton et *al.*<sup>242</sup> qui a synthétisé des sels d'aryle phosphonium quaternaires en utilisant la lumière bleue, à partir de diphenyliodonium triflate et de différentes phosphines  $\text{PR}_3$ . Les phosphines étant moins réactives que la phosphite utilisée dans la réaction précédente, il est donc nécessaire d'utiliser un catalyseur au ruthénium afin d'obtenir un rendement optimal (Schéma 58).

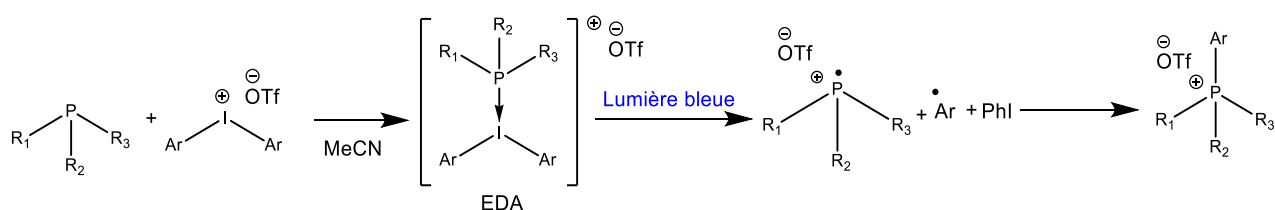


**Schéma 58.** Réaction de formation du phosphonium



Le protocole d'arylation permet d'accéder à une large gamme de sels d'aryl phosphonium fonctionnalisés dans des conditions ambiantes. Plusieurs phosphines ont été testées en synthèse. Durant ces travaux de thèse, l'intérêt se portera sur la triphénylphosphine et la diphenylméthylphosphine qui donnent tous les deux de très bons rendements.

Deux mécanismes ont été proposés, l'un implique l'excitation du catalyseur au ruthénium par la lumière qui réduira le diphenyliodonium en radical aryle. Un deuxième mécanisme a été proposé postulant que les deux réactifs vont former un complexe donneur-accepteur d'électrons EDA (Schéma 59) et en présence de lumière, ce complexe subira un transfert d'électrons du phosphore vers l'iode qui va générer des intermédiaires radicalaires pour former le sel de phosphonium.



**Schéma 59.** Mécanisme de la réaction de synthèse des sels de phosphonium

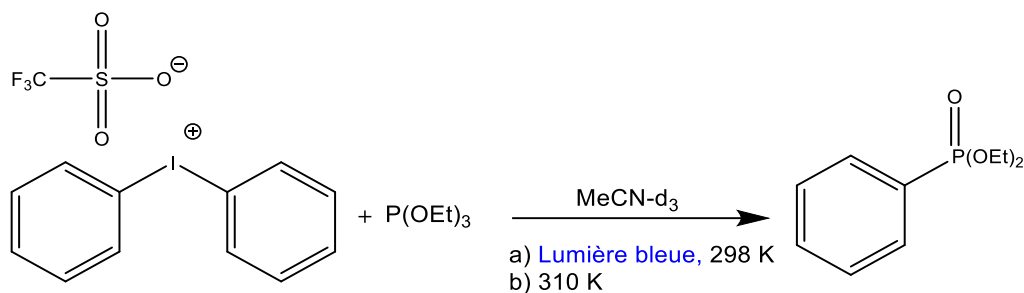
Aucune investigation mécanistique n'a été entamée dans ces travaux surtout concernant le complexe EDA qui, tout comme la réaction précédente et d'autres exemples dans la littérature<sup>243</sup>, n'a pas encore été caractérisé par RMN. Ce complexe EDA est difficile à identifier expérimentalement en solution à cause de son instabilité et du fait qu'en présence d'une source lumineuse ou même de chaleur, ce complexe a tendance à subir directement un transfert d'électrons et donc ne peut pas être observé.

Le but de ce chapitre est de réaliser une investigation mécanistique des réactions de phosphonation, en réalisant des suivis cinétiques par RMN couplée à l'illumination in-situ afin de comprendre la cinétique des différentes réactions, de mettre en évidence la formation des complexes EDA et tenter d'établir la relation qui pourrait exister entre la stabilité des complexes EDA et les résultats de la réaction.

## 2. Résultats et discussions

### 2.1 Etude de la réaction de phosphonation du diphenyliodonium triflate par RMN

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réaction de phosphonation décrite par Lakhdar et *al.*<sup>206</sup> (Schéma 60) et un suivi cinétique a été réalisé par voies photochimique et thermique.

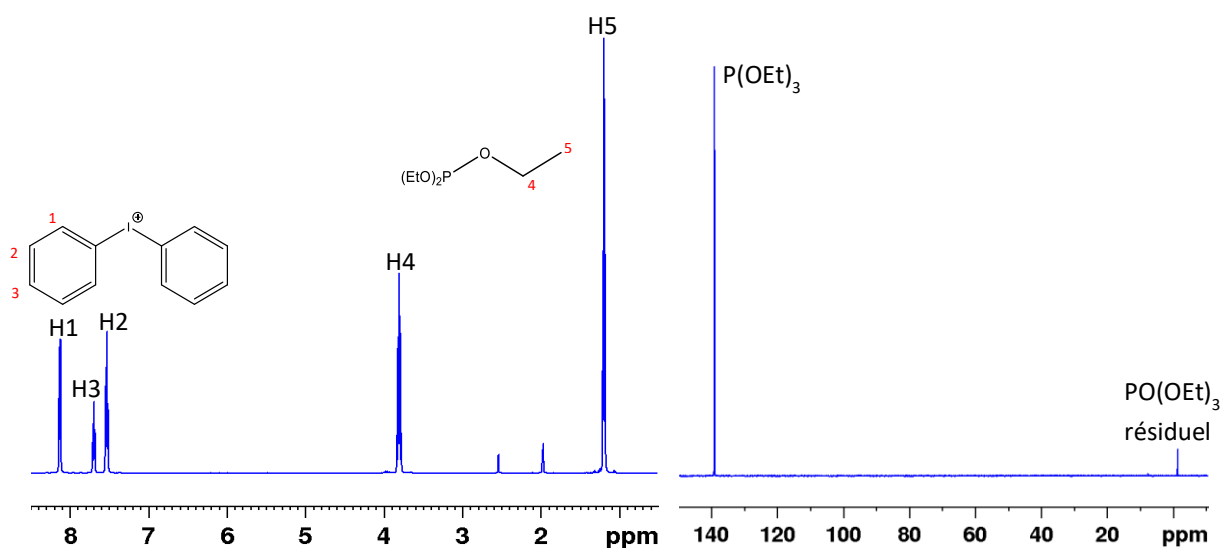


**Schéma 60.** Réaction de formation du diéthylphénylphosphonate et conditions d'analyse

#### a. Voie photoinduite : Spectroscopie RMN avec illumination in-situ

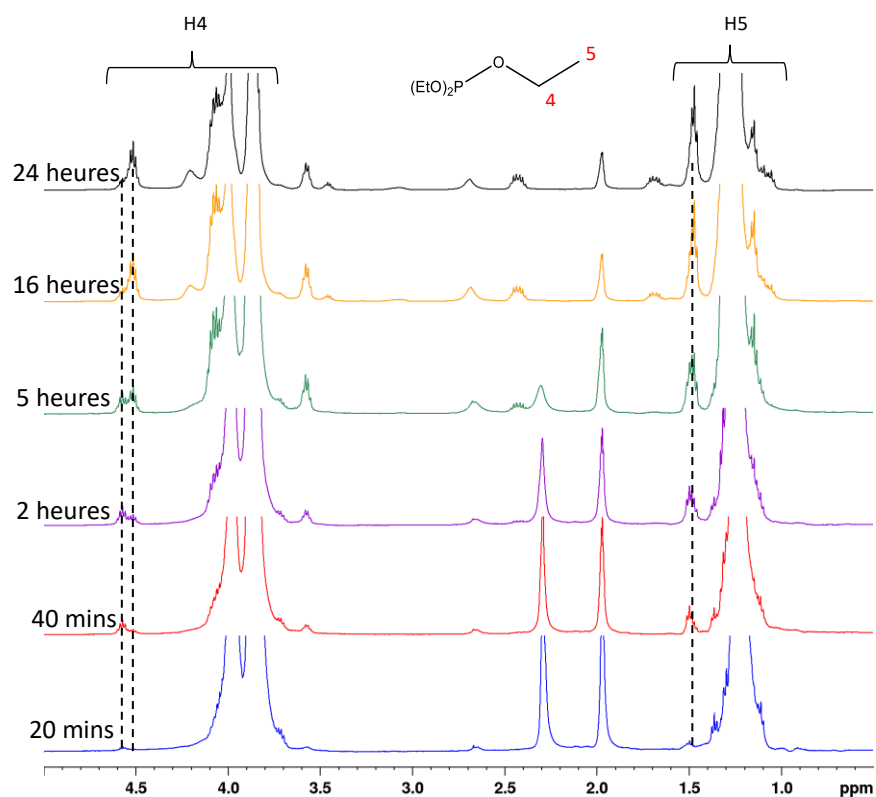
Les conditions de synthèse ont été reproduites dans le tube RMN en mélangeant 1.5 éq. de diphenyliodonium triflate et 1 éq. de triéthylphosphite dans l'acétonitrile deutéré dans des conditions inertes. Le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> n'a pas été introduit au milieu afin de ralentir la formation du produit final et ainsi faciliter la caractérisation des intermédiaires.

Des spectres de contrôle <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} ont été réalisés puis l'échantillon a été soumis à une illumination in-situ sous lumière bleue à température ambiante et des spectres <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (Figure 71) ont été enregistrés pendant 24 heures.



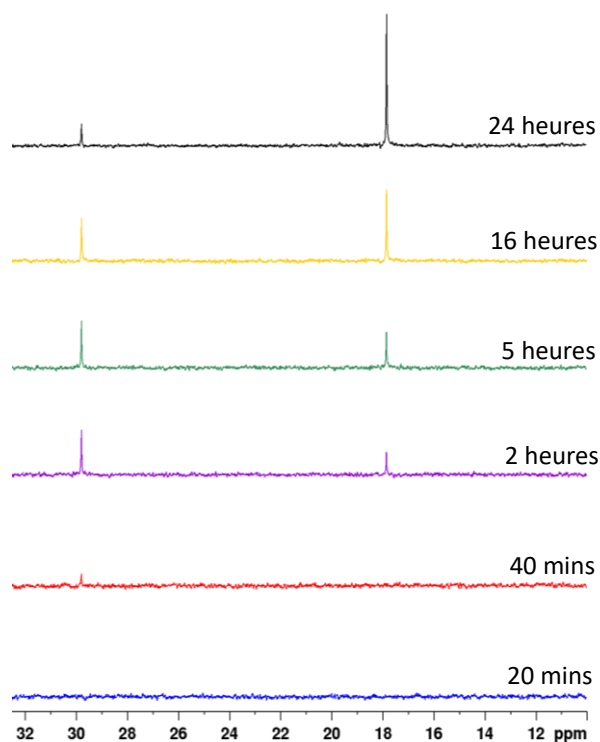
**Figure 71.** Spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz, à gauche) et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz, à droite) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à 298 K dans le  $\text{MeCN-}d_3$

La similarité des structures des espèces présentes en solution a conduit à l'obtention de spectres RMN 1D  $^1\text{H}$  complexes, dus à la superposition des signaux des protons et plus particulièrement dans la zone des déplacements chimiques des groupes éthyles (Figure 72).



**Figure 72.** Spectres 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 298 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite

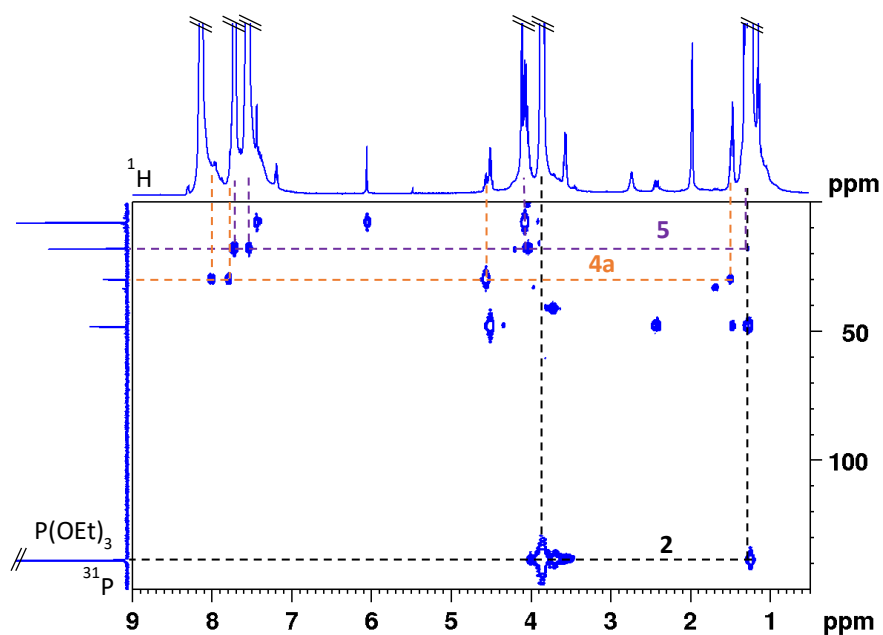
A l'inverse, les spectres 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  sont simples et présentent des signaux singulets, bien résolus, offrant la possibilité d'un suivi cinétique plus aisé (Figure 73).



**Figure 73.** Spectres 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 298 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite sous illumination

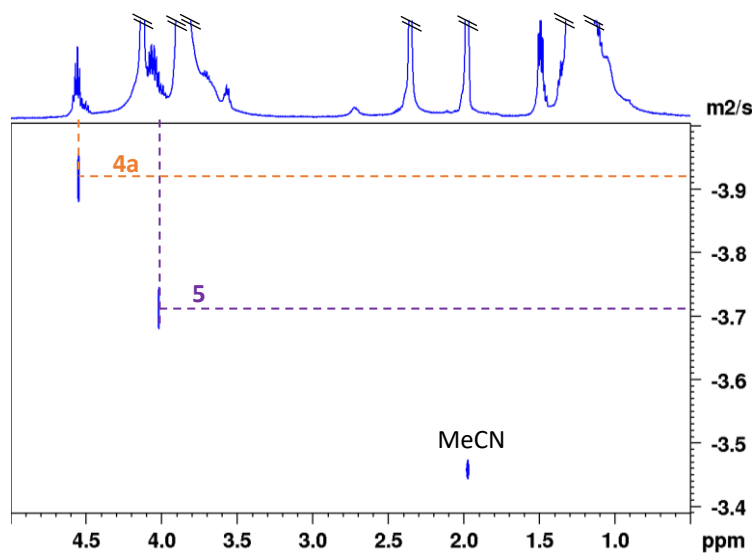
Lors du suivi cinétique, le signal  $^{31}\text{P}$  à 17.8 ppm apparaît au bout de deux heures et augmente continuellement en intensité. Le signal à 29.7 ppm, apparaît sur le spectre au bout de 40 minutes de réaction et son intensité augmente, passe par un maximum à 5h avant de décroître dans le temps. Cette évolution du signal à 29.7 est caractéristique d'un intermédiaire qui se forme et réagit pour donner le produit final.

Une expérience RMN 2D  $^1\text{H-}^{31}\text{P}$  HMBC a permis d'identifier les signaux protons et phosphores de chaque espèce (Figure 74) et attribuer les signaux à 29.7 et 17.8 ppm, respectivement, à l'intermédiaire phosphonium **4a** et au produit final **5** en accord avec la littérature<sup>206</sup>.



**Figure 74.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à 298 K sous illumination dans le  $\text{MeCN-}d_3$

Une expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY a été ensuite enregistrée afin d'identifier l'intermédiaire phosphonium et le produit final grâce à la méthode de calibration externe<sup>154</sup> en utilisant la diffusion de l'acétonitrile comme référence (Figure 75).



**Figure 75.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 298 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite sous illumination au bout de 2 heures

Les coefficients de diffusion mesurés sur la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY ont permis de déterminer des masses molaires de l'ordre de  $\approx 397 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  et  $\approx 205 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Tableau 12) correspondant, respectivement, à l'intermédiaire phosphonium et son contre-ion triflate **4a** ainsi que le produit final **5**.

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire théorique (g/mol)	Erreur
MeCN (réf) : 1.97 ppm	-3.4685	-	-	-
Espèce 5 : 4.05 ppm	-3.7305	205	214	4 %
Espèce 4a : 4.56 ppm	-3.9355	397	402	1 %

**Tableau 12.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

A ce stade de l'étude, seul l'intermédiaire phosphonium a été observé. Les autres signaux  $^{31}\text{P}$  identifiés sur les spectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , appartiennent à des sous-produits de réaction et de produits secondaires présents dans le réactif triéthylphosphite commercial (triéthylphosphate<sup>154</sup> et diéthylphosphite<sup>244</sup>).

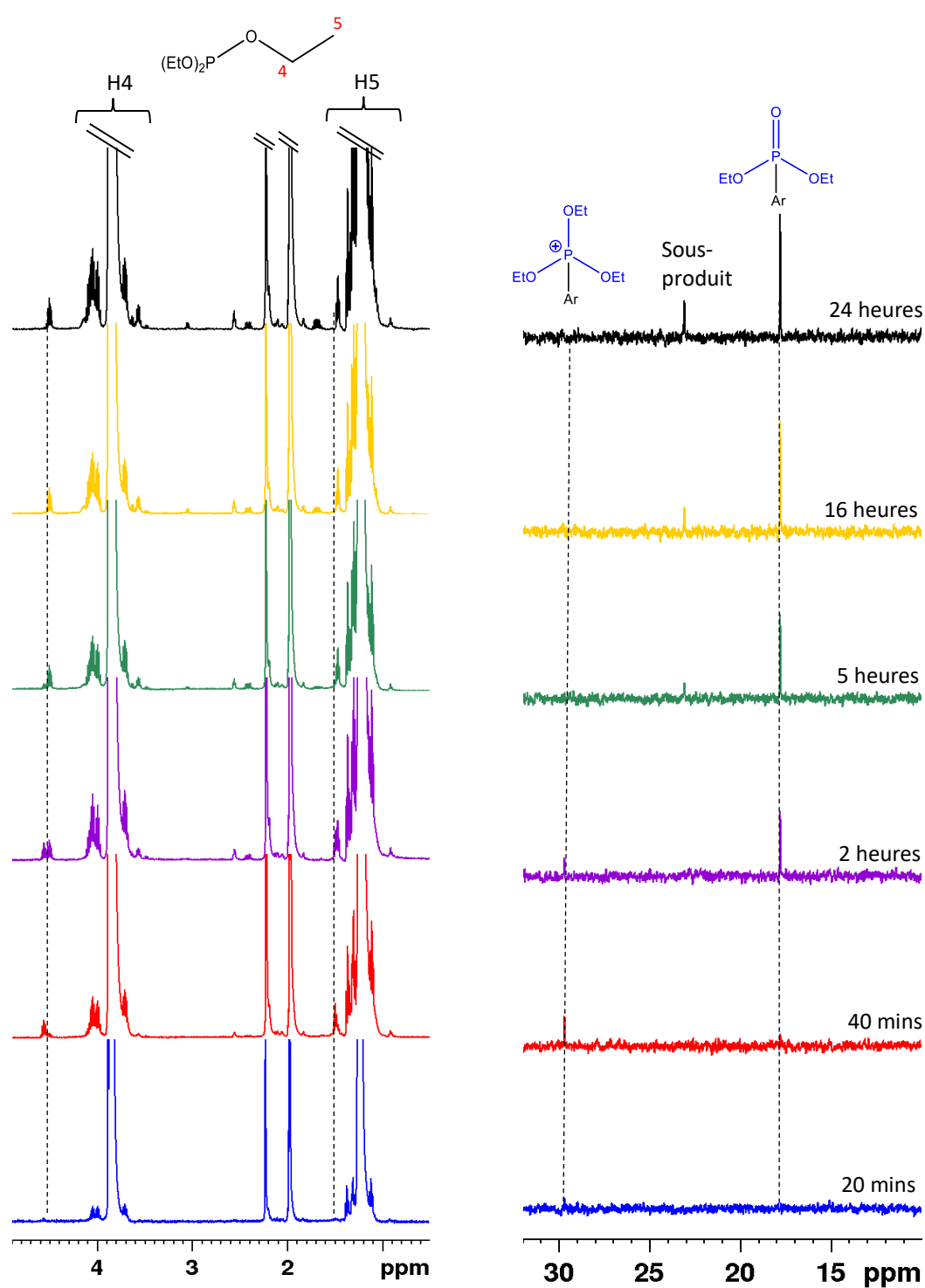
Aucune preuve de la formation du complexe EDA n'a été observée sous lumière bleue. Nous avons décidé de reproduire la cinétique de la réaction dans les mêmes conditions du mélange réactionnel à une température de 310 K et en absence d'illumination de la solution.

#### **b. Voie thermique : Spectroscopie RMN sans illumination**

L'étude de la cinétique de la réaction a été reproduite dans les mêmes conditions du mélange réactionnel à une température de 310 K mais en absence d'illumination de la solution. Les spectres 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  et  $^1\text{H}$  ont été enregistrés durant 24 heures.

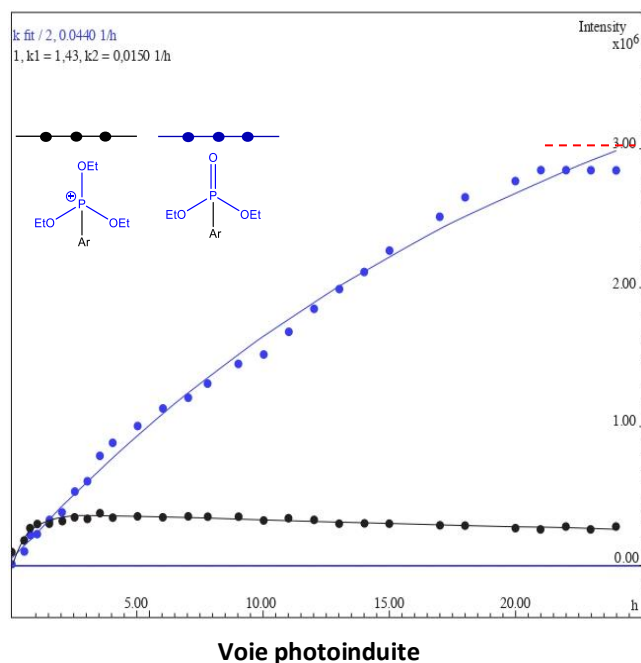
Les spectres obtenus (Figure 76) montrent les mêmes signaux en proton et en phosphore  $^{31}\text{P}$  ainsi que des allures similaires aux spectres obtenus sous illumination avec la formation d'un sous-produit phosphoré identifié par un signal de faible intensité à 23.7 ppm dans le spectre 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . Cependant, un taux de conversion plus faible et une durée de vie de l'intermédiaire phosphonium plus courte ont été observés. En effet, à partir de 5 heures de réaction, le signal à 29.7 ppm correspondant à l'ion phosphonium **4a** disparaît complètement, ce qui met en évidence l'importance de la lumière pour catalyser la réaction et générer l'ion phosphonium.

Ces observations montrent clairement que le mécanisme de la réaction avec et sans illumination est basé sur la formation d'un même intermédiaire phosphonium mais que la catalyse à la lumière bleue est à privilégier pour son taux de conversion beaucoup plus important. Cependant, même en absence de source lumineuse, il ne nous a pas été possible d'identifier expérimentalement le complexe EDA



**Figure 76.** Spectres 1D  $^1\text{H}$  (500MHz, à gauche) et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz, à droite) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à 310 K sans illumination dans le  $\text{MeCN-}d_3$  pendant 24 heures

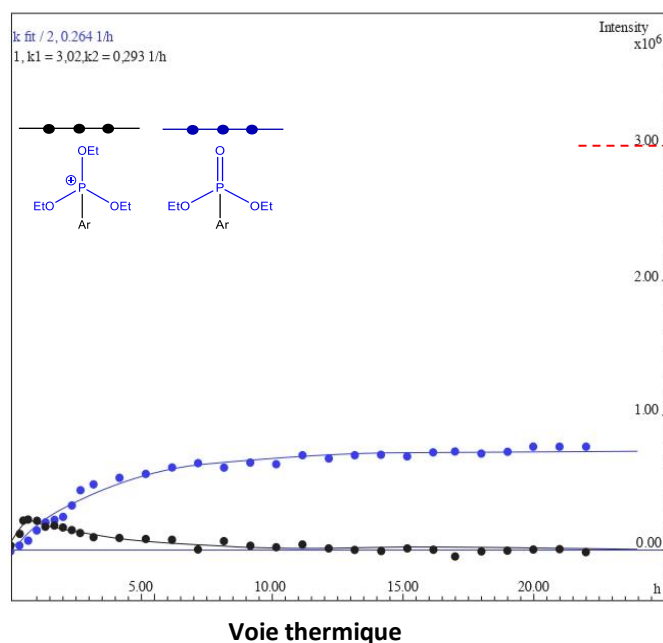
Afin de d'illustrer la cinétique de la réaction, des courbes cinétiques ont été réalisées traduisant l'évolution de l'intensité des signaux sur le spectre 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  à 17.8 et 29.7 ppm. La courbe cinétique de la voie photoinduite (Figure 77) montre une conversion plus importante en produit final et une durée de vie de l'intermédiaire phosphonium supérieur à 24 heures puisqu'il est toujours présent tant que le milieu est sous illumination. Ceci peut être dû à la conversion des réactifs en ion phosphonium grâce à la lumière, ce dernier n'est pas totalement converti en produit final à cause de l'absence du  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .



**Figure 77.** Courbes cinétiques de l'évolution de l'intermédiaire phosphonium et le produit final par la voie photoinduite

La courbe cinétique de la voie thermique (Figure 78) traduit une conversion en produit final 3 fois plus faible que par la voie photochimique, d'où le rendement faible en synthèse organique. Il est également observé que l'intermédiaire phosphonium se forme en quantité plus faible que la voie photochimique et disparaît plus rapidement (au bout de 6-7h).



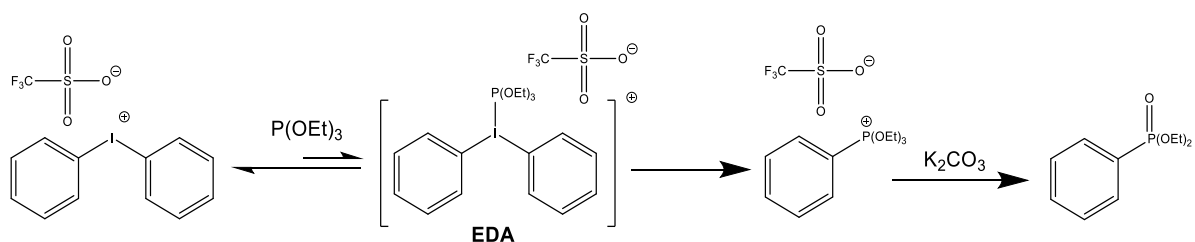


**Figure 78.** Courbes cinétiques de l'évolution de l'intermédiaire phosphonium et le produit final par la voie thermique

Ces observations montrent clairement que le mécanisme de la réaction avec et sans illumination est basé sur la formation d'un même intermédiaire phosphonium **4a** mais que la catalyse à la lumière bleue est à privilégier pour son taux de conversion beaucoup plus important. Cependant, même en absence de source lumineuse, il ne nous a pas été possible d'identifier expérimentalement le complexe EDA.

### c. Caractérisation du complexe donneur-accepteur d'électrons EDA

Le mécanisme de la réaction d'arylation de le triéthylphosphite proposé repose sur la formation, dans un premier temps, d'un complexe donneur-accepteur d'électrons (EDA) entre le triéthylphosphite (donneur) et le diphenyliodonium triflate (accepteur). Le triéthylphosphite est considérée comme un donneur faible, de ce fait, le complexe EDA est thermodynamiquement instable et n'a pas pu être observé dans les conditions classiques de la réaction (Schéma 61). Cependant Lakhdar et *al.*<sup>206</sup> ainsi que d'autres travaux<sup>214</sup> ont montré à l'aide de calculs DFT, que la formation du complexe EDA est possible mais reste instable d'un point de vue thermodynamique. Dans ces conditions, il nous est paru intéressant de réaliser l'étude par RMN à basse température et en absence d'illumination pour favoriser au maximum les conditions de stabilité du complexe EDA en solution.

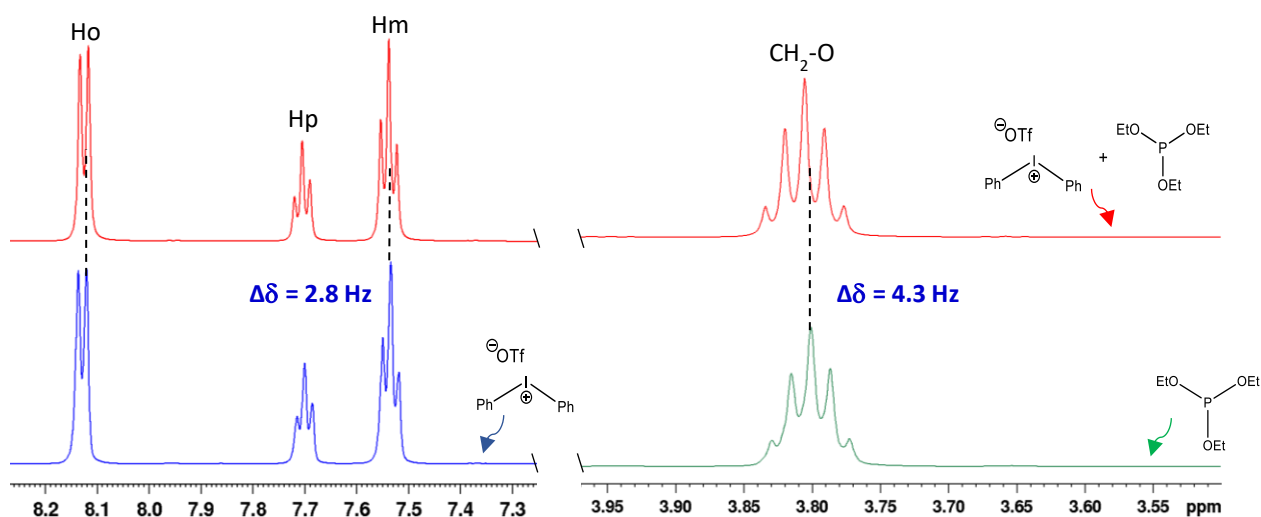


**Schéma 61.** Mécanisme réactionnel de la formation du phosphonate d'aryle

Dans un premier temps, une descente progressive en température a permis de fixer une température optimale de 240 K pour cette étude.

Un tube RMN a été préparé à l'abri de la lumière en mélangeant 1.5 éq. de diphenyliodonium triflate et 1 éq. de triéthylphosphite dans l'acétonitrile deutéré dans des conditions inertes. Pour éviter toute conversion thermique en ion phosphonium, le tube a été mis dans un bain d'acétone/carboglâce avant d'être transféré dans l'aimant préalablement refroidi à 240 K.

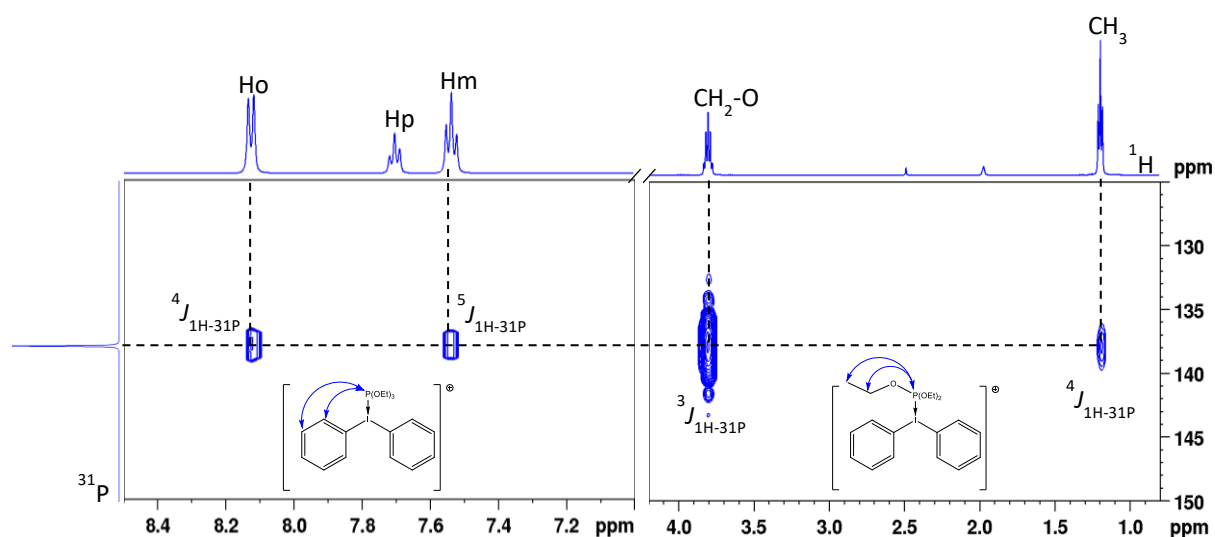
Le spectre RMN 1D  $^1\text{H}$  du mélange comparé aux spectres  $^1\text{H}$  de référence du triéthylphosphite et du diphenyliodonium triflate montrent des variations des déplacements chimiques de l'ordre de 2.8 et 4.3 Hz et l'absence de nouveaux signaux caractéristiques de la formation d'un complexe (Figure 79). Ces faibles variations de déplacements chimiques sont l'indication d'un équilibre de complexation rapide en solution et à 240 K.



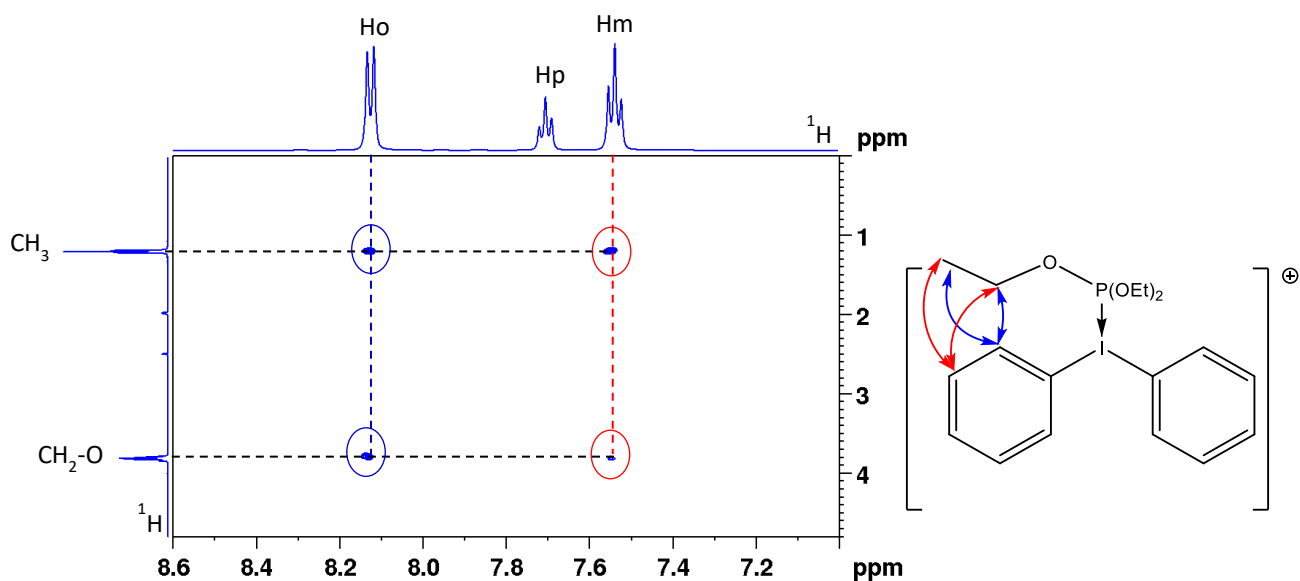
**Figure 79.** Spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{MeCN-d}_3$ , 240 K, 0.2 M) d'une solution de triéthylphosphite (en vert), d'une solution de diphenyliodonium triflate (en bleu) et du mélange (en rouge) à l'abri de la lumière

La variation des déplacements chimiques dans le cas de formation de complexes EDA a déjà été observée dans la littérature<sup>245</sup>. La faible liaison de Van Der Waals qui relie le donneur et l'accepteur confère une faible stabilité au complexe en solution qui se trouve en échange dynamique avec le donneur et l'accepteur libres. Cette dynamique d'échange rapide se traduit par une moyenne des déplacements chimiques des protons dont la valeur est en fonction de la proportion du complexe en solution.

Afin de mettre en évidence la formation du complexe, des expériences 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY et  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC ont été enregistrées. La présence du complexe EDA en solution a été confirmée par l'observation, d'une part, sur la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC des corrélations de couplage scalaire ( $^4J_{\text{H-P}}$  et  $^5J_{\text{H-P}}$ ) entre le signal à 139 ppm en phosphore correspondant à l'atome de phosphore du triéthylphosphite et les signaux des protons aromatiques du diphenyliodonium triflate (Figure 80) et sur la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY des corrélations de proximité spatiale entre les protons méta et ortho du diphenyliodonium triflate et les signaux des groupes  $\text{CH}_3$  et  $\text{OCH}_2$  du triéthylphosphite (Figure 81).

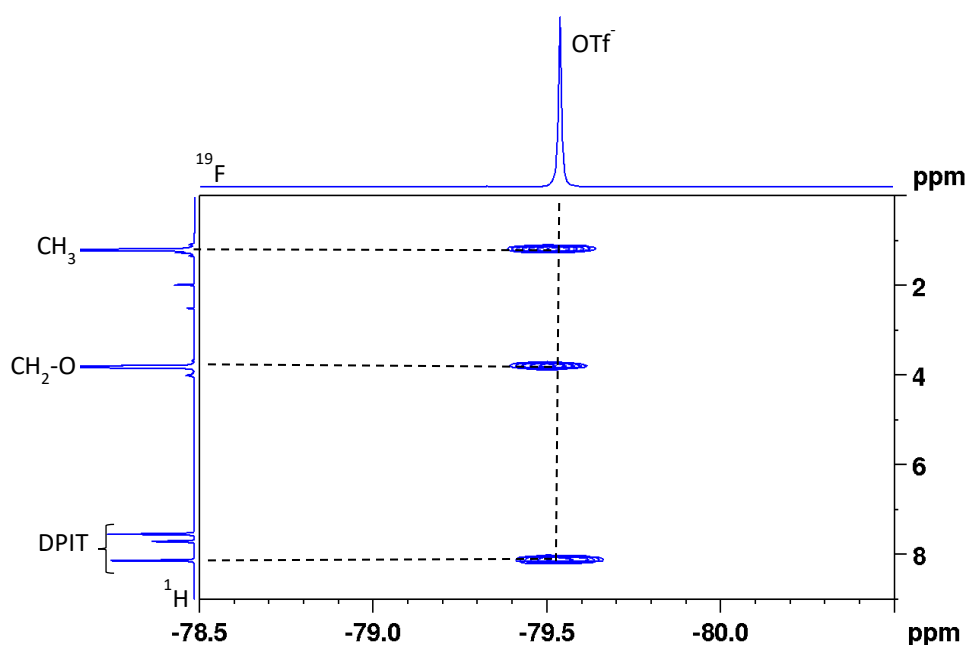


**Figure 80.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à 240 K à l'abri de la lumière dans le  $\text{MeCN-}d_3$



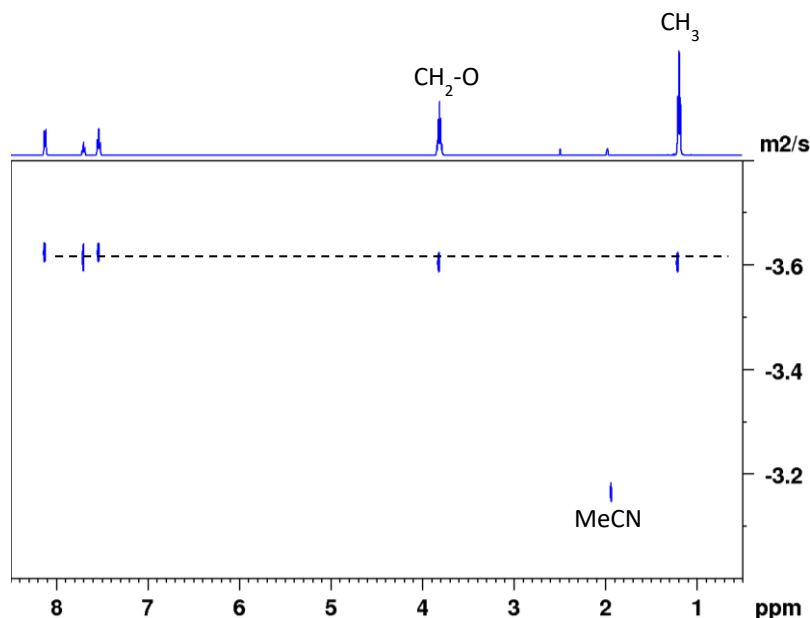
**Figure 81.** Agrandissement de la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 240 K,  $\tau_m = 2.2\text{s}$ ) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à l'abri de la lumière

La carte 2D  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY montre une corrélation de proximité spatiale entre le signal fluor du contre-ion triflate à -79.3 ppm et les signaux des protons aromatiques du diphenyliodonium mais aussi les signaux de le triéthylphosphite, confirmant davantage la formation d'un complexe EDA diphenyliodonium/ triéthylphosphite/ion-triflate .



**Figure 82.** Carte 2D  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY ( $\text{MeCN-}d_3$ ,  $\tau_m = 2.2\text{s}$ , 240 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à l'abri de la lumière

La structure du complexe a été validée par l'observation sur la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY d'une diffusion similaire pour les signaux du diphényliodonium et le triéthylphosphite indiquant que les deux composés appartiennent à une seule et même espèce. En utilisant la méthode de calibration externe avec l'acétonitrile comme référence, le coefficient de diffusion mesuré a permis de calculer une masse molaire de  $\approx 606 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  correspondant à la masse du complexe EDA diphényliodonium/triéthylphosphite/ion-triflate (Figure 83, Tableau 13).

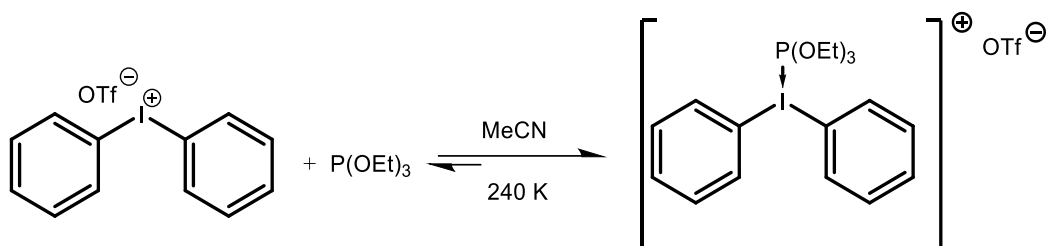


**Figure 83.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, MeCN- $d_3$ , 240 K) d'un mélange de diphényliodonium triflate (0.2M) et triéthylphosphite à l'abri de la lumière

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
MeCN (réf) : 1.97 ppm	-3.1573	-	-	-
Complexe EDA + OTf	-3.6439	606	596	2%

**Tableau 13.** Calculs de la masse molaire du complexe à partir du coefficient de diffusion

L'ensemble de ces observations nous permet de conclure qu'en solution dans l'acétonitrile, le complexe EDA diphényliodonium/ triéthylphosphite/ion-triflate est en équilibre d'échange rapide à l'échelle de temps de la RMN avec le diphényliodonium triflate et le triéthylphosphite libres. Une baisse de la température à 240 K permet de ralentir suffisamment la vitesse d'échange et permet l'augmentation de la durée de vie de complexe permettant de le caractériser par RMN.



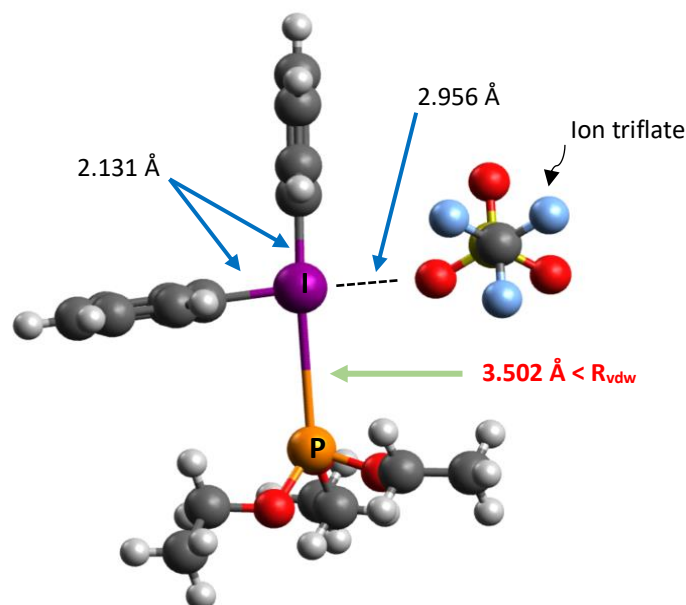
**Schéma 62.** Structure du complexe EDA DPIT-P(OEt)<sub>3</sub>/OTf

La mise en évidence de la formation du complexe EDA de manière théorique est réalisée par la comparaison de la distance entre les atomes du donneur (dans notre cas le phosphore) et de l'accepteur (l'iode) à la somme des rayons de Van Der Waals des deux noyaux séparés (Tableau 14)<sup>212</sup>. Si la distance est inférieure à cette somme (3.94 Å), la formation du complexe est validée.

Noyau	Rayon de Van Der Waals
Phosphore	1.90 Å
Iode	2.04 Å

**Tableau 14.** Valeurs des rayons de Van Der Waals du phosphore et l'iode<sup>212</sup>

Des calculs théoriques ont été réalisés dans le but de confirmer la formation du complexe EDA en prenant en compte le contre-ion triflate. L'optimisation a été réalisée par des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité) en utilisant une fonctionnelle hybride M06-2X et la base 6-31++G\*\* avec une solvation implicite par l'acétonitrile. La structure de plus basse énergie du complexe EDA en présence d'un contre-ion triflate révèle une distance P-I de 3.502 Å, inférieure à la somme des rayons de Van Der Waals des deux noyaux, confirmant la formation d'une liaison phosphore-iodure.

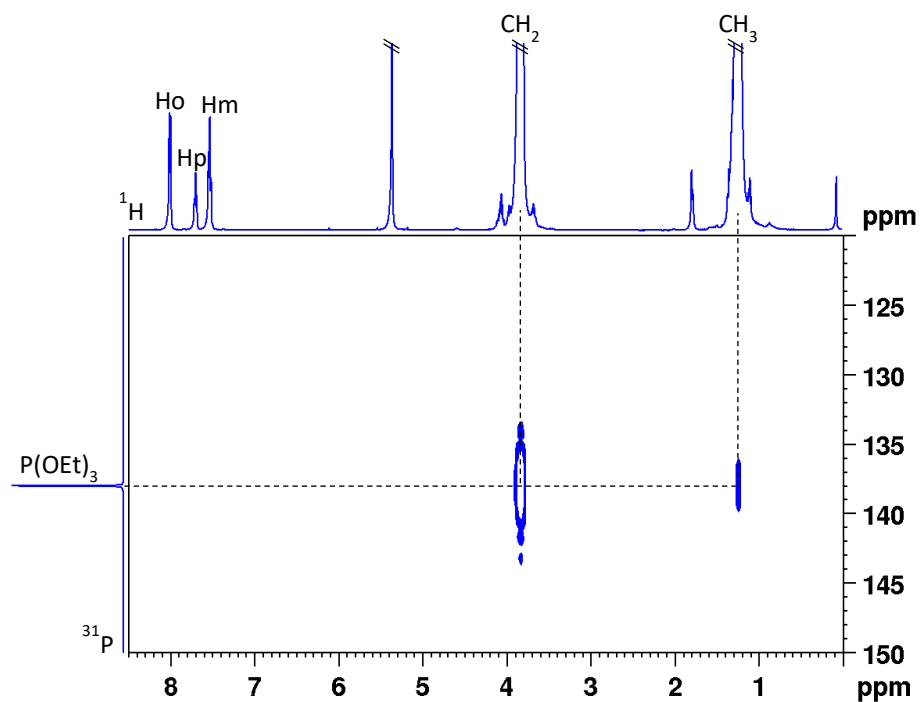


**Figure 84.** Structure du complexe EDA/ion triflate par DFT

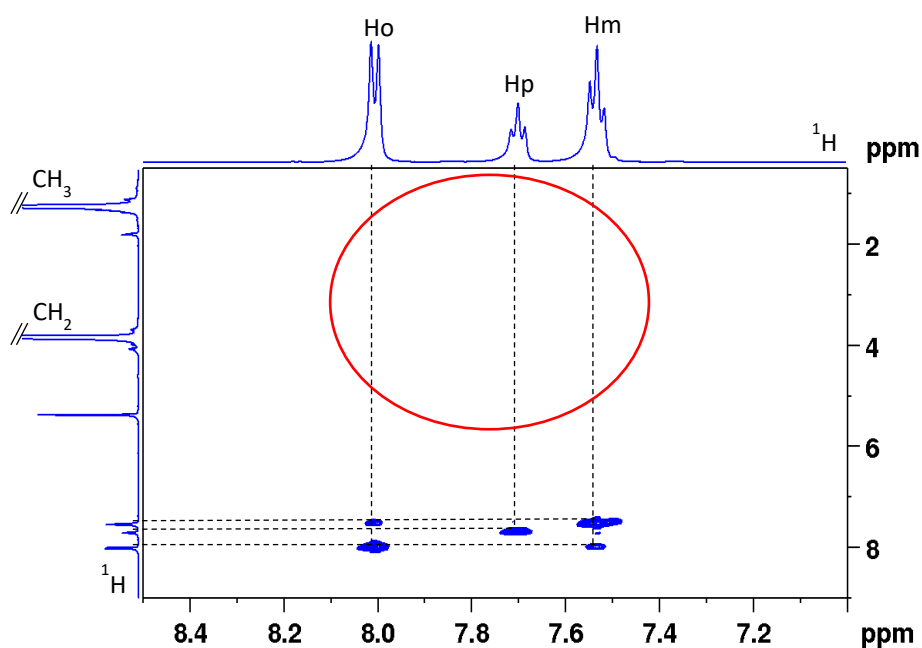
#### d. Effets du solvant

L'optimisation des conditions de la réaction ont montré que l'acétonitrile est le solvant optimal puisque dans le dichlorométhane et le DMF, de faibles conversions sont obtenues (Tableau 11). Pour clarifier le rôle du solvant dans la formation et la stabilité du complexe EDA et donc dans les rendements de la réaction, il nous a paru intéressant de réaliser des études par RMN de la structure du complexe EDA dans le dichlorométhane et le DMF comme solvants à 240 K.

Des échantillons ont été préparés dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et dans le DMF dans les mêmes conditions que précédemment et des expériences RMN 2D <sup>1</sup>H-<sup>31</sup>P HMBC et 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY ont été enregistrées à 240 K sur les deux échantillons. Dans le cas du dichlorométhane, aucune interaction intermoléculaire de couplage scalaire ou dipolaire n'a été observée sur les cartes 2D <sup>1</sup>H-<sup>31</sup>P HMBC et <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY indiquant que le complexe EDA est beaucoup moins stable dans ce solvant (Figures 85-86).



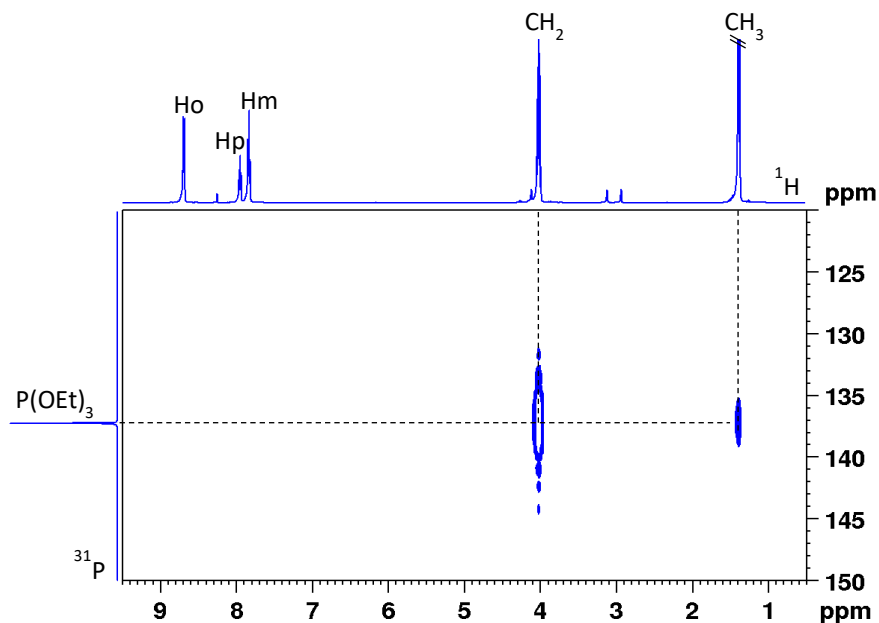
**Figure 85.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange de diphenyliodonium triflate (0.2M) et triéthylphosphite à 240 K à l'abri de la lumière dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$



**Figure 86.** Agrandissement de la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 240 K,  $\tau_m = 2.2\text{s}$ ) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et le triéthylphosphite à l'abri de la lumière



Les mêmes travaux ont été entrepris dans le DMF dont le taux de conversion de la réaction est relativement faible par rapport à l'acétonitrile (47%). La carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC enregistrée ne montre pas de corrélations de couplages scalaires entre le signal de l'atome de phosphore du triéthylphosphite et les signaux des protons aromatiques du diphényliodonium triflate indiquant la non formation du complexe (Figure 87).



**Figure 87.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange de diphényliodonium triflate (0.2M) et triéthylphosphite à 240 K à l'abri de la lumière dans le DMF- $d_7$

L'ensemble des résultats obtenus par RMN sur la formation du complexe dans les solvants acétonitrile, DMF et  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  montre que la polarité du solvant est un facteur important dans la formation et la stabilité du complexe EDA et que les rendements de la réaction de phosphonation sont directement dépendants de la formation et de la stabilité du complexe EDA (Tableau 15).

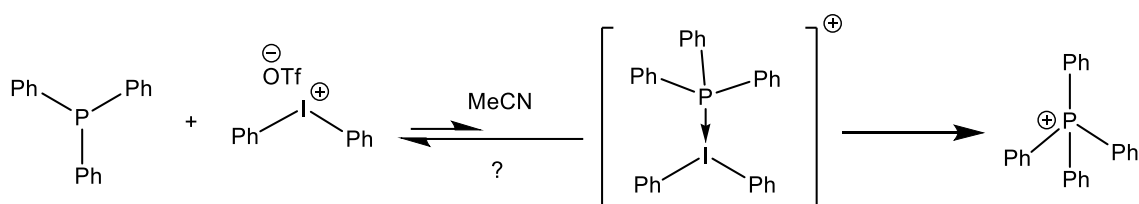
Solvant	Indice de polarité	Rendement (%)
ACN	0.460	93
DMF	0.386	47
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0.309	24

**Tableau 15.** Rendements de la réaction de phosphonation dans les différents solvants et indices de polarité de l'acétonitrile, DMF et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

## 2.2 Etude mécanistique de la réaction de formation de sel de phosphonium

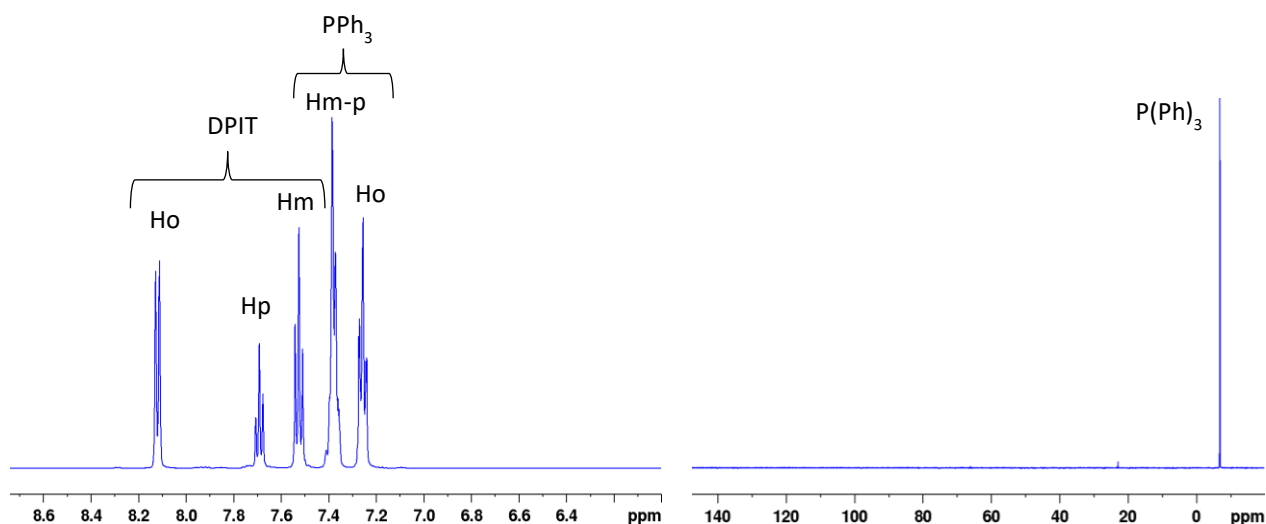
### a. Formation de sel de phosphonium à partir de la triphénylphosphine

Afin de vérifier la généralisation de nos conclusions concernant le rôle du complexe EDA dans les résultats des réactions de phosphorylation, nous avons poursuivi cette étude en nous intéressant aux complexes EDA dans deux synthèses de sels de phosphonium quaternaires développé par Denton et *al.* où la formation d'un complexe EDA intermédiaire a été proposée (Schéma 63)<sup>242</sup>.

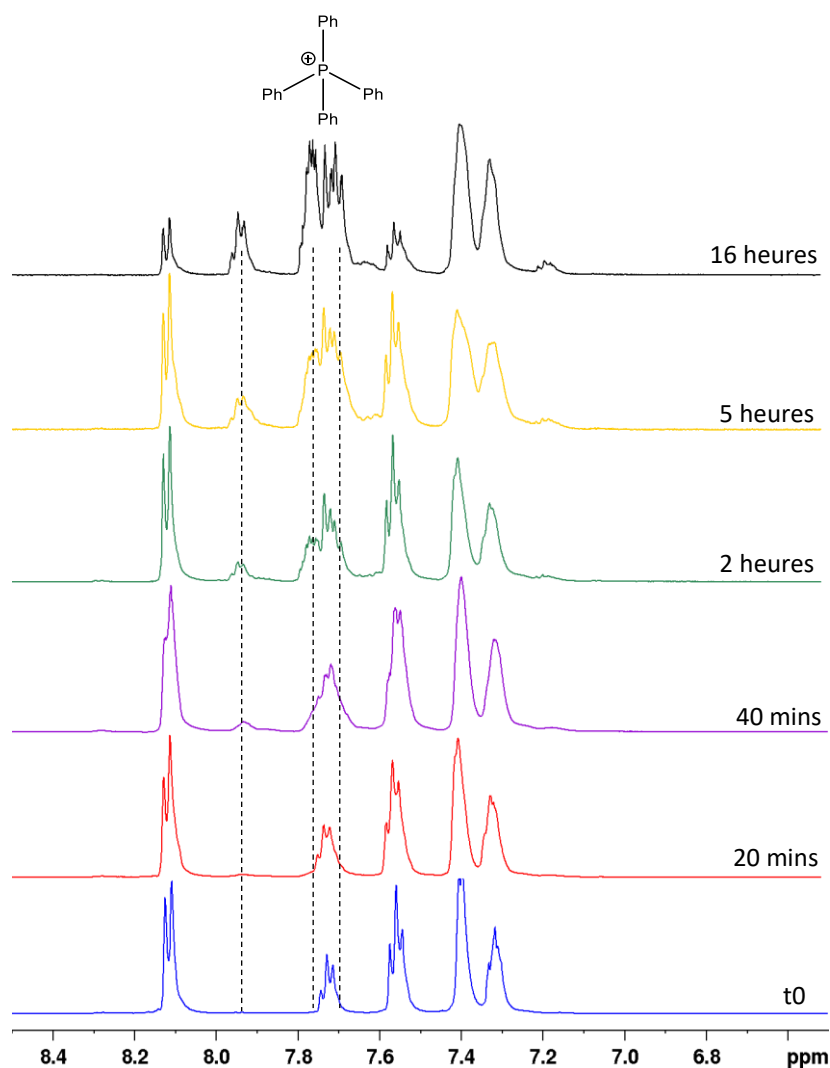


**Schéma 63.** Mécanisme réactionnel de la formation du tétraphénylphosphonium

Les conditions de la synthèse ont été reproduites dans le tube RMN en mélangeant 1 éq. de diphenyliodonium triflate et 1.5 éq. de triphénylphosphine dans l'acétonitrile deutéré et dans des conditions inertes. Les spectres 1D <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} de contrôle ont été réalisés afin d'attribuer les signaux des réactifs (Figure 88), puis une série de spectres 1D <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} ont été enregistrés sous illumination à température ambiante pendant 16 heures (Figure 89).

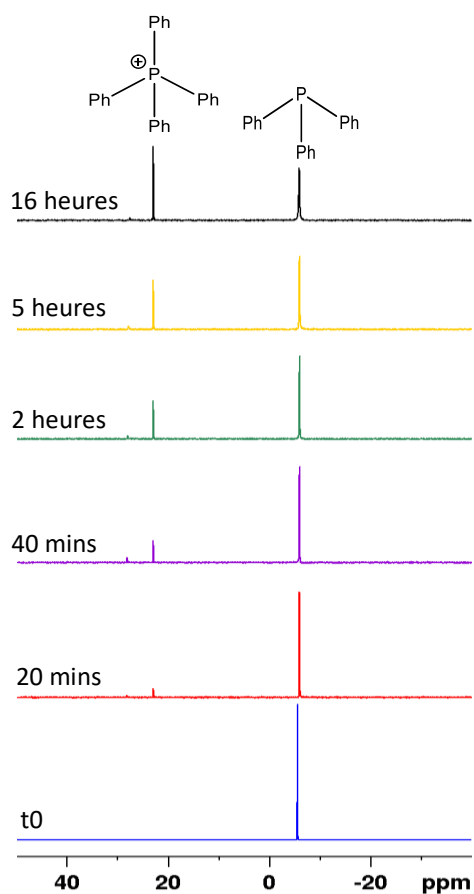


**Figure 88.** Spectres 1D <sup>1</sup>H (500 MHz, à gauche) et <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (202 MHz, à droite) d'un mélange de diphenyliodonium triflate (0.2M) et triphénylphosphine à 298 K dans le MeCN-*d*<sub>3</sub>



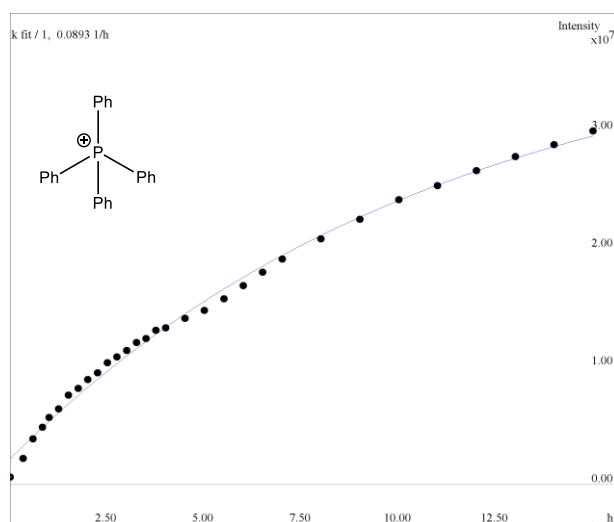
**Figure 89.** Agrandissement des spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 298 K) d'un mélange de diphenyliodonium triflate (0.2M) et triphénylphosphine sous illumination dans le pendant 16 heures

Au niveau des spectres  $^1\text{H}$ , l'apparition des signaux aromatiques correspondants au produit final, le tétraphénylphosphonium, a été observée à partir de 40 minutes de réaction. Cependant, aucune variation significative des déplacements chimiques due à la formation du complexe EDA n'est visible sur les spectres  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , et seuls les signaux du réactif de départ et du produit final sont observés (Figure 90).



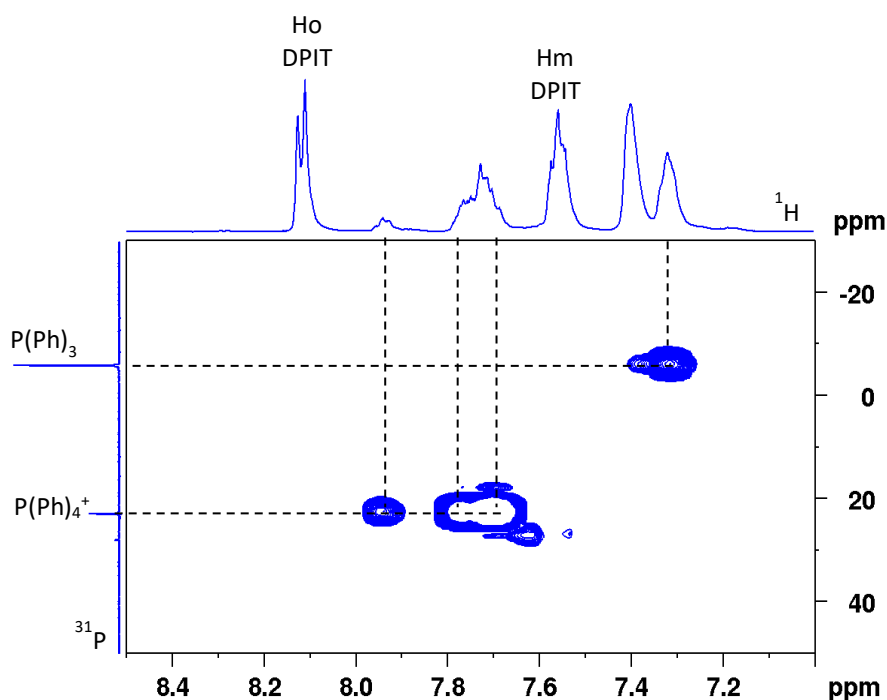
**Figure 90.** Spectres 1D  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz MeCN- $d_3$ , 298 K) d'un mélange de diphenyliodonium triflate (0.2M) et triphénylphosphine sous illumination pendant 16 heures

L'évolution de l'intensité du signal phosphore du tétraphénylphosphonium a été traduite en courbe cinétique. La cinétique de la réaction est plutôt rapide puisque la moitié de la conversion est observée à partir de  $\approx 4$  heures d'illumination (Figure 91).



**Figure 91.** Courbe cinétique de l'évolution du produit final par la voie photoinduite

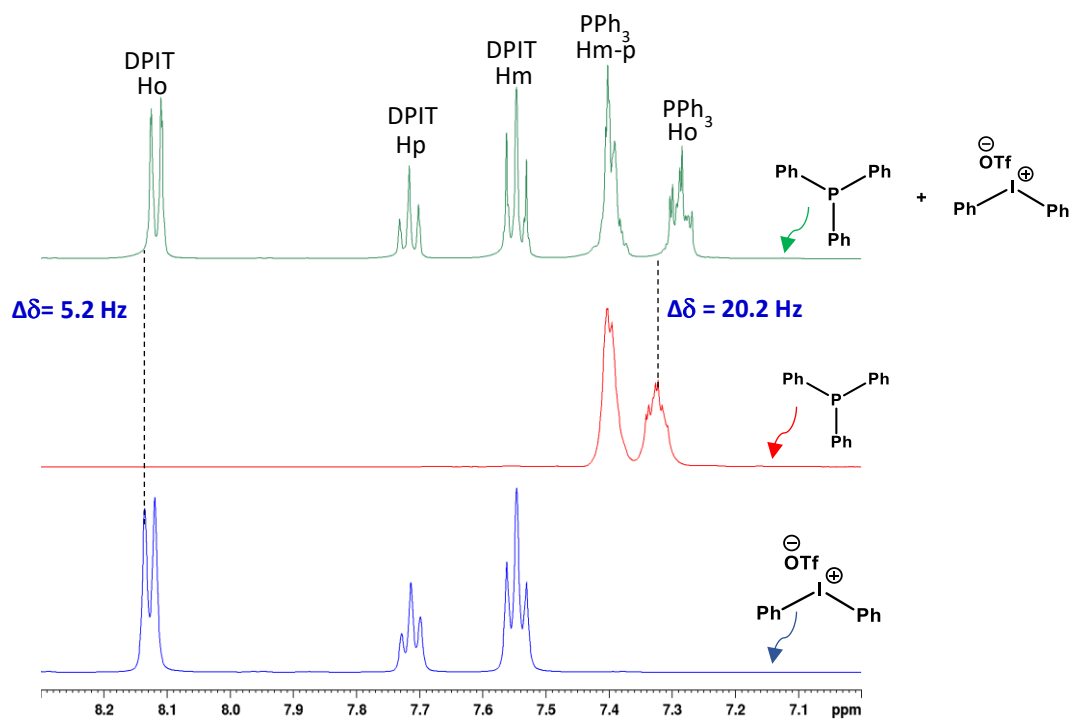
Une carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC a été enregistrée et confirme la non formation du complexe. En effet, aucune corrélation de couplage scalaire entre le signal de l'atome de phosphore de la triphénylphosphine à -5.8 ppm et les signaux des protons aromatiques du diphenyliodonium triflate n'est présente sur la carte (Figure 92).



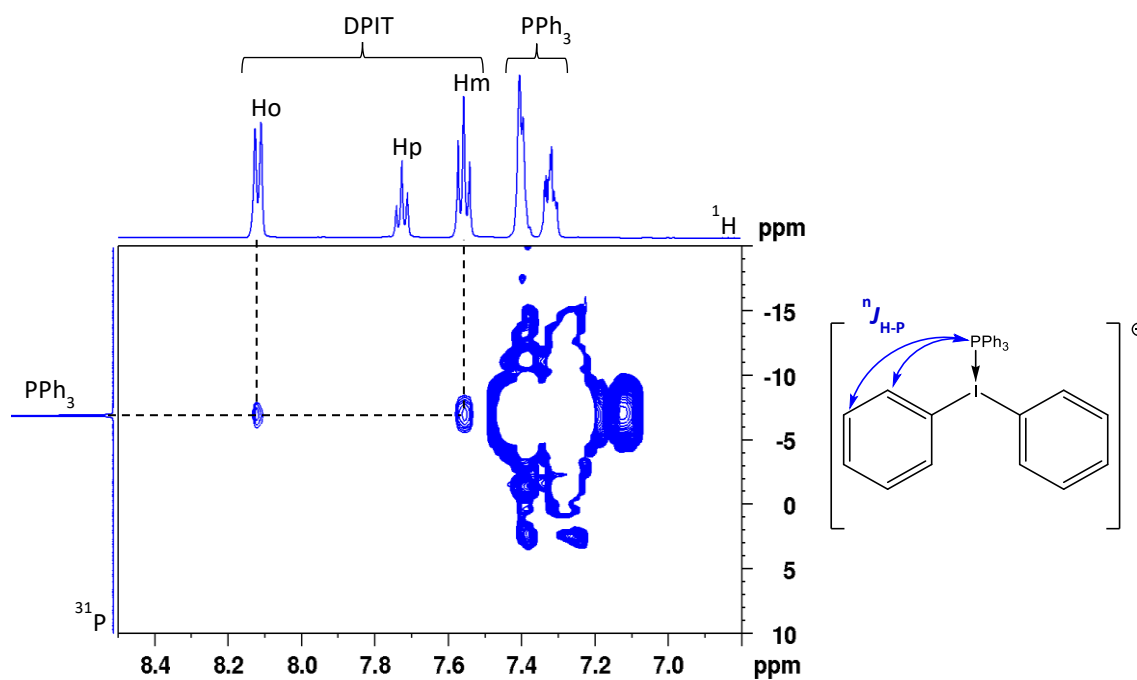
**Figure 92.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la triphénylphosphine à 298 K sous illumination dans le  $\text{MeCN-}d_3$

Le complexe EDA étant non observable dans les conditions de la réaction, un autre échantillon a été préparé à l'abri de la lumière et en baissant progressivement la température de l'étude jusqu'à 260 K, permettant de mieux stabiliser le complexe.

En effet, au niveau des spectres  $^1\text{H}$  des réactifs enregistrés séparément et en mélange (Figure 93), nous avons observé des écarts des déplacements chimiques de 20.2 et 5.2 Hz pour les signaux des protons ortho de la triphénylphosphine et du diphenyliodonium. De même, des corrélations de couplage scalaire intermoléculaires entre les signaux des protons aromatiques ortho et méta du diphenyliodonium et le signal phosphore à -5.5 ppm de la triphénylphosphine ont été observées sur la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC (Figure 94).

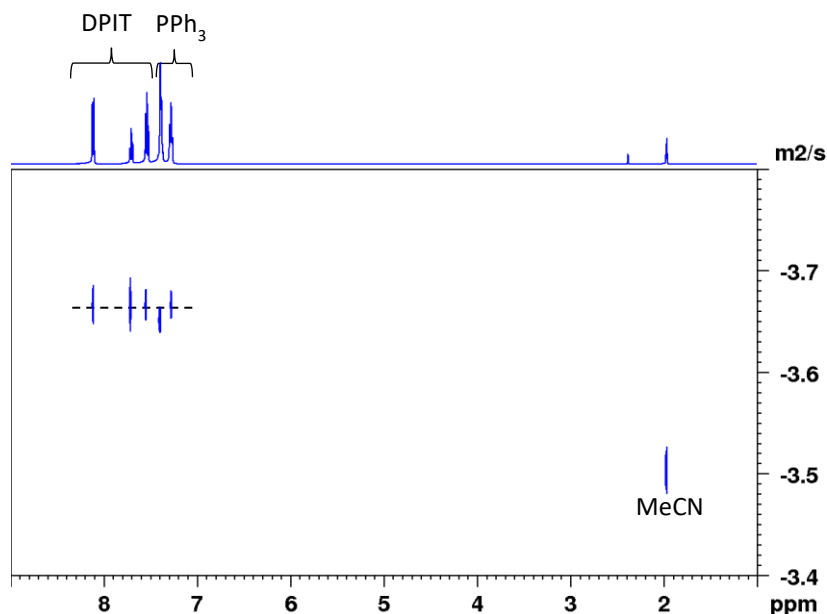


**Figure 93.** Agrandissement de spectres 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K, 0.2 M) d'une solution de triphénylphosphine (en rouge), d'une solution de diphenyliodonium triflate (en bleu) et du mélange (en vert) à l'abri de la lumière



**Figure 94.** Carte 2D  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la triphénylphosphine à 260 K à l'abri de la lumière dans le  $\text{MeCN-}d_3$

Une expérience RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY (Figure 95) a été ensuite enregistrée et montre une diffusion identique pour les deux composés indiquant leur appartenance à une seule et même espèce.



**Figure 95.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphényliodonium triflate (0.2M) et la triphénylphosphine à l'abri de la lumière

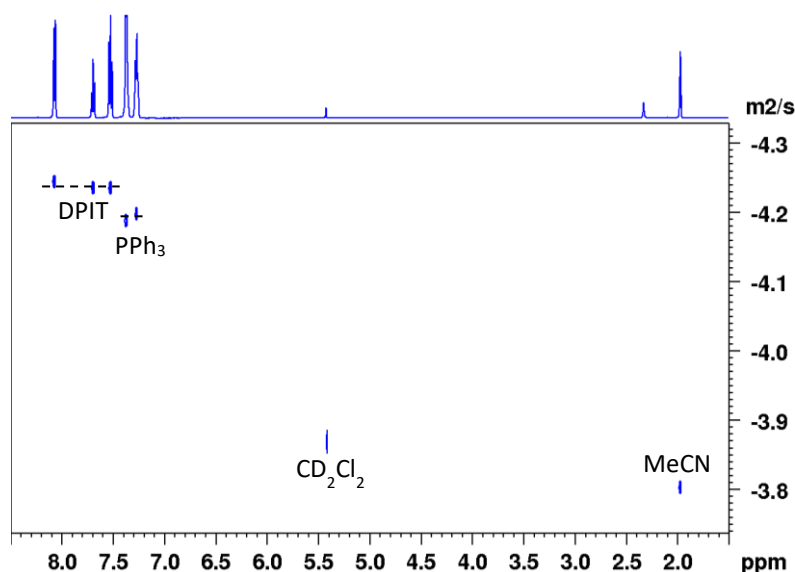
Cependant, la masse molaire du complexe calculée à partir du coefficient de diffusion mesurée en utilisant l'acétonitrile comme référence est de  $\approx 120 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  et ne correspond ni à la masse des espèces séparés (226 g/mol pour la triphénylphosphine et 430 g/mol pour le diphényliodonium triflate), ni au complexe EDA (557 g/mol).

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
<b>MeCN (réf) : 1.97 ppm</b>	-3.5042	-	-	-
<b>Signaux aromatiques</b>	-3.6561	<b>120</b>	<b>557</b>	<b>78%</b>

**Tableau 16.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

Ce résultat surprenant nous a amené à nous poser la question concernant la validité de l'acétonitrile comme référence interne. Pour vérifier notre hypothèse, nous avons préparé trois échantillons en ajoutant une référence supplémentaire parmi les composés suivants : le dichlorométhane, le tétraméthylsilane et l'adamantane. Le choix de ces références a été dicté par deux critères : le signal en proton est séparé des signaux des réactifs et ces trois références figurent dans la base de données du logiciel de calcul de masses molaires développé par Stalke<sup>246</sup>.

Dans le premier échantillon, 0.1 éq. du dichlorométhane a été ajouté à la solution et une expérience RMN 2D  $^1\text{H}$  DOSY a été enregistrée à 260 K (Figure 96).



**Figure 96.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz, MeCN- $d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la triphenylphosphine à l'abri de la lumière avec du  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$

Sur la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY, une diffusion différente est observée pour les signaux de la triphenylphosphine et du diphenyliodonium triflate, suggérant que de deux espèces sont libres et que le complexe n'est pas formé. Cette observation est confirmée par les masses molaires correspondants aux réactifs libres calculées à partir des coefficients de diffusion mesurés sur la carte et en prenant le dichlorométhane comme référence (Tableau 17). Le dichlorométhane est donc un solvant qui ne permet pas la formation du complexe.

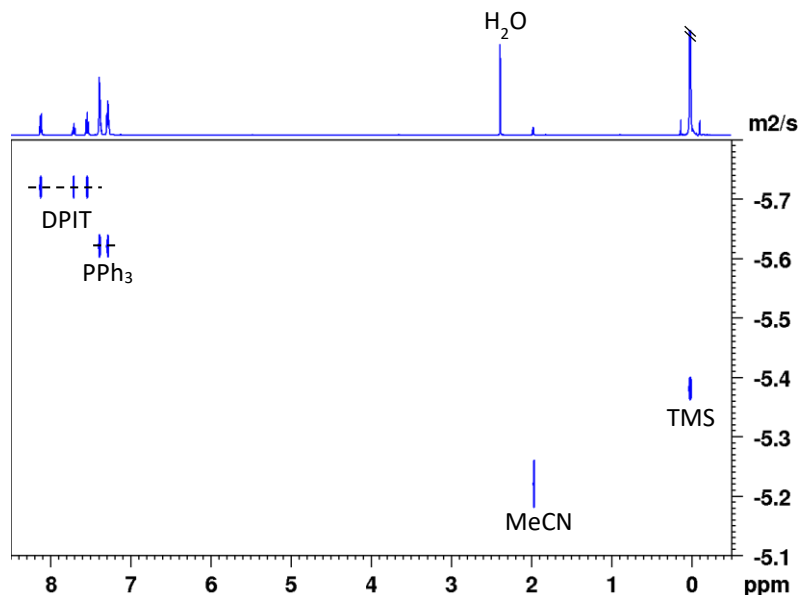
Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ (réf) : 5.41 ppm	-3.8087	-	-	-
Signaux DPIT	-4.2386	415	430	4 %
Signaux PPh <sub>3</sub>	-4.1852	283	262	7 %

**Tableau 17.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

La préparation d'un deuxième échantillon avec un ajout de 0.1 éq. de TMS comme référence a conduit à la même conclusion que pour le dichlorométhane. En effet, la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY révèle des diffusions différentes pour la triphenylphosphine et le diphenyliodonium triflate et les masses molaires calculées à partir des coefficients de diffusion correspondent aux masses des réactifs séparés (Figure 97, Tableau 18).



Il est à signaler que l'ajout de TMS dans le tube RMN s'accompagne par l'introduction d'une quantité non négligeable d'eau dont la présence peut également être à l'origine de la non formation du complexe.

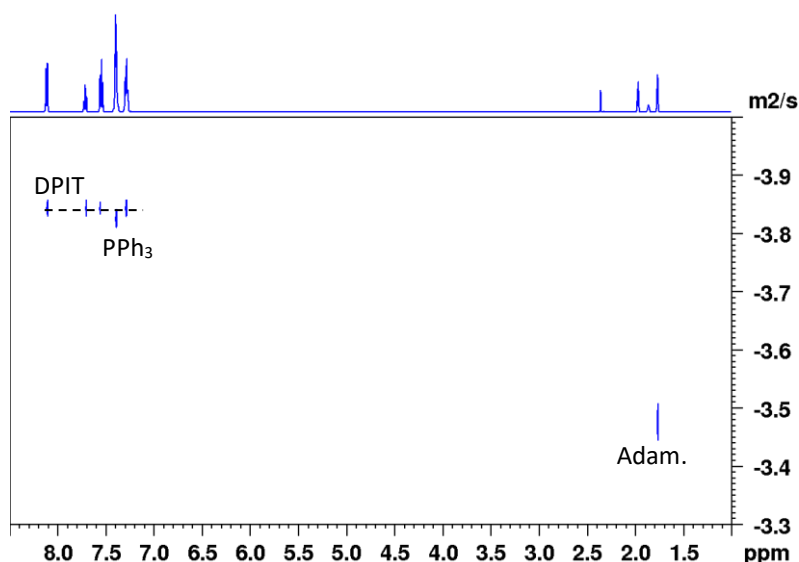


**Figure 97.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la triphenylphosphine à l'abri de la lumière avec du TMS

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
TMS (réf) : 0 ppm	-5.4001	-	-	-
Signaux DPIT	-5.7471	434	430	1%
Signaux $\text{PPh}_3$	-5.6537	268	262	2 %

**Tableau 18.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

Un troisième échantillon RMN a été préparé en ajoutant l'adamantane comme référence, et une expérience 2D  $^1\text{H}$  DOSY a été réalisée (Figure 98). Une diffusion identique a été observée pour la triphenylphosphine et le diphenyliodonium et la masse molaire calculé à l'aide de la méthode de la calibration externe en utilisant la diffusion de l'adamantane comme référence correspond à la masse d'un complexe EDA diphenyliodonium/triphenylphosphine/acétonitrile (1:1:1) avec une solvation par une molécule d'acétonitrile.



**Figure 98.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphényliodonium triflate (0.2M) et la triphénylphosphine à l'abri de la lumière avec de l'adamantane

Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
Adam (réf) : 1.76 ppm	-3.5058	-	-	-
Complexe EDA + MeCN	-3.8697	545	584	7 %

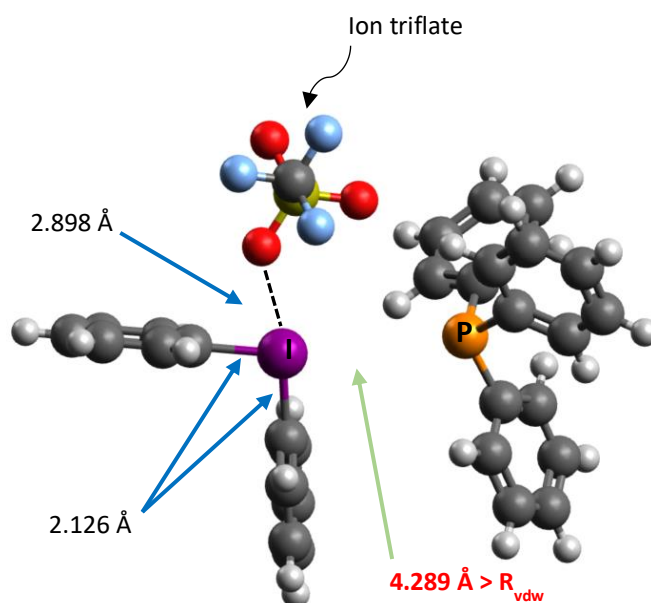
**Tableau 19.** Calculs des masses molaires à partir des coefficients de diffusion

La solvation du complexe par l'acétonitrile a déjà été observée par Xu. Et *al.*<sup>221</sup> qui ont caractérisé par la RMN du solide, des complexes EDA entre des phosphines et l'iodofluorobenzène et ont décrit des structures similaires où le solvant fait partie du complexe.

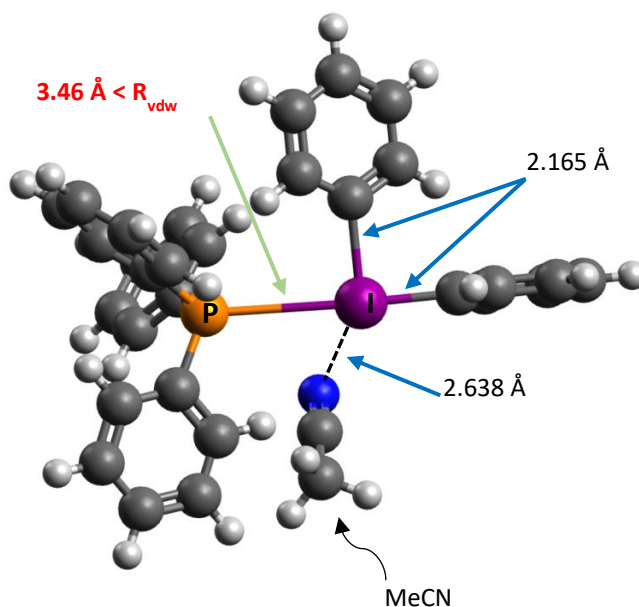
Il faut également souligner que la solvation du complexe par l'acétonitrile explique finalement l'incohérence des résultats de calcul de la masse molaire du complexe EDA en utilisant l'acétonitrile comme référence.

La formation d'un complexe EDA en interaction avec une molécule d'acétonitrile a été validée par des calculs DFT. Les structures du complexe EDA de plus basse énergie ont montré qu'en interaction avec un ion triflate, le complexe se présente comme une paire d'ions dissociés avec une distance P-I ( $d = 4.28 \text{ \AA}$ ) supérieure à la somme des rayons de Van Der Waals ( $R_{VDW} = 3.94 \text{ \AA}$ ) (Figure 99). L'encombrement stérique lié à la présence de cinq groupes phényles au sein du complexe en plus de l'ion triflate et probablement à l'origine de cette dissociation.

Néanmoins, la structure de plus basse énergie du complexe EDA en interaction avec une molécule d'acétonitrile en lieu et place de l'ion triflate est stable et présente une distance P-I ( $d = 3.46 \text{ \AA}$ ) inférieure à la somme des rayons de Van Der Waals (Figure 100) en accord avec les données expérimentales obtenues par RMN.



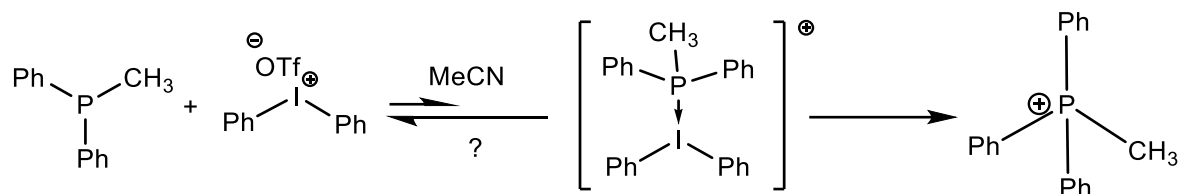
**Figure 99.** Représentation de la structure obtenue par calculs DFT du complexe EDA/ ion triflate



**Figure 100.** Représentation de la structure obtenue par calculs DFT du complexe EDA/MeCN

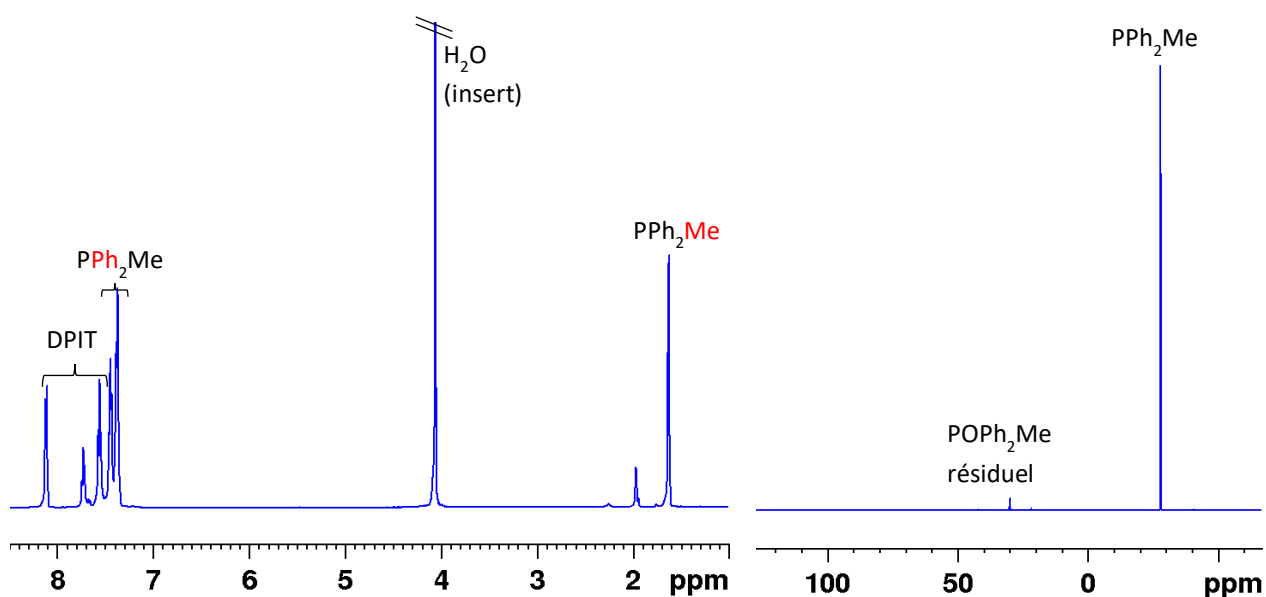
## b. Formation de sel de phosphonium à partir de diphénylméthylphosphine

En dernier lieu, la réaction de formation du sel de phosphonium à partir du diphénylméthylphosphine a été étudiée (Schéma 64).



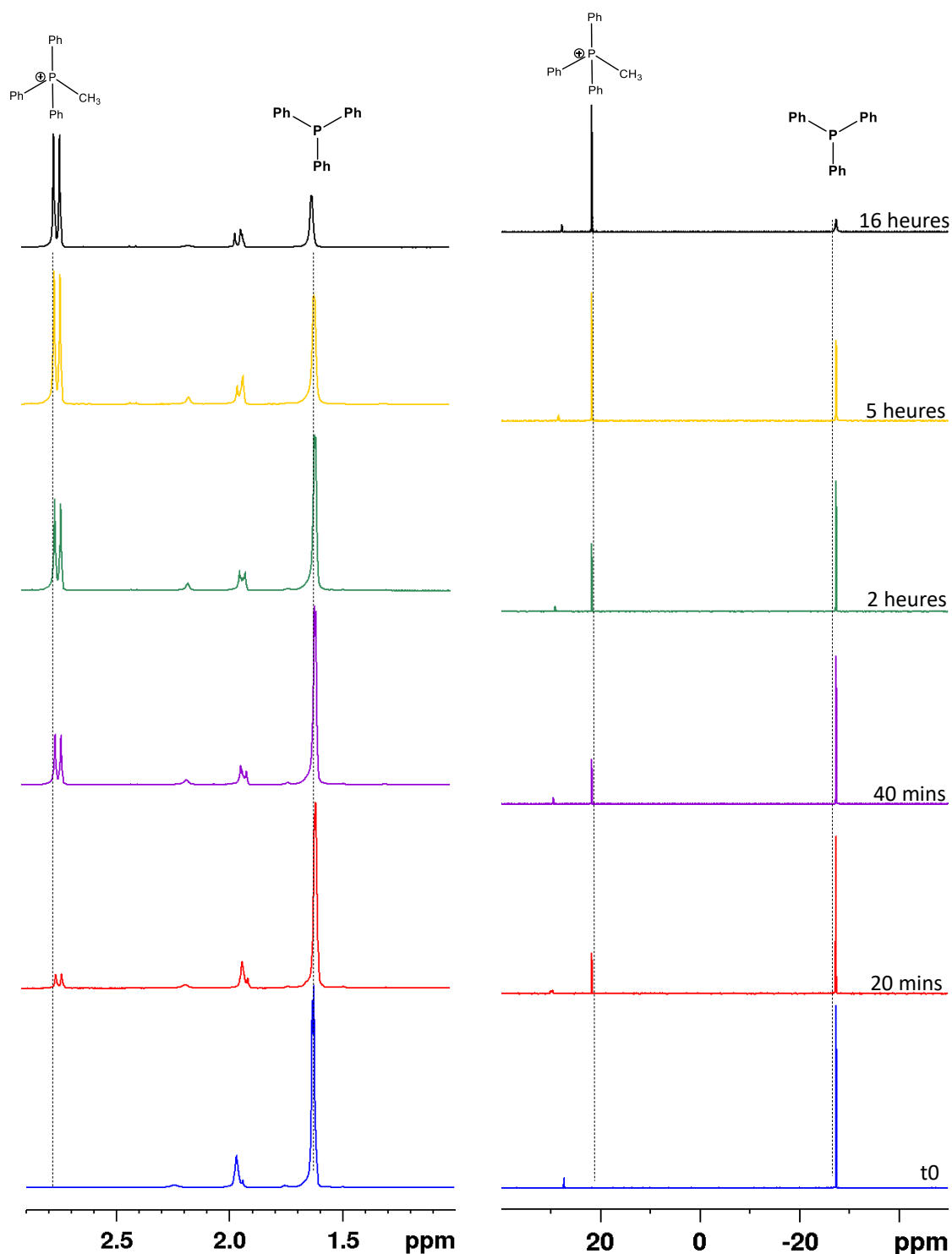
**Schéma 64.** Mécanisme réactionnel de la formation du diphénylméthylphosphonium

Dans un premier temps, une solution de 1 éq. de diphényliodonium triflate (0.2 M) et 1.5 éq. de diphénylméthylphosphine dans l'acétonitrile deutéré a été préparée dans le tube RMN dans des conditions inertes. Des spectres de contrôle  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ont été réalisés afin d'attribuer les signaux des réactifs (Figure 101).



**Figure 101.** Spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz, à gauche) et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz, à droite) d'un mélange du diphényliodonium triflate (0.2M) et la diphénylméthylphosphine à 298 K dans le  $\text{MeCN-}d_3$

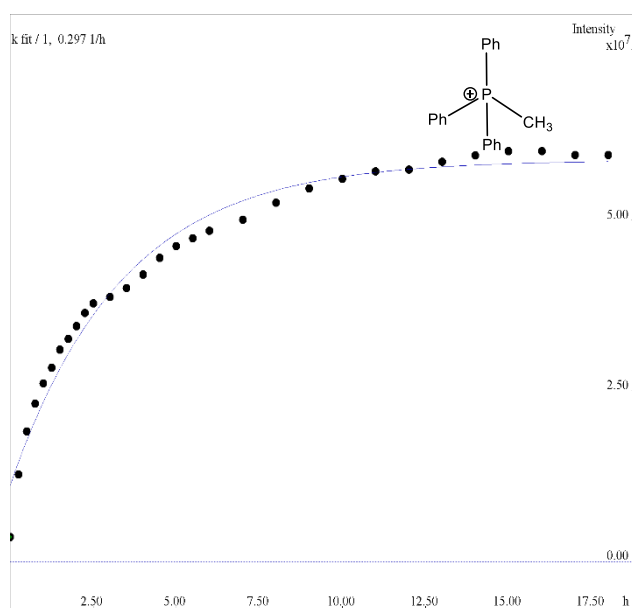
Afin de réaliser un suivi cinétique de la formation de l'ion phosphonium, le tube RMN a été exposé à la lumière bleue et une série de spectres 1D  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  a été enregistrée pendant 16 heures de réaction (Figure 102).



**Figure 102.** Spectres 1D  $^1\text{H}$  (500 MHz, à gauche) et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202 MHz, à droite) d'un mélange du diphényliodonium triflate (0.2M) et la diphénylméthylphosphine sous illumination dans le  $\text{MeCN-}d_3$  pendant 16 heures

Durant ce suivi, seule une évolution des intensités des signaux du diphenyliodonium et diphenylméthylphosphine sur les spectres 1D  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  est observée et aucun nouveau signal, avec une évolution de l'intensité caractéristique d'un intermédiaire, n'a été observé.

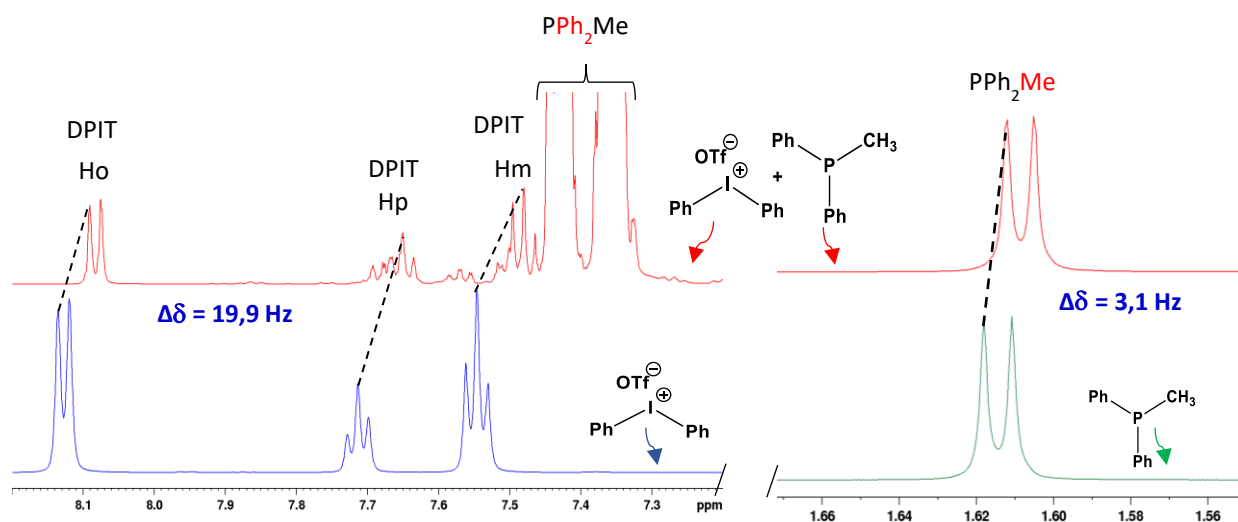
L'évolution de l'intensité du signal phosphore du phosphonium à 21.5 ppm dans les spectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ont été traduite en courbe cinétique (Figure 103). La cinétique de cette réaction est plutôt rapide avec une conversion observée au bout de  $\approx 2$  heures avec un ralentissement de conversion entre 3 et 4 heures.



**Figure 103.** Courbe cinétique de l'évolution du produit final par la voie photoinduite

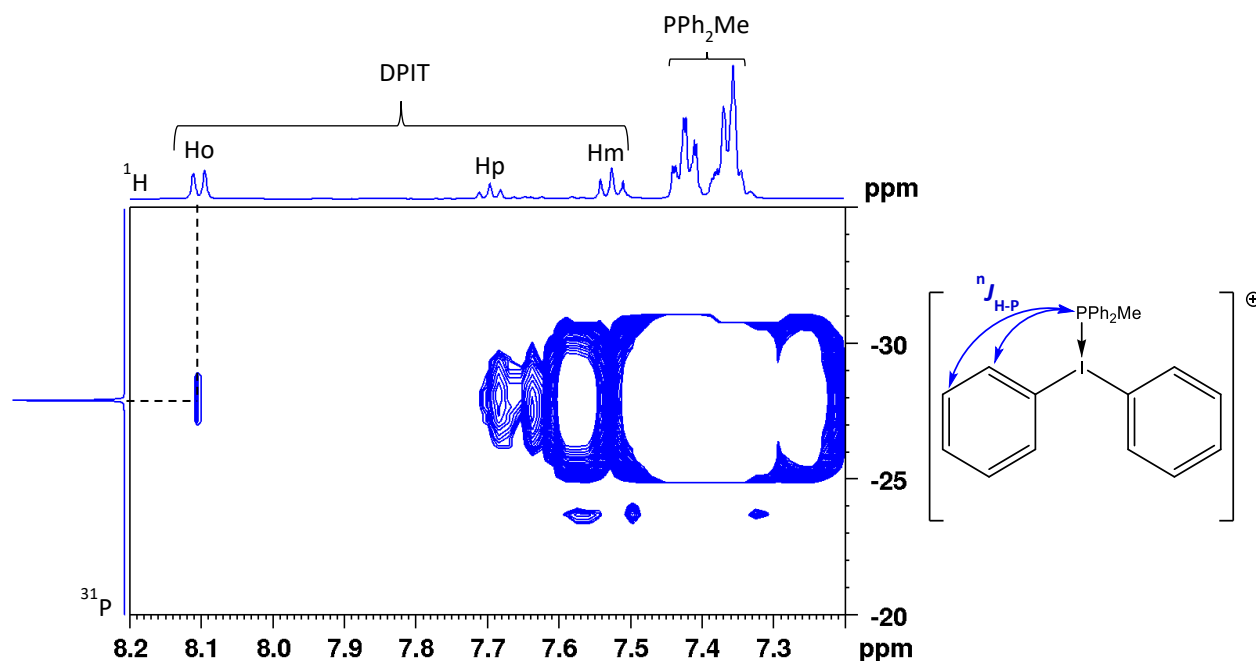
Une étude similaire a été entreprise à plus basse température 260 K et aucune donnée expérimentale concernant la formation du complexe n'a été obtenue dans ces conditions.

Afin de favoriser le déplacement de l'équilibre vers la formation du complexe EDA, un nouvel échantillon a été préparé en mélangeant 1 éq. de diphenyliodonium triflate et 4 éq. de diphenylméthylphosphine et une étude RMN a été réalisée à 260 K et à l'abri de la lumière. La comparaison des spectres  $^1\text{H}$  des réactifs seuls et en mélange à 260 K montre une variation des déplacements chimiques de 3.1 Hz du signal méthyle de la diphenylméthylphosphine et 19.9 Hz pour les protons aromatiques du diphenyliodonium triflate (Figure 104). Ces écarts de déplacements chimiques sont l'indication de l'existence, dans ces conditions, d'un équilibre de complexation rapide.

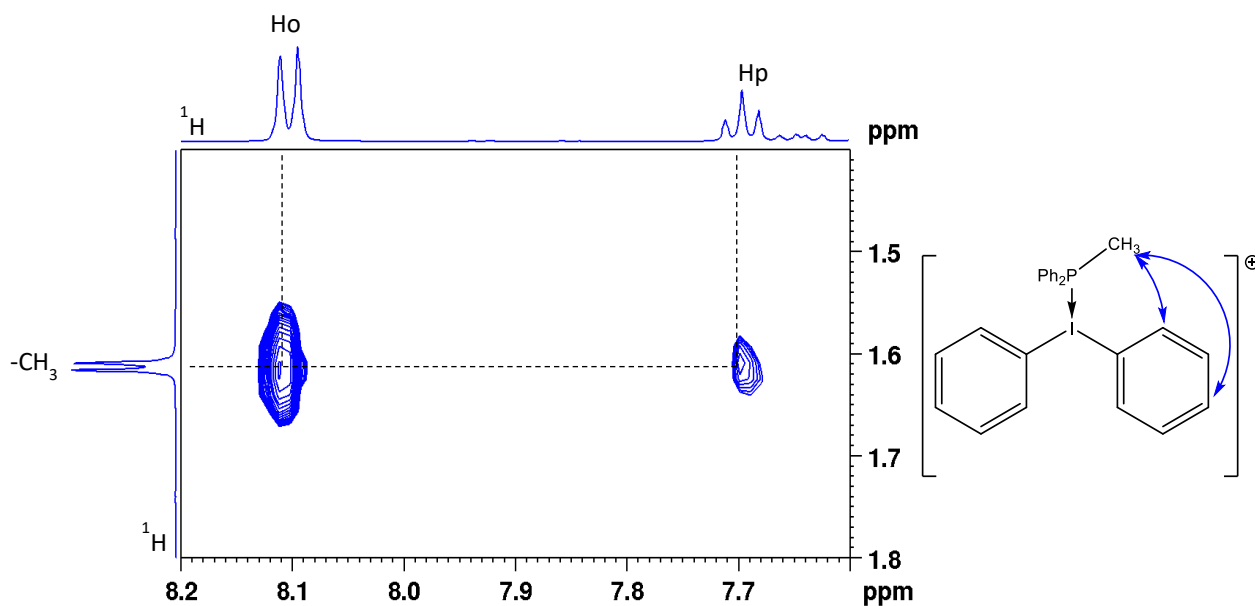


**Figure 104.** Spectres  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K, 0.2 M) d'une solution de diphényliodonium triflate (en bleu), de diphénylméthylphosphine (en vert) et du mélange (en rouge) à l'abri de la lumière

La présence du complexe a été clairement confirmée par les corrélations de couplage scalaire  $^1\text{H-}^{31}\text{P}$  entre le noyau phosphore à -27.3 ppm de la diphénylméthylphosphine et les signaux des protons aromatiques du diphényliodonium (Figure 105) ainsi que les corrélations NOEs observés sur la carte 2D  $^1\text{H-}^1\text{H}$  NOESY entre les protons aromatiques du diphényliodonium et le signal méthyle de la diphénylméthylphosphine (Figure 106).

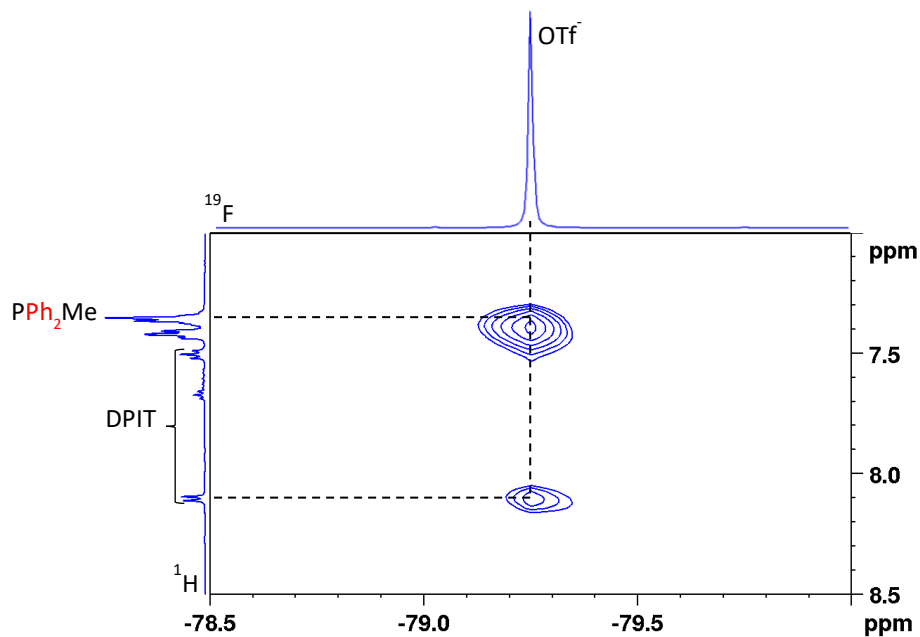


**Figure 105.** Carte 2D  $^1\text{H-}^{31}\text{P}$  HMBC d'un mélange du diphényliodonium triflate (0.2M) et la diphénylméthylphosphine à 260 K à l'abri de la lumière dans le  $\text{MeCN-}d_3$



**Figure 106.** Agrandissement de la carte 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K,  $\tau_m = 2.5\text{s}$ ) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la diphenylméthylphosphine à l'abri de la lumière

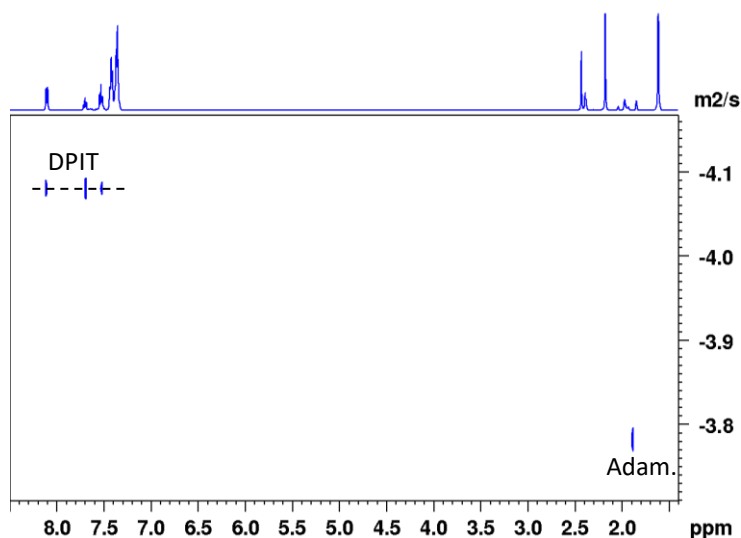
Par ailleurs, sur la carte 2D  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY enregistrée (Figure 107), des corrélations entre le signal fluor de l'ion triflate à -79.3 ppm et les signaux aromatiques du diphenyliodonium ont été observés montrant que le complexe EDA formé est constitué de la diphenylméthylphosphine, du diphenyliodonium et de l'ion triflate.



**Figure 107.** Carte 2D  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY ( $\tau_m = 2.5\text{ s}$ ,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la diphenylméthylphosphine à l'abri de la lumière



La masse du complexe EDA a été déterminée à partir du coefficient de diffusion mesuré sur la carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY en utilisant la méthode de calibration externe avec l'adamantane en tant que référence pour s'affranchir du problème de solvation de l'acétonitrile (Figure 108).

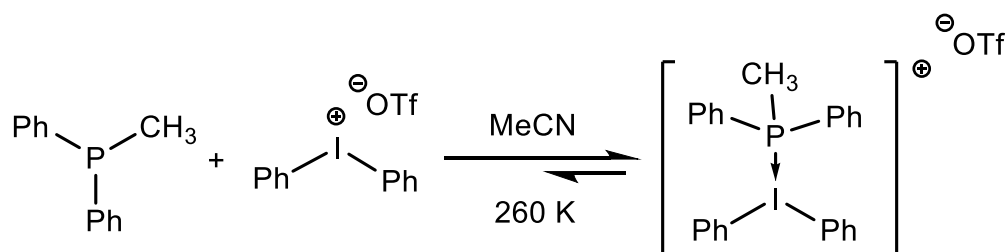


**Figure 108.** Carte 2D  $^1\text{H}$  DOSY (500 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ , 260 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la diphenylméthylphosphine (réf : adamantane)

La masse molaire de  $627 \text{ g.mol}^{-1}$  calculée en sélectionnant les signaux aromatiques du diphenyliodonium (Tableau 20) correspond à la masse d'un complexe EDA diphenyliodonium/diphenylméthylphosphine/ion triflate (1 :1 :1) (Schéma 65).

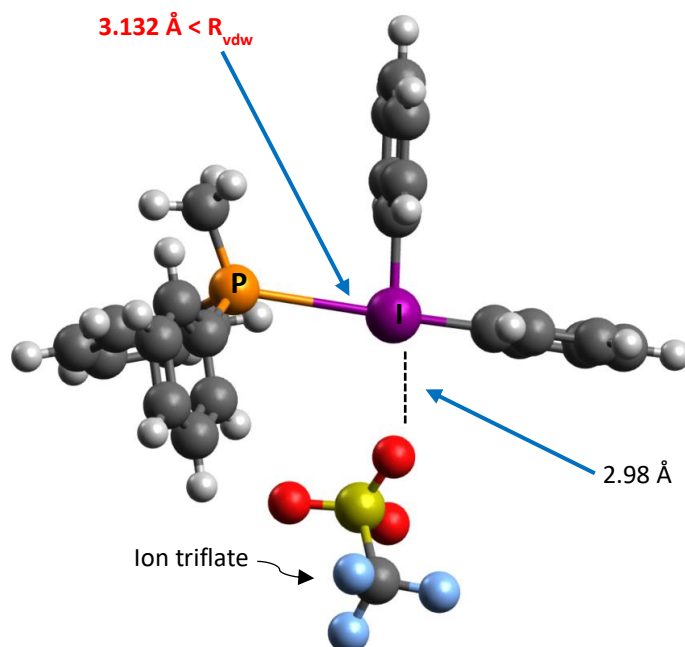
Composé	Log coefficient De diffusion	Masse molaire Calculée (g/mol)	Masse molaire Théorique (g/mol)	Erreur
Adam (réf) : 1.76 ppm	-3.7852	-	-	-
Signaux DPIT	-4.0942	627	630	0.5 %

**Tableau 20.** Calcul de la masse molaire à partir des coefficients de diffusion



**Schéma 65.** équilibre de solvation du complexe EDA DPIT-PPh<sub>2</sub>Me

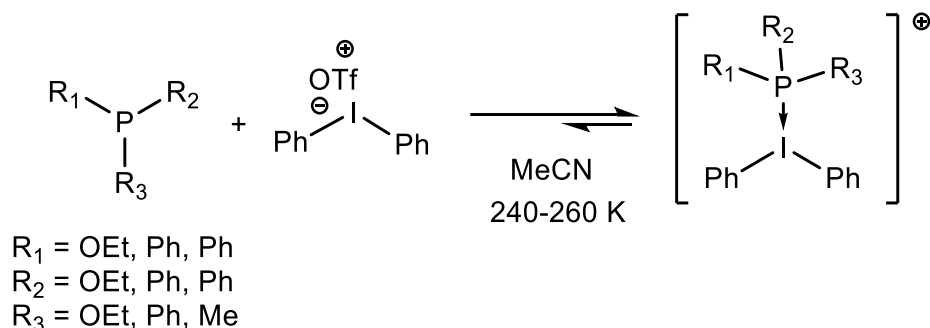
Des calculs DFT qui ont pour but de déterminer la distance P-I et de la comparer à la somme des rayons de Van Der Waals, ont été entamés dans le cas d'un complexe EDA en interaction avec un ion triflate (Figure 109).



**Figure 109.** Représentation du complexe EDA/ion triflate par DFT

La structure de plus basse énergie montre que le complexe EDA/ion triflate est stable puisque la distance P-I estimée (3.132 Å) est inférieure à la somme des rayons de Van Der Waals.

Pour conclure, la formation du complexe EDA a été confirmée à basse température dans le cas du triéthylphosphite et a été étendue jusqu'à la famille des phosphines, et pourrait donc constituer une généralité entre les sels de iodonium et les composés phosphorés (Schéma 66).



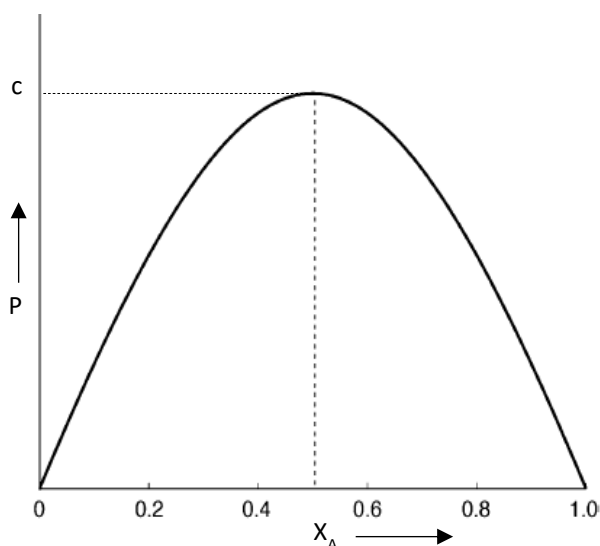
**Schéma 66.** Mécanisme général de formation de complexe EDA

## 2.3 Calcul de constantes de complexation

### a. Méthode des variations continues

La méthode des variations continues a pour but de fournir des indications sur la stœchiométrie des réactions de complexation, donnant ainsi une idée sur le type de complexe formé ainsi que la constante de complexation associée. Cette méthode a été développée en 1928 par Paul Job et complétée en 2013 grâce aux travaux de Renny et *al.*<sup>247</sup>. La méthode consiste à réaliser un tracé, nommé Job plot d'une propriété physicochimique (l'absorption UV dans le cas des premiers travaux) en fonction de la fraction molaire d'un des réactifs (l'accepteur généralement<sup>248</sup>).

Dans le cas d'un complexe entre deux réactifs A et B, le maximum de la courbe représente la nature du complexe et pour un complexe 1 :1 par exemple, le maximum de la courbe correspondra à  $X_A = 0.5$  (Figure 110).



**Figure 110.** schéma général d'un job plot dans le cas d'un complexe AB 1:1<sup>247</sup>

Le principe du Job plot est de maintenir constante la concentration globale des réactifs A et B et faire varier leurs fractions respectives  $X_A$  et  $X_B$  en mesurant la propriété physicochimique pour chaque fraction.

La constante de complexation  $K_{eq}$  pour une réaction de complexation entre  $m$  molécules de A et  $n$  molécules de B sera ensuite calculée grâce à l'équation qui relie la constante  $K_{eq}$  à la valeur maximale trouvée dans le Job plot notée  $c$  :



$$K_{eq} = \frac{[A_m B_n]}{(cX_A - m[A_m B_n])^m (c(1-X_A) - n[A_m B_n])^n} \quad (\text{Eq. 16})$$

$$[A_m B_n] = c(X_A)^m (1 - X_A)^n \quad (\text{Eq. 17})$$

où A est l'accepteur (le diphenyliodonium triflate dans notre cas), B est le donneur,  $[A_m B_n]$  est la concentration du complexe,  $X_A$  la fraction molaire de l'accepteur et c le paramètre physicochimique mesurée au maximum de la courbe.

Cette méthode peut être également appliquée sur les déplacements chimiques en RMN<sup>249</sup> en traçant le job plot de la différence de déplacement chimiques multipliée par la concentration de l'accepteur. Dans ce cas, la constante c de l'équation correspond à  $\Delta\delta \cdot C_{max}$ , où  $\Delta\delta$  représente la variation des déplacements chimiques.

#### b. Job plots des complexes EDA

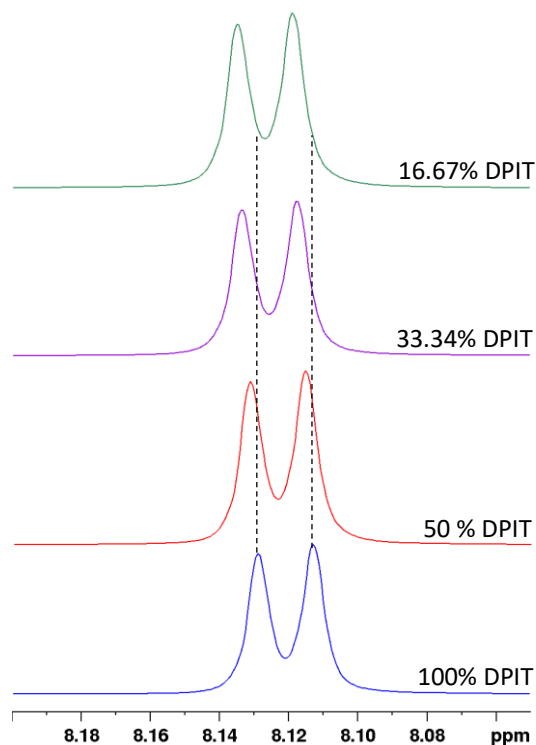
La concentration globale du milieu réactionnel a été maintenue à 0.1 M et les proportions des réactifs DPIT (diphényliodonium triflate) et PR<sub>3</sub> (POEt<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> et PPh<sub>2</sub>Me) ont été variées (Tableau 21). Ce travail a été réalisé pour les trois complexes étudiés et les tubes ont été préparés grâce à deux solutions mères des deux réactifs (0.1 M chacune) et en adaptant leur pourcentage en volume.

Tube	Composition
1	0% DPIT + 100% PR <sub>3</sub>
2	16.67% DPIT + 83.33% PR <sub>3</sub>
3	25% DPIT + 75% PR <sub>3</sub>
4	33.34% DPIT + 66.66% PR <sub>3</sub>
5	41.6% DPIT + 58.4% PR <sub>3</sub>
6	50% DPIT + 50% PR <sub>3</sub>
7	66.66% DPIT + 33.34% PR <sub>3</sub>
8	75% DPIT + 25% PR <sub>3</sub>
9	83.33% DPIT + 16.67% PR <sub>3</sub>
10	100% DPIT + 0% PR <sub>3</sub>

**Tableau 21.** Composition des mélanges DPIT + PR<sub>3</sub>

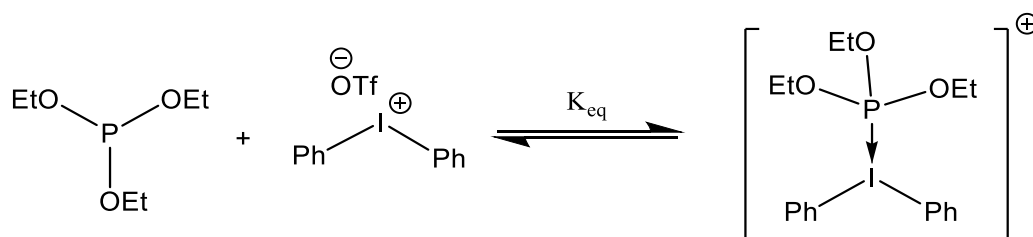
Après la préparation des échantillons, des spectres RMN 1D <sup>1</sup>H de chaque tube ont été enregistrés à l'abri de la lumière et à la température d'étude correspondante au complexe (Figure 111). L'écart des déplacements chimiques augmente en fonction du pourcentage en

$PR_3$ , ce dernier est mesuré en Hz puis multiplié par la concentration du DPIT pour constituer l'axe des ordonnées du Job plot.



**Figure 111.** Spectres 1D  $^1H$  (500 MHz,  $MeCN-d_3$ , 240 K) du mélange DPIT +  $P(OEt)_3$  à différentes compositions

Dans le cas du complexe DPIT- $P(OEt)_3$ , l'étude a été réalisée à 240 K (Schéma 67) et les variations des déplacements chimiques des signaux aromatiques du diphenyliodonium triflate ont été relevés.



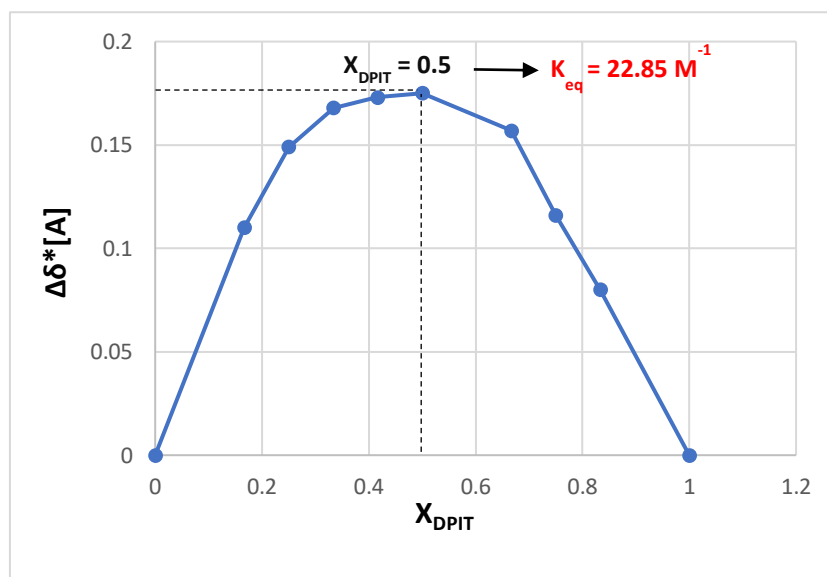
**Schéma 67.** Equilibre de formation du complexe EDA

Les concentrations en DPIT ont été calculées ensuite (Tableau 22) et la valeur maximale de  $\Delta\delta^*C$  est observée pour la fraction molaire  $X_{DPIT} = 0.5$  confirmant ainsi qu'il s'agit d'un complexe binaire 1 :1 DPIT- $P(OEt)_3$  en interaction avec un ion triflate.

Concentration totale (M)	$X_{DPIT}$	Déplacement chimique (ppm)	$\Delta\delta$ (Hz)	$\Delta\delta \cdot C$ (Hz.M)
0.1	1	7.708	0	0
0.1	0.167	7.722	6.62	0.110
0.1	0.250	7.720	5.98	0.149
0.1	0.334	7.719	5.05	0.168
0.1	0.416	7.716	4.18	0.172
0.1	0.500	7.715	3.50	0.175
0.1	0.667	7.713	2.36	0.157
0.1	0.750	7.712	1.53	0.114
0.1	0.834	7.711	1.02	0.085
0.1	0	0	0	0

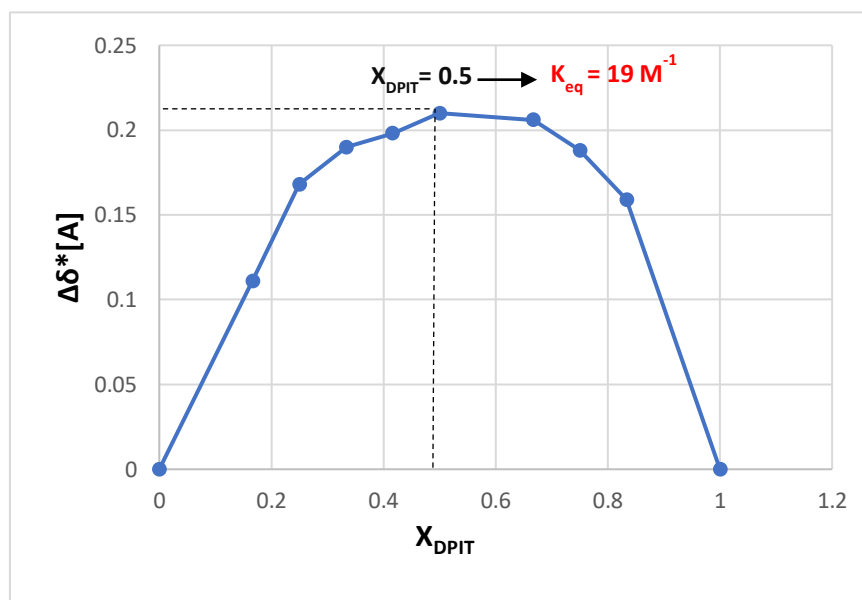
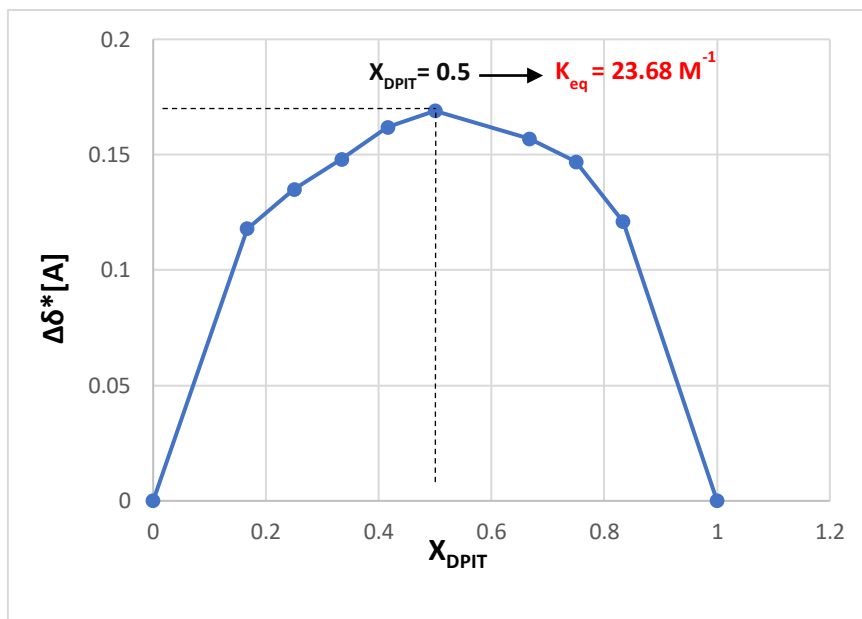
**Tableau 22.** Déplacements chimiques relevés pour le signal du proton aromatique du DPIT à 8.12 ppm sur les spectres des solutions du mélange DPIT/ $P(OEt)_3$  à différentes proportions

Les valeurs mesurées ont été ensuite traduites en Job Plot (Figure 112) qui présente un maximum pour  $c = 0.175$ . En utilisant l'équation de Renny et *al.*<sup>247</sup> la constante de complexation a été estimée à  $22.85 M^{-1}$ .



**Figure 112.** Courbe Job plot du complexe DPIT- $P(OEt)_3$

La même étude a été réalisée pour les deux complexes DPIT- $PPh_3$  et DPIT- $PPh_2Me$  à 260 K et à l'abri de la lumière (Annexes 5-6) et les job plots ont été tracés (Figure 113).

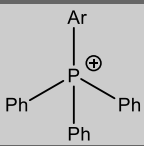
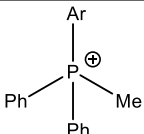


**Figure 113.** Courbes Job plot des complexe DPIT-PPh<sub>3</sub> (en haut) et DPIT-PPh<sub>2</sub>Me (en bas)

Comme pour le complexe DPIT/(POEt)<sub>3</sub>/OTf, le maximum de la courbe est observé à X<sub>DPIT</sub> = 0.5 confirmant qu'il s'agit de complexes binaires 1 :1 en interaction avec une molécule d'acétonitrile dans le cas du complexe DPIT-PPh<sub>3</sub> et d'un ion triflate pour le complexe DPIT-PPh<sub>2</sub>Me.

Les valeurs des constantes de complexation sont estimées à  $23.68 \text{ M}^{-1}$  pour le complexe DPIT- $\text{PPh}_3$  et à  $19 \text{ M}^{-1}$  pour le complexe DPIT- $\text{PPh}_2\text{Me}$ . Etant donné que les deux complexes ont été proposés pour la même réaction, il est donc intéressant de comparer les valeurs des constantes de complexation aux rendements finaux sachant que plus  $K_{\text{eq}}$  est élevée, plus la réaction aura tendance à avancer dans le sens direct.

Sur le tableau 23 sont reportés les constantes de complexation mesurées et les rendements de la réaction de formation du tétraphénylphosphonium et du triphénylméthylphosphonium. Ces résultats confirment que la réaction de phosphorylation passe par la formation d'un complexe EDA et que le rendement de la réaction pourrait dépendre de la formation et de la stabilité du complexe EDA.

Composé	$k_a \text{ (M}^{-1}\text{)}$	Rendement (%)
	23.68	85
	19	74

**Tableau 23.** Rendements des réactions de synthèse de sels de phosphonium

Pour conclure, nous avons mis en place une méthodologie en RMN pour la caractérisation de complexes EDA, thermodynamiquement instables, entre le diphenyliodonium et des phosphines. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à deux réactions déjà publiées dans la littérature et nous pensons qu'elles pourraient s'étendre à une très large gamme de phosphines.



### C. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons souhaité valider l'utilisation d'un montage d'illumination in situ dans le tube RMN pour l'étude de réactions photo-induites. Pour ce faire, des suivis cinétiques avec illumination ont été réalisés sur une réaction de phosphonation et des réactions de formation de sels de phosphonium. La méthode de l'illumination in-situ s'est avérée efficace et précise pour suivre en temps réel l'avancement de la réaction et la formation des produits.

Dans le cas de la réaction de phosphonation, une comparaison de la voie thermique et photoinduite a permis de mettre en évidence l'importance de la lumière bleue dans cette réaction. L'intermédiaire phosphonium proposé dans la littérature a été identifié durant le suivi cinétique par les deux voies. Le complexe EDA, thermodynamiquement instable, a été identifié par RMN à basse température, et nous avons montré l'importance de l'acétonitrile pour la formation de ce complexe grâce à une étude comparative par RMN dans plusieurs solvants (acétonitrile, DMF,  $CD_2Cl_2$ ).

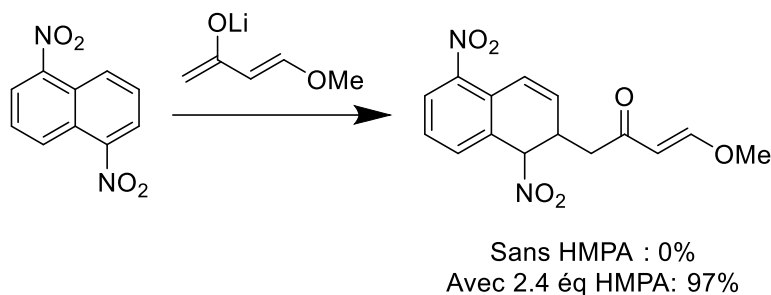
Dans le cas des réactions de formation des sels de phosphonium développés par Denton et *al.*, les complexes EDA ont été identifiés pour deux réactions, impliquant le triphénylphosphine et le diphénylméthylphosphine et les structures ont été validées par des calculs DFT.

Les constantes de complexation de chaque complexe ont été déterminées par la méthode des variations continues et nous avons pu montrer le lien entre la stabilité des complexes et le rendement de la réaction.

Pour finir, la méthodologie adoptée pour la caractérisation des complexes EDA peut être appliquée à d'autres réactions photo-induites où la formation d'intermédiaires donneurs-accepteurs d'électrons a été supposée sans preuve expérimentale afin d'en faire une méthodologie générale pour la caractérisation en solution des complexes donneurs-accepteurs d'électrons thermodynamiquement instables.

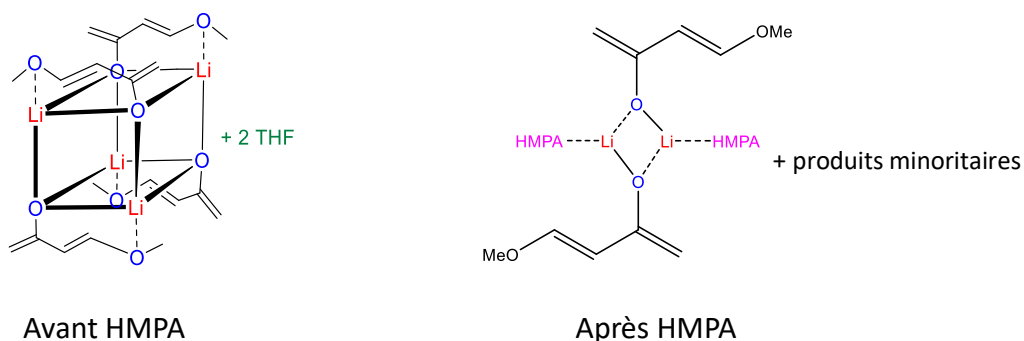
## Conclusion générale

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons étudié par RMN des réactions impliquant des organolithiens en caractérisant l'état d'agrégation des intermédiaires lithiés. La réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène a été étudiée en premier lieu. Cette réaction se fait grâce à un diénolate lithié dérivé de la méthoxybuténone, et nécessite l'ajout de 2.4 éq. de désagrégant, le HMPA.



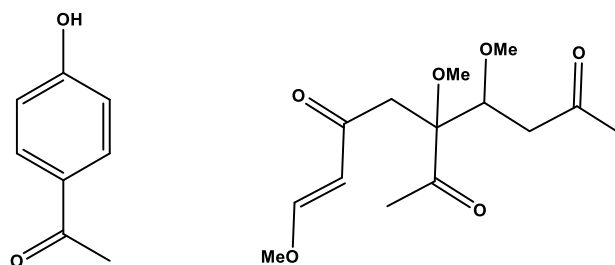
**Schéma 68.** Réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène

Nous avons étudié par RMN à basse température l'effet de le HMPA sur l'agrégation du diénolate lithié afin d'expliquer sa réactivité vis-à-vis du 1,5-dinitronaphtalène. Avant l'ajout de HMPA, le diénolate lithié est sous la forme d'un tétramère dans le THF, d'où sa non-réactivité. En présence de HMPA, le tétramère se désagrège en homodimère majoritaire solvaté par deux molécules de HMPA et d'autres agrégats minoritaires que nous n'avons pas pu identifier précisément, expliquant ainsi le rendement de la réaction.



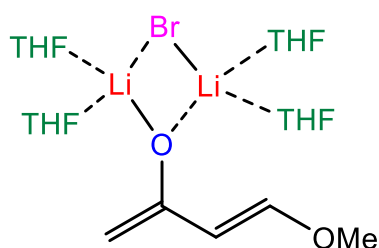
**Figure 114.** Structures des agrégats formés par le diénolate dans le THF à 200 K

Nous avons réalisé une investigation des réactions secondaires qui conduisent à la formation de signaux larges sur les spectres lithium. Après hydrolyse, nous avons montré que les produits formés résultent de réactions d'autocondensation qui conduit à une oligomérisation et une aromatisation.



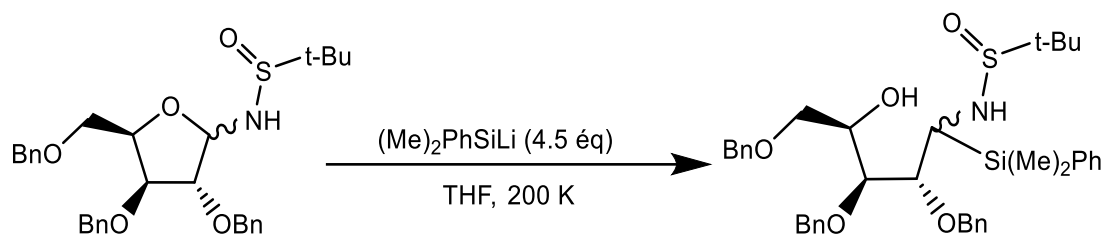
**Figure 115.** Structure des produits d'autocondensation

Nous avons testé le bromure de lithium comme désagrégant en lieu et place du HMPA et nous avons étudié la structure du diénolate lithié en présence de ce dernier. Nous avons mis en évidence que le LiBr peut jouer le rôle de désagrégant puisqu'il provoque la dissociation du tétramère diénolate en dimère mixte [diénolate/LiBr]. Cependant, dans la réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène en présence de LiBr, une faible conversion a été observée indiquant la stabilité du dimère mixte en accord avec les résultats des calculs DFT.



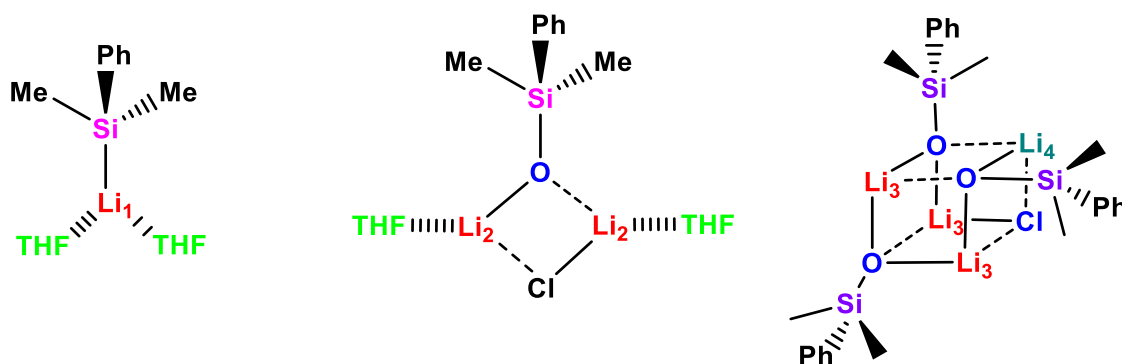
**Figure 116.** Structure de l'agrégat [diénolate/LiBr]

Dans un second temps, la réaction de synthèse d'iminosucre à partir de glucosamine a été étudiée. Cette réaction nécessite le passage par 4.5 équivalents de diméthylphénylsilyllithium afin d'avoir un rendement optimal.



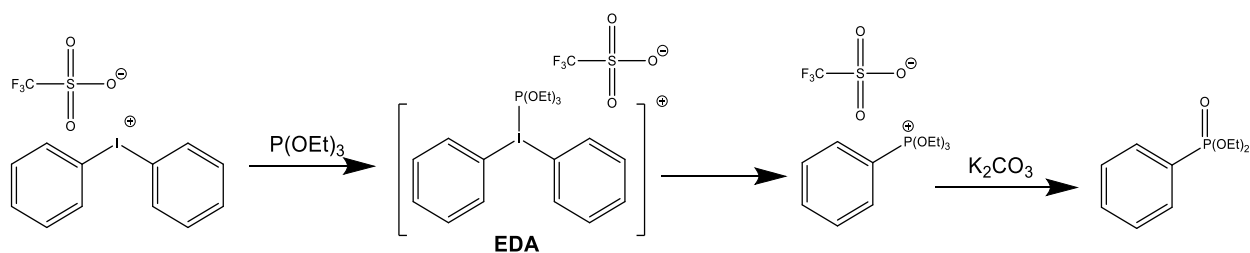
**Schéma 69.** Réaction de synthèse d'iminosucre

Afin d'expliquer cet excès, nous avons d'abord préparé une solution de diméthylphénylsilyllithium dans le THF que nous avons étudié par RMN  $\{^1\text{H}, ^{29}\text{Si}\}$  à basse température. Nous avons montré que la solution contient 80% de diméthylphénylsilyllithium dont la structure est un monomère dissolvaté, et les 20% restant sont un mélange d'agrégats mixtes dimère  $[\text{PhMe}_2\text{SiOLi}/\text{LiCl}]$  et tétramère mixte  $[(\text{PhMe}_2\text{SiOLi})_3/\text{LiCl}]$  stables et non réactifs.



**Figure 117.** Structures du monomère diméthylphénylsilyllithium, ainsi que les agrégats mixtes  $[\text{PhMe}_2\text{SiOLi}/\text{LiCl}]$  et  $[(\text{PhMe}_2\text{SiOLi})_3/\text{LiCl}]$  dans le THF

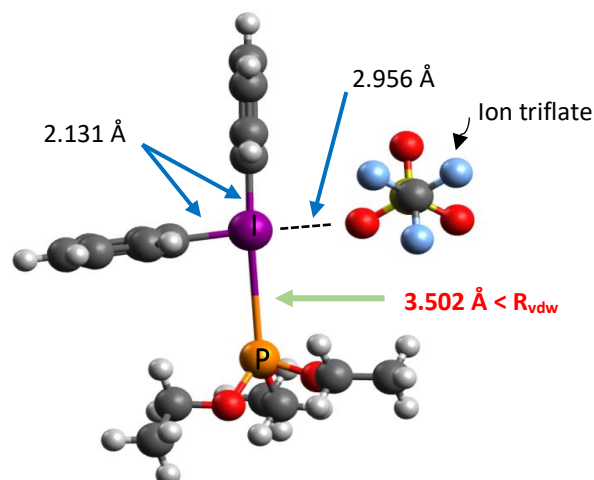
Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous avons réalisé des investigations mécanistiques de réactions de phosphonation photo-induites. D'abord, la réaction de synthèse de phosphonates d'aryles a été étudiée par RMN couplée à l'illumination in-situ.



**Schéma 70.** Réaction de synthèse de phosphonates d'aryles

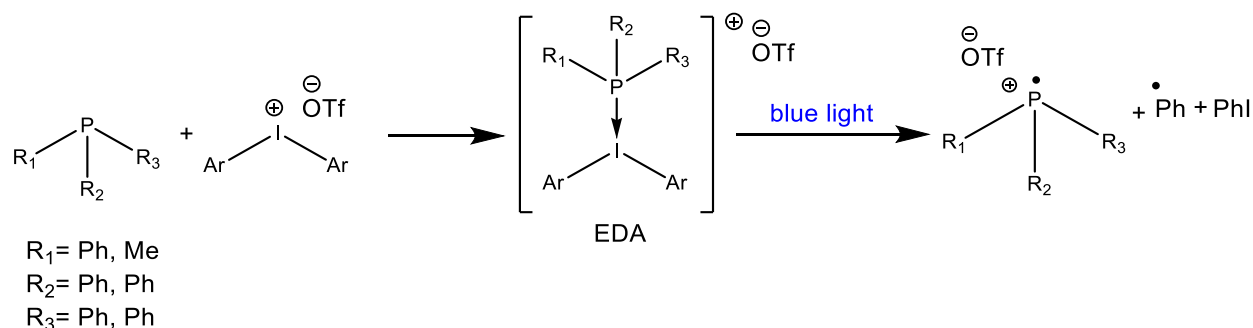
Un suivi cinétique a été réalisé et nous avons traduit l'évolution des signaux en courbes cinétiques. L'intermédiaire phosphonium a été caractérisé durant le suivi mais le complexe EDA n'a pas pu être observé dans ces conditions.

L'intermédiaire EDA a été caractérisé par RMN à basse température. Une étude de l'effet du solvant a été réalisée par RMN montrant l'importance de l'acétonitrile pour la formation de ce complexe.



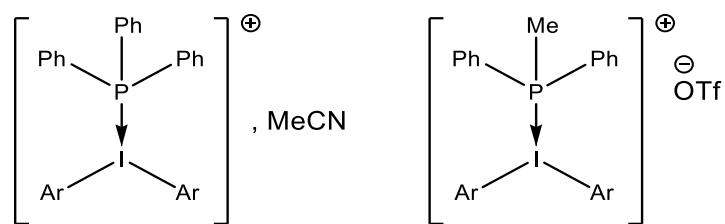
**Figure 118.** Représentation du complexe EDA par DFT avec une solvatisation implicite par l'acétonitrile

Par ailleurs, nous avons également étudié une série de réactions de synthèse de sels de phosphonium photo-induites en réalisant des suivis cinétiques avec illumination in-situ.



**Schéma 71.** Réaction de synthèse de sels de phosphonium

Une étude par RMN à basse température a permis d'identifier les complexes EDA en interaction avec, une molécule d'acétonitrile dans le cas de la triphénylphosphine, et un ion triflate dans le cas de la diphénylméthylphosphine. L'ensemble des observations RMN ont été confirmées par les structures de plus basses énergies obtenues par calculs DFT.



**Figure 119.** Complexes EDA caractérisés

Pour finir, les constantes de formation des complexes DPIT-P(OEt)<sub>3</sub>, DPIT-PPh<sub>3</sub> et DPIT-PPh<sub>2</sub>Me ont été calculées grâce à la méthode des variations continues et nous avons déterminé des valeurs respectives de 22.85, 23.68 et 19 M<sup>-1</sup>. Dans le cas de la réaction de formation de sels de phosphonium, Un lien entre les constantes de complexation et les rendements a été établi.

## Bibliographie

- 1 R. H. Stadler, F. Robert, S. Riediker, N. Varga, T. Davidek, S. Devaud, T. Goldmann, J. Hau and I. Blank, *J. Agric. Food Chem.*, 2004, **52**, 5550–5558.
- 2 L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza and P. Melchiorre, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2019, **58**, 3730–3747.
- 3 M. Agnelli, H. M. Swaan, C. Marquez-Alvarez, G. A. Martin and C. Mirodatos, *J. Catal.*, 1998, **175**, 117–128.
- 4 L. Heux, J. L. Halary, F. Lauprêtre and L. Monnerie, *Polymer (Guildf.)*, 1997, **38**, 1767–1778.
- 5 P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti and G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10405–10417.
- 6 A. Govindaraju, V., Young, K., Maudsley, *NMR Biomed*, 2000, **13**, 129–153.
- 7 L. García-Álvarez, J. H. Busto, J. M. Peregrina, A. Avenoza and J. A. Oteo, *Appl. Mol. Spectrosc. to Curr. Res. Chem. Biol. Sci.*, 2016, **13**, 281–294.
- 8 J. Pan, X. Gong and H. Qu, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2013, **85**, 28–32.
- 9 D. S. Wishart, *Trends Anal. Chem.*, 2008, **27**, 228–237.
- 10 F. Wauquier, L. Boutin-Wittrant, A. Viret, L. Guilhaudis, H. Oulyadi, A. Bourafai-Aziez, G. Charpentier, G. Rousselot, E. Cassin, S. Descamps, V. Roux, N. Macian, G. Pickering and Y. Wittrant, *Nutrients*, 2021, **13**, 2653–2676.
- 11 R. Gruetter, G. Adriany, I. Y. Choi, P. G. Henry, H. Lei and G. Öz, *NMR Biomed.*, 2003, **16**, 313–338.
- 12 W. P. Aue, E. Bartholdi and R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, 1976, **64**, 2229–2246.
- 13 N. Chandrakumar, *Chapter 3 1D Double Quantum Filter NMR Studies*, Elsevier, 2009, vol. 67.
- 14 H. Giinther, D. Mo, R. Dujardin and A. Maercker, *Tetrahedron*, 1986, **27**, 2251–2254.
- 15 A. D. Bax. and D. G. Davis., *J. Magn. Reson.*, 1969, **65**, 355-360.
- 16 J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann and R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, 1979, **71**, 4546–4553.
- 17 A. Bagno, M. Campulla, M. Pirana, G. Scorrano and S. Stiz, *Chem. - A Eur. J.*, 1999, **5**, 1291–1300.
- 18 P. Roscigno, F. Asaro, G. Pellizer, O. Ortona and L. Paduano, *Langmuir*, 2003, **19**,

- 9638–9644.
- 19 A. A. Bothner-By, R. L. Stephens, J. M. Lee, C. D. Warren and R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 811–813.
  - 20 G. Bodenhausen and R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1304–1309.
  - 21 G. Bodenhausen and D. J. Ruben, *Chem. Phys. Lett.*, 1980, **69**, 185–189.
  - 22 A. Le Guennec, J. N. Dumez, P. Giraudeau and S. Caldarelli, *Magn. Reson. Chem.*, 2015, **53**, 913–920.
  - 23 Y. Xi, J. S. de Ropp, M. R. Viant, D. L. Woodruff and P. Yu, *Anal. Chim. Acta*, 2008, **614**, 127–133.
  - 24 E. E. Kwan and S. G. Huang, *J. Org. Chem.*, 2008, 2671–2688.
  - 25 R. D. Boyer, R. Johnson and K. Krishnamurthy, *J. Magn. Reson.*, 2003, **165**, 253–259.
  - 26 M. F. Summers, L. G. Marzilli and A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 4285–4294.
  - 27 C. Yu and G. C. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 6533–6537.
  - 28 W. Bauer and L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7482–7489.
  - 29 C. Danel, N. Azaroual, A. Brunel, D. Lannoy, G. Vermeersch, P. Odou and C. Vaccher, *J. Chromatogr. A*, 2008, **1215**, 185–193.
  - 30 M. D. Díaz and S. Berger, *Magn. Reson. Chem.*, 2001, **39**, 369–373.
  - 31 W. Bauer, G. Müller, R. Pi and P. von Ragué Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, **25**, 1103–1104.
  - 32 K. Zangger, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2015, **86–87**, 1–20.
  - 33 H. Zangger, K. Sterk, *J. Magn. Reson.*, 1997, **489**, 486–489.
  - 34 L. Castañar, *Magn. Reson. Chem.*, 2017, **55**, 47–53.
  - 35 P. Bowyer, *Anal. imaging Solut. Adv. R&D*.
  - 36 R. W. Adams, *eMagRes*, 2014, **3**, 295–309.
  - 37 L. Castañar, P. Nolis, A. Virgili and T. Parella, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 17283–17286.
  - 38 M. Foroozandeh, R. W. Adams, N. J. Meharry, D. Jeannerat, M. Nilsson and G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 6990–6992.
  - 39 Ě. Kupče and T. D. W. Claridge, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2017, **56**, 11779–11783.
  - 40 E. Kupče and T. D. W. Claridge, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 7139–7142.
  - 41 K. Kuwata, D. Brooks, H. Yang and T. Schleich, *J. Magn. Reson. Ser. B*, 1994, **104**, 11–25.



- 42 S. Robson, H. Arthanari, S. G. Hyberts and G. Wagner, *Nonuniform Sampling for NMR Spectroscopy*, Elsevier Inc., 1st edn., 2019, vol. 614.
- 43 D. Gołowicz, P. Kasprzak, V. Orekhov and K. Kazimierczuk, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2020, **116**, 40–55.
- 44 D. J. Holland, M. J. Bostock, L. F. Gladden and D. Nietlispach, *Angew. Chem.*, 2011, **123**, 6678–6681.
- 45 V. Tugarinov, L. E. Kay, I. Ibraghimov and V. Y. Orekhov, *Biochemistry*, 2005, 2767–2775.
- 46 R. Dass, K. Grudziak, T. Ishikawa, M. Nowakowski, R. Dbowska and K. Kazimierczuk, *Front. Microbiol.*, 2017, **8**, 1–12.
- 47 Y. Wu, C. D’Agostino, D. J. Holland and L. F. Gladden, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 14137–14140.
- 48 L. Frydman, T. Scherf and A. Lupulescu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 15858–15862.
- 49 B. Gouilleux, L. Rouger, B. Charrier, I. Kuprov, S. Akoka, J. N. Dumez and P. Giraudeau, *ChemPhysChem*, 2015, **16**, 3093–3100.
- 50 B. Gouilleux, L. Rouger and P. Giraudeau, *Ultrafast 2D NMR: Methods and Applications*, Elsevier Ltd., 1st edn., 2018, vol. 93.
- 51 M. Gal and L. Frydman, *Magn. Reson. Chem.*, 2015, **53**, 971–985.
- 52 C. Lhoste, B. Lorandel, C. Praud, A. Marchand, R. Mishra, A. Dey, A. Bernard, J. N. Dumez and P. Giraudeau, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2022, **130–131**, 1–44.
- 53 C. Jacquemmoz, F. Giraud and J. N. Dumez, *Analyst*, 2020, **145**, 478–485.
- 54 M. V. Gomez and A. De La Hoz, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, **13**, 285–300.
- 55 J. F. McGarrity, J. Prodolliet and T. Smyth, *Org. Magn. Reson.*, 1981, **17**, 59–65.
- 56 J. F. McGarrity and J. Prodolliet, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4465–4470.
- 57 A. C. Jones, *Lithium Compd. Org. Synth. From Fundam. to Appl.*, 2014, **9783527333**, 53–84.
- 58 A. C. Jones, A. W. Sanders, M. J. Bevan and H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3492–3493.
- 59 V. G. Melekhina, A. N. Komogortsev, B. V. Lichitsky, V. S. Mityanov, A. N. Fakhrutdinov, A. A. Dudinov, V. A. Migulin, Y. V. Nelyubina, E. K. Melnikova and M. M. Krayushkin, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 151080.

- 60 R. Kaptein, K. Dijkstra, F. Müller, C. G. Van Schagen and A. J. W. G. Visser, *J. Magn. Reson.*, 1978, **31**, 171–176.
- 61 I. Kuprov, M. Goez, P. A. Abbott and P. J. Hore, *Rev. Sci. Instrum.*, 2005, **76**, 1–7.
- 62 P. Nitschke, N. Lokesh and R. M. Gschwind, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2019, **114–115**, 86–134.
- 63 J. E. Scheffler, C. E. Cottrell and L. J. Berliner, *J. Magn. Reson.*, 1985, **63**, 199–201.
- 64 C. Feldmeier, H. Bartling, E. Riedle and R. M. Gschwind, *J. Magn. Reson.*, 2013, **232**, 39–44.
- 65 A. Herrera, E. Fernández-Valle, R. Martínez-Álvarez, D. Molero, Z. D. Pardo, E. Sáez and M. Gal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 6274–6277.
- 66 L. H. K. Queiroz, P. Giraudeau, F. A. B. Dos Santos, K. T. De Oliveira and A. G. Ferreira, *Magn. Reson. Chem.*, 2012, **50**, 496–501.
- 67 S. Himeno, M. Takamoto, T. Ueda, R. Santo and A. Ichimura, *Electroanalysis*, 2004, **16**, 656–660.
- 68 J. M. Aramini and H. J. Vogel, *Biochem. Cell Biol.*, 1998, **76**, 210–222.
- 69 H. Liu and C. P. Grey, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2002, **53**, 109–120.
- 70 K. Huhn, T. Engelhorn, R. A. Linker and A. M. Nagel, *Front. Neurol.*, 2019, **10**, 1–12.
- 71 H. Günther, D. Moskau, P. Bast and D. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1987, **26**, 1212–1220.
- 72 S. Fraenkel, G., Fraenkel, A. M., Geckle, M. J., Frank, *J. Am. Soc. Chem.*, 1979, **101**, 4745–4747.
- 73 D. Seebach, R. Hässig and J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta*, 1983, **66**, 308–337.
- 74 W. Bauer, W. R. Winchester and P. von Rague Schleyer, *Organometallics*, 1987, **6**, 2371–2379.
- 75 R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow and P. Granger, *Magn. Reson. Chem.*, 2002, **40**, 489–505.
- 76 G. E. Maciel, J. Kent Hancock, L. F. Lafferty, P. A. Mueller and W. Kenneth Musker, *Inorg. Chem.*, 1966, **5**, 554–557.
- 77 W. P. Aue, E. Bartholdi and R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, 1976, **64**, 430.
- 78 P. I. Arvidsson, P. Ahlberg and G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 1348–1354.
- 79 O. Eppers, H. Günther, K. - D Klein and A. Maercker, *Magn. Reson. Chem.*, 1991, **29**,

- 1065–1067.
- 80 F. W. Wehrli, *J. Magn. Reson.*, 1978, **30**, 193–209.
- 81 S. Schade and G. Boche, *Organometallics*, 1998, **550**, 359–379.
- 82 D. S. Avent, A.; Eaborn, C.; El-Kheli, M.; Molla, E.; Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8–10.
- 83 G. Hilmersson, P. I. Arvidsson, Ö. Davidsson and M. Håkansson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8143–8149.
- 84 F. Berger, S., Müller, *Chem. Ber.*, 1995, 799–802.
- 85 M. Cai, V. Sidorov, Y. F. Lam, R. A. Flowers and J. T. Davis, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1665–1668.
- 86 D. Li, I. Keresztes, R. Hopson and P. G. Williard, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 270–280.
- 87 H. Oulyadi, *Synthesis.*, 2018, **50**, 3603–3614.
- 88 E. O. Stejskal and J. E. Tanner, *J. Chem. Phys.*, 1965, **42**, 288–292.
- 89 D. Li, C. Sun, J. Liu, R. Hopson, W. Li and P. G. Williard, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2373–2381.
- 90 I. V. Nesmelova and V. D. Fedotov, *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.*, 1998, **1383**, 311–316.
- 91 G. Hamdoun, M. Sebban, E. Cossoul, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno and H. Oulyadi, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4073–4075.
- 92 M. Toda, *J. Phys. Soc. Japan*, 1958, **13**, 1266–1280.
- 93 C. C. Miller and P. R. S. L. A, *Proc. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. Phys. Character*, 1924, **106**, 724–749.
- 94 E. L. Hahn, *Phys. Rev.*, 1950, **80**, 580–594.
- 95 R. Huo, R. Wehrens and L. M. C. Buydens, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 2007, **85**, 9–19.
- 96 D. Li, G. Kagan, R. Hopson and P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5627–5634.
- 97 G. Kagan, W. Li, R. Hopson and P. G. Williard, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 520–523.
- 98 D. Li, R. Hopson, W. Li, J. Liu and P. G. Williard, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 909–911.
- 99 A. Chen, D. Wu and C. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 7965–7970.
- 100 C. Su, R. Hopson and P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 14367–14379.
- 101 R. Neufeld and D. Stalke, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 3354–3364.
- 102 S. Bachmann, R. Neufeld, M. Dzemeski and D. Stalke, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 8462–8465.

- 103 D. Lüert, A.-K. Kreyenschmidt, C. M. Legendre, R. Herbst-Irmer and D. Stalke, *Inorg. Chem.*, 2022, **61**, 5234–5244.
- 104 J. Schlenk, W., Holtz, *J. Chem. Ber.*, 1917, **50**, 262–274.
- 105 G. Wittig, G., Fuhrmann, *J. Chem. Ber.*, 1940, **73**, 1197–1218.
- 106 D. H. R. Barton, J. C. Jaszberenyi, K. Leßmann and T. Timár, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8881–8890.
- 107 M. Mallan, L. Bebb, A. History, C. Metalated, H. Acidity and H. Compounds, *Chem. Rev.*
- 108 D. L. Whalen and A. M. Ross, *Amer. Chem. Soc.*, 1978, **5988**, 1976–1978.
- 109 O. Exchange and P. N. Magnetic, 1966, **491**, 2174–2178.
- 110 J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich and H. R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 1810–1815.
- 111 T. L. Brown, *Acc. Chem. Res.*, 1968, **1**, 23–32.
- 112 M. J. Kubitscheck and W. A. Bonner, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2194–2197.
- 113 J. D. Buhler, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 904–906.
- 114 K. Yu, P. Lu, J. J. Jackson, T. A. D. Nguyen, J. Alvarado, C. E. Stivala, Y. Ma, K. A. Mack, T. W. Hayton, D. B. Collum and A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 527–533.
- 115 B. Lecachey, N. Duguet, H. Oulyadi, C. Fressigne, A. Harrison-Marchand, Y. Yamamoto, K. Tomioka and J. Maddaluno, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1907–1910.
- 116 K. S. Dhathathreyan, A. P. Jekel and J. C. Van De Grampel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1988, 1099–1101.
- 117 D. Seebach, *Angew. Chem.*, 1988, **27**, 1624–1654.
- 118 W. N. Setzer and P. V. R. Schleyer, *X-Ray Structural Analyses of Organolithium Compounds*, 1985, vol. 24.
- 119 P. G. Williard and G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **3345**, 3345–3346.
- 120 K. J. Kolonko, D. J. Wherritt and H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 16774–16777.
- 121 Y. Yamamoto, Y. Yasuda, H. Oulyadi, J. Maddaluno and K. Tomioka, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2470–2473.
- 122 A. Sekiguchi, V. Y. Lee and M. Nanjo, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **210**, 11–45.
- 123 S. Mallick, E. U. Würthwein and A. Studer, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 6568–6572.
- 124 P. Xu, E. U. Würthwein, C. G. Daniliuc and A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 13872–13875.

- 125 J. B. Lambert, S. Zhang, C. L. Stern and J. C. Huffman, *Science*, 1993, **260**, 1917–1918.
- 126 A. Heine, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick and D. Stalke, *Inorg. Chem.*, 1993, 2694–2698.
- 127 M. Saito, M. Nakamura, T. Tajima and M. Yoshioka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1504–1507.
- 128 R. A. Wanat and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2078–2082.
- 129 I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 10228–10229.
- 130 A. C. Jones, A. W. Sanders, M. J. Bevan and H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3492–3493.
- 131 A. C. Jones, A. W. Sanders, W. H. Sikorski, K. L. Jansen and H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6060–6061.
- 132 W. C. Wertjes, E. H. Southgate and D. Sarlah, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 7996–8017.
- 133 L. Foppa and J. Dupont, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1886–1897.
- 134 W. T. Wu, L. Zhang and S. L. You, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 1570–1580.
- 135 J. Jia, F. Hu and Y. Xia, *Synthesis*, 2022, **54**, 92–110.
- 136 D. R. Furan, E. Wenkert, P. D. R. Moeller and S. R. Piettre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **7194**, 7188–7194.
- 137 T. L. S. Kishbaugh and G. W. Gribble, *Tetrahedron Letters*, 2001, **42**, 4783–4785.
- 138 S. Saito, T. Sone, K. Shimada and H. Yamamoto, *Synlett*, 1999, 81–83.
- 139 T. Kumamoto, Y. Kitani, H. Tsuchiya, K. Yamaguchi, H. Seki and T. Ishikawa, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 5189–5199.
- 140 R. M. Ortufio, J. Ibarzo, A. Alvarez-larena and J. F. Pinlella, *Tetrahedron Asymm.*, 1996, **7**, 127–138.
- 141 R. Baker, D. L. Selwood, C. J. Swain, N. M. H. Webster and J. Hirshfield, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1988, 471–480.
- 142 J. M. Eagan, M. Hori, J. Wu, K. S. Kanyiva and S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 7842–7846.
- 143 M. Andreini, F. Chapellas, S. Diab, K. Pasturaud, S. R. Piettre, J. Legros and I. Chataigner, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 2833–2839.
- 144 M. Manneveau, S. Tani, F. Gens, J. Legros and I. Chataigner, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 3481–3486.
- 145 K. Pasturaud, B. Rkein, M. Sanselme, M. Sebban, S. Lakhdar, M. Durandetti, J. Legros

- and I. Chataigner, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 7494–7497.
- 146 P. G. Hintze, M., Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **5**, 5539–5541.
- 147 J. Guang, Q. P. Liu, R. Hopson and P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7347–7356.
- 148 K. Takeda, A. Nakajima, M. Takeda, Y. Okamoto, T. Sato, E. Yoshii, T. Koizumi and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 4947–4959.
- 149 K. Pasturaud, *Désaromatisation d'arènes électro-appauvris par additions nucléophiles d'énolates*, Laboratoire COBRA.
- 150 M. Hedouin, *Rapport de stage de master, Laboratoire COBRA*, 2017.
- 151 G. Kagan, W. Li, C. Sun, R. Hopson and P. G. Williard, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 65–70.
- 152 G. Hilmersson and O. Davidsson, *Organometallics*, 1995, **14**, 912–918.
- 153 M. J. Houghton and D. B. Collum, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 11057–11064.
- 154 S. Bachmann, B. Rn Gernert and D. Stalke, *Chem. Commun*, 2016, **52**, 12861.
- 155 H. J. Reich, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 7130–7178.
- 156 Z. Zhang and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 388–401.
- 157 W. H. Sikorski and H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6527–6535.
- 158 Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura and I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4025–4028.
- 159 F. E. Romesberg, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5751–5757.
- 160 H. J. Reich, A. W. Sanders, A. T. Fiedler and M. J. Bevan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13386–13387.
- 161 F. Paté, N. Duguet, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, C. Fressigné, J. Y. Valnot, M. C. Lasne and J. Maddaluno, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6982–6991.
- 162 Y. Gimbert, D. Lesage, C. Fressigné and J. Maddaluno, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 8141–8147.
- 163 A. Corruble, D. Davoust, S. Desjardins, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, A. Harrison-Marchand, H. Houte, M. C. Lasne, J. Maddaluno, H. Oulyadi and J. Y. Valnot, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 15267–15279.
- 164 S. Desjardins, K. Flinois, H. Oulyadi, D. Davoust, C. Giessner-Prettre, O. Parisel and J. Maddaluno, *Organometallics*, 2003, **22**, 4090–4097.

- 165 K. W. Henderson, A. E. Dorigo, Q. Y. Liu, P. G. Williard, P. V. R. Schleyer and P. R. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 1339–1347.
- 166 B. Lecachey, H. Oulyadi, P. Lameiras, A. Harrison-Marchand, H. Gérard and J. Maddaluno, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 5976–5983.
- 167 D. S. E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt, T. Mukhopadhyay, M. Simson, *Synth.*, 1993, **12**, 1271–1290.
- 168 J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, *Org. Chem. Front.*, 2012, **58**, 1261.
- 169 M. Ye, S. Logaraj, L. M. Jackman, K. Hikgass, K. A. Hirsh, A. M. Boilinger and A. L. Grosz, 1994, **50**, 6109–6116.
- 170 Böhler, B., Günther, H., *Helv. Chim. Acta*, 2015, **98**, 427–446.
- 171 A. S. Galiano-roth, Y. Kim, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5053–5055.
- 172 S. Li, J. Jaszczyk, X. Pannecoucke, T. Poisson, O. R. Martin and C. Nicolas, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 470–483.
- 173 L. Cipolla, B. La Ferla and F. Nicotra, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2005, **3**, 485–511.
- 174 L. Nielsen, K. B. Lindsay, J. Faber, N. C. Nielsen and T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 10035–10044.
- 175 I. Fleming, R. S. Roberts and S. C. Smith, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1*, 1998, 1209–1214.
- 176 K. Sugasawa, M. Shindo, H. Noguchi and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 7377–7380.
- 177 L. M. Pratt, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2005, **78**, 890–898.
- 178 M. Toriyama, K. Sugasawa, M. Shindo, N. Tokutake and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 567–570.
- 179 B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand and J. Maddaluno, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 9915–9917.
- 180 P. L. Hall, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller and D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9575–9585.
- 181 S. Dadashi-Silab, S. Doran and Y. Yagci, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10212–10275.
- 182 S. Chatani, C. J. Kloxin and C. N. Bowman, *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 2187–2201.
- 183 H. D. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1989, **28**, 1193–1207.
- 184 N. Hoffman, *chem. Rev.*, 2008, **108**, 1052–1103.

- 185 J. W. Draper, *Nature*, 1874, **10**, 243–244.
- 186 A. J. Allmand, *Transactions of the Faraday Society*, 1926, **894**, 438–452.
- 187 C. Credi, G. Griffini, M. Levi and S. Turri, *Small*, 2018, **14**, 1702831–1702839.
- 188 L. Yang, D. Tan, W. Fan, X. Liu, J. Wu, Z. Huang, Q. Li and H. Wang, *Angew. Chem.*, 2021, **133**, 3496–3500.
- 189 S. H. Lru and A. E. Asato, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 1931–1969.
- 190 M. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1978, **17**, 16–26.
- 191 M. Di Filippo, C. Bracken and M. Baumann, *Molecules*, 2020, **25**, 356–368.
- 192 D. Rawat, R. Kumar and A. Subbarayappa, *Green Chem.*, 2020, **22**, 6170–6175.
- 193 L. Wu, T. Moteki, A. A. Gokhale, D. W. Flaherty and F. D. Toste, *Chem*, 2016, **1**, 32–58.
- 194 M. Osawa, H. Nagai and M. Akita, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, 2006, **2**, 827–829.
- 195 D. N. Primer, I. Karakaya, J. C. Tellis and G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2195–2198.
- 196 A. G. Condie, J. C. González-Gómez and C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1464–1465.
- 197 H. Bartling, A. Eisenhofer, B. König and R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 11860–11871.
- 198 R. Sun, X. Yang, Y. Ge, J. Song, X. Zheng, M. Yuan, R. Li, H. Chen and H. Fu, *ACS Catal.*, 2021, **11**, 11762–11773.
- 199 M. Baudler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1982, **21**, 492–512.
- 200 F. M. Oliveira, L. C. A. Barbosa and F. M. D. Ismail, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 18998–19012.
- 201 K. Jisaka, M; Kawanaka, M; Sugiyama, H; Takegawa, K; Huffman, MA; Ohigashi, H; Koshimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, **56**, 845–846.
- 202 D. L. Zhu, S. Jiang, Q. Wu, H. Wang, L. L. Chai, H. Y. Li and H. X. Li, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 160–165.
- 203 L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser and B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 10034–10072.
- 204 Y. He, H. Wu and F. D. Toste, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 1194–1198.
- 205 R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel and B. König, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 8410–8414.
- 206 W. Lecroq, P. Bazille, F. Morlet-Savary, M. Breugst, J. Lalevée, A. C. Gaumont and S. Lakhdar, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 4164–4167.



- 207 M. H. Shaw, J. Twilton and D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6898–6926.
- 208 L. Zheng, L. Cai, K. Tao, Z. Xie, Y. L. Lai and W. Guo, *Asian J. Org. Chem.*, 2021, **10**, 711–748.
- 209 R. S. Mulliken, *J. Phys. Chem.*, 1952, **97**, 129–147.
- 210 Z. Chen, W. Jin, Y. Xia, Y. Zhang, M. Xie, S. Ma and C. Liu, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 8261–8266.
- 211 B. Tang, W. Xu, J. F. Xu and X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 9384–9388.
- 212 Y. Xu, J. Huang, B. Gabidullin and D. L. Bryce, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 11041–11043.
- 213 W. Guo, G. Liu, L. Deng, W. Mei, X. Zou, Y. Zhong, X. Zhuo, X. Fan and L. Zheng, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 17986–18003.
- 214 Z. Yang, Y. Liu, K. Cao, X. Zhang, H. Jiang and J. Li, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2021, **17**, 771–799.
- 215 S. V. Rosokha and J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 641–653.
- 216 T. Tasnim, M. J. Ayodele and S. P. Pitre, *J. Org. Chem.*, 2022, **2022**, 10555–10563.
- 217 A. C. Legon, *Chem. Eur. J.*, 1998, **4**, 1890–1897.
- 218 A. Postigo, *European J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 6391–6404.
- 219 T. Li, K. Liang, J. Tang, Y. Ding, X. Tong and C. Xia, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 15655–15661.
- 220 R. Foster, *J. Phys. Chem.*, 1980, **84**, 2135–2141.
- 221 Y. Xu, J. Viger-Gravel, I. Korobkov and D. L. Bryce, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 27104–27117.
- 222 A. Mannschreck, P. Roza, H. Brockmann and T. Kemmer, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 1978, **17**, 940–942.
- 223 Y. qin Yuan, S. Majumder, M. hua Yang and S. rong Guo, *Tetrahedron Lett.*, 2020, **61**, 151506.
- 224 R. Wang, W. Guan, Z. B. Han, F. Liang, T. Suga, X. Bi and H. Nishide, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 2358–2361.
- 225 R. Wang, L. Wang, Q. Xu, B. Y. Ren and F. Liang, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 3072–3076.
- 226 Y. Ji, D. A. DiRocco, J. Kind, C. M. Thiele, R. M. Gschwind and M. Reibarkh, *ChemPhotoChem*, 2019, **3**, 984–992.
- 227 C. Scheurer and S. Mukamel, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2002, **75**, 989–999.

- 228 S. Lukin, L. S. Germann, T. Frišćić and I. Halasz, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 1262–1277.
- 229 C. Feldmeier, H. Bartling, K. Magerl and R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 1347–1351.
- 230 N. D. Dolinski, Z. A. Page, F. Eisenreich, J. Niu, S. Hecht, J. Read de Alaniz and C. J. Hawker, *ChemPhotoChem*, 2017, **1**, 125–131.
- 231 A. K. Schönbein, J. Kind, C. M. Thiele and J. J. Michels, *Macromolecules*, 2018, **51**, 4678–4687.
- 232 E. De Boer and H. Van Willigen, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 1967, **2**, 111–161.
- 233 R. Wilcken, A. Gerwien, L. A. Huber, H. Dube and E. Riedle, *ChemPhotoChem*, 2022, **6**, 26–29.
- 234 M. Arisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 2007, **55**, 1099–1118.
- 235 D. Lehnherr, Y. Ji, A. J. Neel, R. D. Cohen, A. P. J. Brunskill, J. Yang and M. Reibarkh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 13843–13853.
- 236 A. Saib, A. Bara-Estaún, O. J. Harper, D. B. G. Berry, I. A. Thomlinson, R. Broomfield-Tagg, J. P. Lowe, C. L. Lyall and U. Hintermair, *React. Chem. Eng.*, 2021, **6**, 1548–1573.
- 237 K. H. Mok and P. J. Hore, *Methods*, 2004, **34**, 75–87.
- 238 C. Wolff, J. Kind, H. Schenderlein, H. Bartling, C. Feldmeier, R. M. Gschwind, M. Biesalski and C. M. Thiele, *Magn. Reson. Chem.*, 2016, **54**, 485–491.
- 239 A. Seegerer, P. Nitschke and R. M. Gschwind, *Angew. Chem.*, 2018, **130**, 7615–7619.
- 240 L. Noël-Duchesneau, E. Lagadic, F. Morlet-Savary, J. F. Lohier, I. Chataigner, M. Breugst, J. Lalevée, A. C. Gaumont and S. Lakhdar, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 5900–5903.
- 241 S. Alvarez, *Dalt. Trans.*, 2013, **42**, 8617–8636.
- 242 A. F. Fearnley, J. An, M. Jackson, P. Lindovska and R. M. Denton, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 4987–4990.
- 243 M. Tobisu, T. Furukawa and N. Chatani, *Chem. Lett.*, 2013, **42**, 1203–1205.
- 244 B. Ben-Nissan, D. D. Green, G. S. K. Kannangara, C. S. Chai and A. Milev, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 2001, **21**, 27–37.
- 245 E. K. Kim and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4962–4974.
- 246 S. Bachmann, B. Gernert and D. Stalke, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 12861–12864.
- 247 J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge and D. B. Collum, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2013, **52**, 11998–12013.

- 248 P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1305–1323.
- 249 A. Sughir, M. Skiba, P. Lameiras, G. Coadou, M. Lahiani-Skiba and H. Oulyadi, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2010, **68**, 55–63.
- 250 L. Duhamel and J. C. Plaquevent, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **448**, 1–3.
- 251 W. G. Kofron and L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1879–1880.

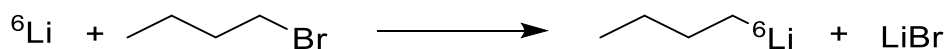
## Experimental part

### General conditions

Commercial Tetrahydrofuran- $d_8$  was distilled over sodium and benzophenone. Argon was dried and deoxygenated by bubbling through a commercial solution of *n*-butyllithium in hexane. Commercial *n*-pentane and HMPA were distilled over  $\text{CaH}_2$ .

### $^6\text{Li}$ *n*-Butyllithium<sup>152</sup>

An oven-dried two necked pear-shaped flask (50 or 100 mL) was quickly equipped with a magnetic stir bar and two rubber septa, for each ground glass joint, and placed under vacuum then argon, the process is repeated twice. At the end of this operation, one balloon with argon was left in the septum of the flask. Finely cut 6-lithium metal chunks (0.5 g, 83 mmol) and sodium (2.5 mg, 0.11 mmol) were introduced in the flask followed by octadecane (10-12 g). The solution was heated (reflux of octadecane at 590 K) with a hot air gun while vigorously stirring allowing the lithium to precipitate as a fine shiny shot. The octadecane was extracted with freshly distilled pentane (10 mL) using a syringe. After intensive stirring, the pentane was removed and the metal washed four times with this same solvent, until octadecane was completely removed. Freshly distilled bromobutane (8.95 mL, 83 mmol) was then added over 1-hour period. The resulting reaction mixture was stirred overnight at room temperature under dry argon. The solution was then pumped off the flask with a syringe and directly inserted into centrifugation tubes placed under "dry" argon for 30 minutes.

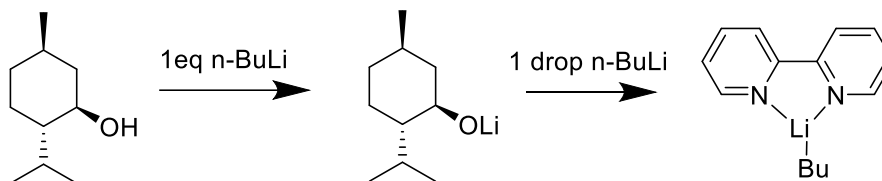


### *n*-butyllithium solution in tetrahydrofuran- $d_8$

A solution of *n*-butyllithium in pentane 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 3 hours 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 200 K and concentrated under vacuum to evaporate the last trace of pentane. A new amount of THF- $d_8$  was then added and the clear solution was titrated.

### *n*-BuLi titration<sup>250</sup>

Menthol (0.217 g, 1.39 mmol) and few milligrams of 2,2' bipyridyl are added to a 10 mL oven dried flask under argon with 3 mL of dry THF. To the resulting mixture is added dropwise the unknown solution of BuLi, during addition, a red color will be observed and will disappear quickly, the titration reaches its end point when the color become persistent. Repeat the titration two more times.



### Lithium (E)-4-methoxybuta-1,3-dien-2-olate<sup>149</sup>

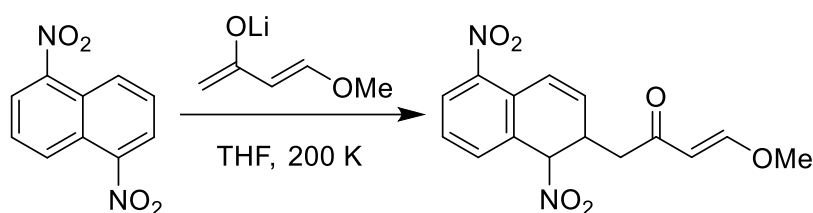
At first, a solution of LDA is prepared from freshly distilled diisopropylamine (0.083 mL, 0.6 mmol) and *n*-BuLi (0.25 mL, 0.6 mmol, 2.4 M) in 2 mL of freshly distilled THF at 200 K. To this mixture is added the 4-methoxybut-3-en-2-one (0.6 mmol) to generate the corresponding dienolate, the mixture was stirred for 30 minutes and freshly distilled HMPA (1.44 mmol, 2.4 eq) is added and stirred for the requisite time at 200 K.

Diisopropylamine and HMPA are distilled over CaH<sub>2</sub>. THF is distilled with sodium and benzophenone.



### 1-(1,5-dinitro-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)-4-methoxybut-3-en-2-one

Once the dienolate is generated, a solution of 1,5-dinitronaphthalene (0.105 g, 0.5 mmol) in THF is added at 200 K under inert conditions, the reaction mixture was stirred for 4 hours at the same temperature. The mixture was quenched with 5 mL of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extracted with ethyl acetate and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The final product is concentrated under reduced pressure.



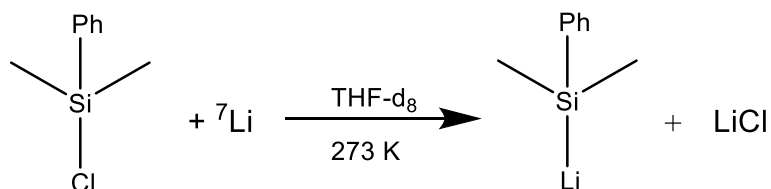
### Preparation of lithium (E)-4-methoxybuta-1,3-dien-2-olate in NMR tubes

NMR samples were prepared in tubes sealed with a septum, conditioned under vacuum (20-25 mmHg) and then filled with argon. The preparation of the sample must be at 200 K and under argon for every step. The *n*-BuLi solution in THF- $d_8$  (0.25 mL, 0.6 mmol) was added to the tube with additional distilled THF- $d_8$  (0.4 mL). Freshly distilled diisopropylamine (0.083 mL, 0.6 mmol) is added afterwards to generate the LDA, and after  $^1\text{H}$  and  $^7\text{Li}$  control spectra, the 4-méthoxybut-3-en-2-one (0.067 mL, 0.6 mmol) is finally added. Then, to this sample HMPA (1.44 mmol, 2.4 eq) was added.

### Dimethylphenylsilyllithium in THF-*d*<sub>8</sub><sup>175</sup>

To an oven dried flask, lithium shot (0.2 g in mineral oil, 4 eq) was stirred rapidly in dry pentane for 15 minutes under argon. The pentane was removed and the lithium was washed once with dry THF and the lithium is then suspended in 5 mL of freshly distilled THF-*d*<sub>8</sub>. The mixture was stirred rapidly at 273 K with chlorodimethylphenylsilane (1.2 mL, 1 eq) for 5 hours to give a deep red solution.

The NMR sample was then prepared by adding 0.3 mL of distilled THF-*d*<sub>8</sub> and 0.3 mL of the dimethylphenylsilyllithium to the tube, under inert conditions.

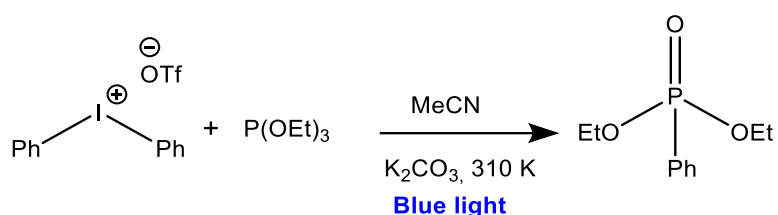


### Dimethylphenylsilyllithium titration<sup>251</sup>

To a 10 mL flask diphenylacetic acid is added (30-50 mg) with 1 mL of dry THF under inert conditions. The mixture is stirred for few minutes and the dimethylphenylsilyllithium is added dropwise and the mixture will become cloudy, the titration is done when a slightly yellow color appears. Repeat the titration two more times.

## Diphenyliodonium triflate and triethylphosphite photo-induced reaction: NMR sample preparation<sup>206</sup>

In an NMR tube, diphenyliodonium triflate was added (50 mg, 1.5 eq) and the tube was sealed with a septum and conditioned under vacuum (20-25 mmHg) then filled with argon. Dry MeCN-*d*<sub>3</sub> (0.6 mL) is added and the tube was covered with foil to keep away from light. Triethylphosphite is finally added (14 μL, 1eq) and the kinetic monitoring is done with in situ-illumination.



For EDA complex characterization, NMR experiments are done at low temperature between, 260 and 240 K. The same procedure is established for triphenylphosphine and diphenylmethylphosphine.

For the continuous variation's method, two solutions were prepared for each complex:

- A solution of diphenyliodonium triflate (150 mg, 0.1 M) in 3.5 mL of MeCN-*d*<sub>3</sub>
- A solution of the phosphine (0.1 M) in 3.5 mL of MeCN-*d*<sub>3</sub>



## NMR Experiments

NMR samples were prepared in tubes (5 mm) sealed with a septum. The tubes were placed under vacuum (20-25 mmHg). NMR experiments were performed between 170 K and 310 K. For low temperatures, we used a liquid nitrogen heat exchanger and nitrogen cooling gas.

NMR spectra were recorded on a Bruker AVIII 500 spectrometer at 500.13 MHz for  $^1\text{H}$ , 194.4 MHz for  $^7\text{Li}$ , 73.6 MHz for  $^6\text{Li}$ , 125.13 MHz for  $^{13}\text{C}$ , 470.56 MHz for  $^{19}\text{F}$ , 99.35 MHz for  $^{29}\text{Si}$  and 202.46 MHz for  $^{31}\text{P}$ . Experiments were run under Topspin 3.2 with a BBFO probe  $\{^1\text{H}, \text{X}\}$  and a z gradient coil.

### 1D Experiments

<i>Experiments</i>	<i>Main acquisition parameters</i>
<b>1D <math>^1\text{H}</math></b>	<b>D<sub>1</sub>: 2 s</b>
	<b>TD: 32 K</b>
	<b>NS between 2 and 16</b>
<b>1D <math>^7\text{Li}</math></b>	<b>D<sub>1</sub>: 5 s</b>
	<b>TD: 32 K</b>
	<b>NS between 4 and 16</b>
<b>1D <math>^6\text{Li}</math></b>	<b>D<sub>1</sub>: 30 s</b>
	<b>TD: 32K</b>
	<b>NS between 4 and 16</b>
<b>1D <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math></b>	<b>D<sub>1</sub>: 5 s</b>
	<b>TD: 32 K</b>
	<b>NS between 128 and 3000</b>
<b>1D <math>^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}</math></b>	<b>D<sub>1</sub>: 5 s</b>
	<b>TD: 32 K</b>
	<b>NS between 8 and 600</b>
	<b>LB : between -5 and 0.3</b>
	<b>GB : 0.1</b>

<b>1D <sup>29</sup>Si</b>	<b>D<sub>1</sub>: 15 s</b>
	<b>TD: 66 K</b>
	<b>NS: 800</b>
<b>1D <sup>19</sup>F</b>	<b>D<sub>1</sub>: 10 s</b>
	<b>TD: 66 K</b>
	<b>NS: 32</b>

## 2D Experiments

<i>Experiments</i>	<i>Main acquisition parameters</i>	<i>Processing parameters</i>
<b><sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY</b>	<b>D<sub>1</sub>: 2 s</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 300</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: SINE</b>
	<b>NS between 16 and 32</b>	
	<b>Mixing time</b> from 0.2 to 3 s depending on the spin system	<b>SSB : 2</b>
	<b>FN-MODE: STATES-TPPI</b>	
<b><sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H HOESY</b>	<b>D<sub>1</sub>: 8 s</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 128</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: SINE</b>
	<b>NS between 16 and 32</b>	
	<b>Mixing time:</b> between 2.2 and 2.5 s	<b>SSB : 2</b>
	<b>FN-MODE: TPPI</b>	
<b><sup>6,7</sup>Li-<sup>1</sup>H HOESY</b>	<b>D<sub>1</sub>: 30 s for <sup>6</sup>Li and 5 s for <sup>7</sup>Li</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 512</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: SINE</b>
	<b>NS: between 8 and 32</b>	
	<b>Mixing time:</b> from 0.4 to 3 s depending on the spin system	<b>SSB : 2</b>
	<b>FN-MODE: States-TPPI</b>	
<b><sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC</b>	<b>D<sub>1</sub>: 5 s</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 300</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: SINE</b>
	<b>NS between 16 and 32</b>	
	<b>Mixing time</b> from 1 to 3 s depending on the spin system	<b>SSB : 0</b>
	<b>FN-MODE: STATES-TPPI</b>	
<b><sup>1</sup>H-<sup>31</sup>P HMBC</b>	<b>D<sub>1</sub>: 8 s</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 128</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: QSINE</b>
	<b>NS between 16 and 32</b>	
	<b>FN-MODE: QF</b>	<b>SSB : 2</b>

	<b>GPZ 1, GPZ 2, GPZ 3 (%): 12.34, 12.34, 10</b>	
<b><sup>1</sup>H-<sup>29</sup>Si HMBC</b>	<b>D<sub>1</sub>: 8 s</b>	<b>LB: 0.3 Hz</b>
	<b>TD 1: 128</b>	
	<b>TD 2: 2048</b>	<b>WDW: SINE</b>
	<b>NS between 16 and 32</b>	
	<b>FN-MODE: QF</b>	<b>SSB : 0</b>
	<b>GPZ 1, GPZ 2, GPZ 3 (%): 30, 30, 12</b>	

### Pseudo-2D Experiments

<b>Experiments</b>	<b>Main acquisition parameters</b>
<b><sup>1</sup>H DOSY</b>	<b>D<sub>1</sub>: 2 s</b>
	<b>TD 1: 16</b>
	<b>TD 2: 16 k</b>
	<b>NS: 32</b>
	<b>Diffusion time D<sub>20</sub>: Between 0.4 and 2 s</b>
	<b>Gradient pulse P<sub>30</sub>: between 200 and 1800 μs</b>
	<b>FN-MODE: QF</b>
<b><sup>6</sup>Li DOSY</b>	<b>D<sub>1</sub>: 30 s</b>
	<b>TD 1: 16</b>
	<b>TD 2: 32 k</b>
	<b>NS: 32</b>
	<b>NS between 128 and 3000</b>
	<b>Diffusion time D<sub>20</sub>: 1.8 s</b>
	<b>Gradient pulse P<sub>30</sub>: 2500 μs</b>

### Deconvolution Parameters

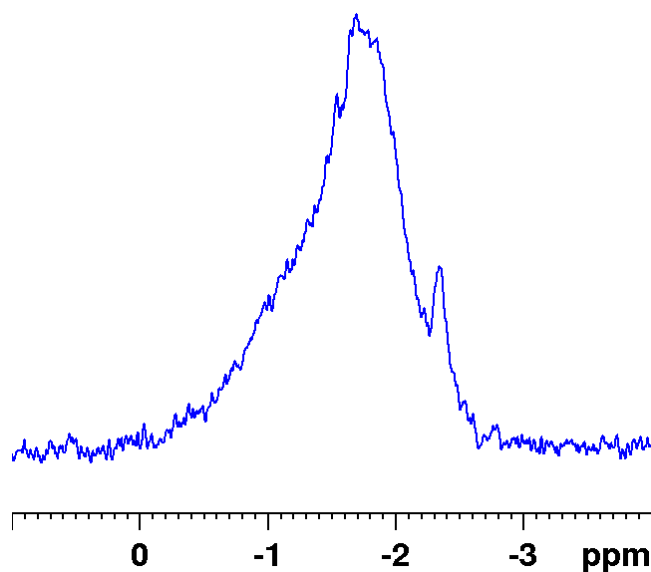
The deconvolution of lithium signals has been performed by DMfit using the following parameters:

	<i>Position</i>	<i>Amplitude</i>	<i>Width</i>
<b>Pic n°1 / Li<sub>3</sub></b>	0.88 ppm	16.00	1.6*10 <sup>-2</sup>
<b>Pic n°2 / Li<sub>4</sub></b>	0.81 ppm	4.5	1.6*10 <sup>-2</sup>

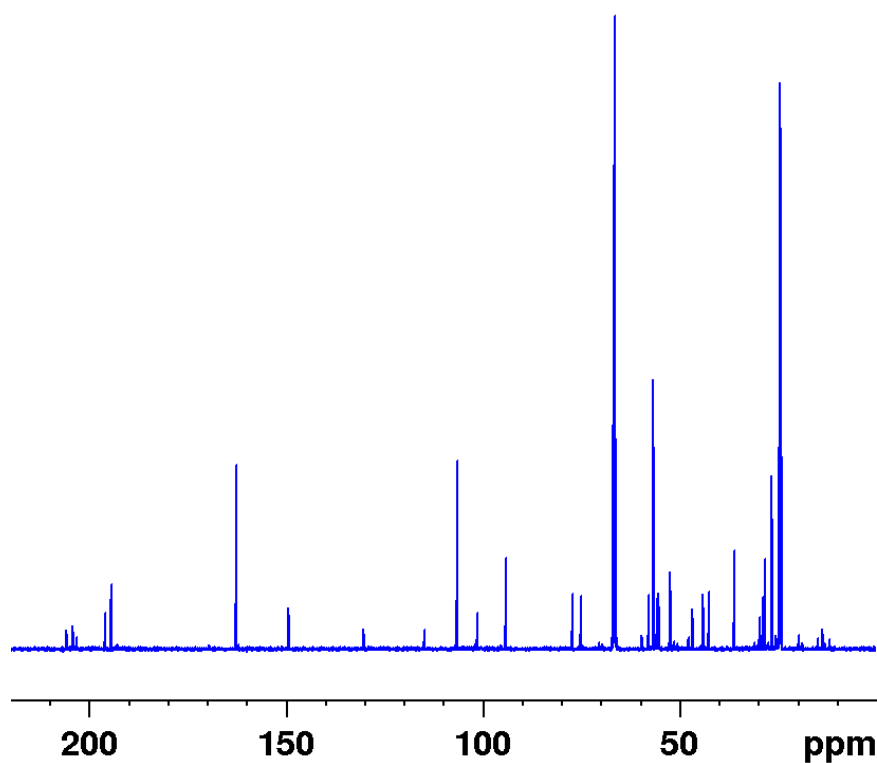
### Computational Details

The ground-state geometry of each molecule has been fully optimized. From preliminary study, the M062X hybrid functional combined with the 6-31+G (d, p) provides adequate ground-state geometries. Following each optimization, the vibrational spectrum has been determined and it has systematically been checked that all vibrational frequencies are real and not imaginary. All calculations were performed using the Gaussian16 software and the models of electron density of various energy levels were visualized on GaussView version 6.1.

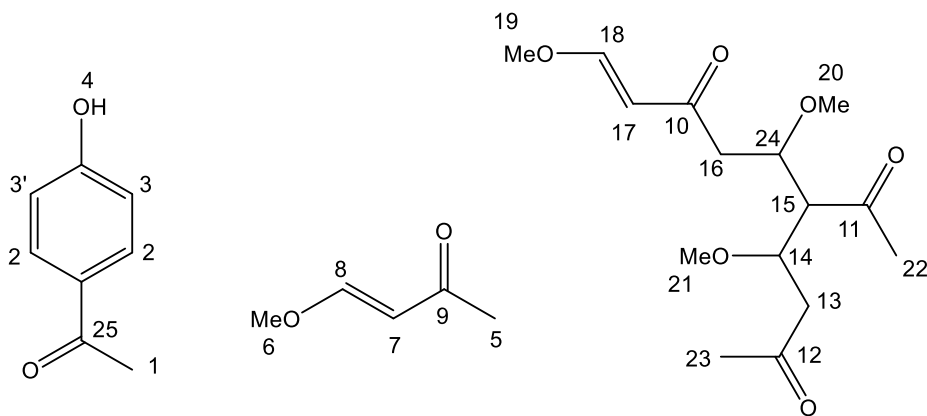
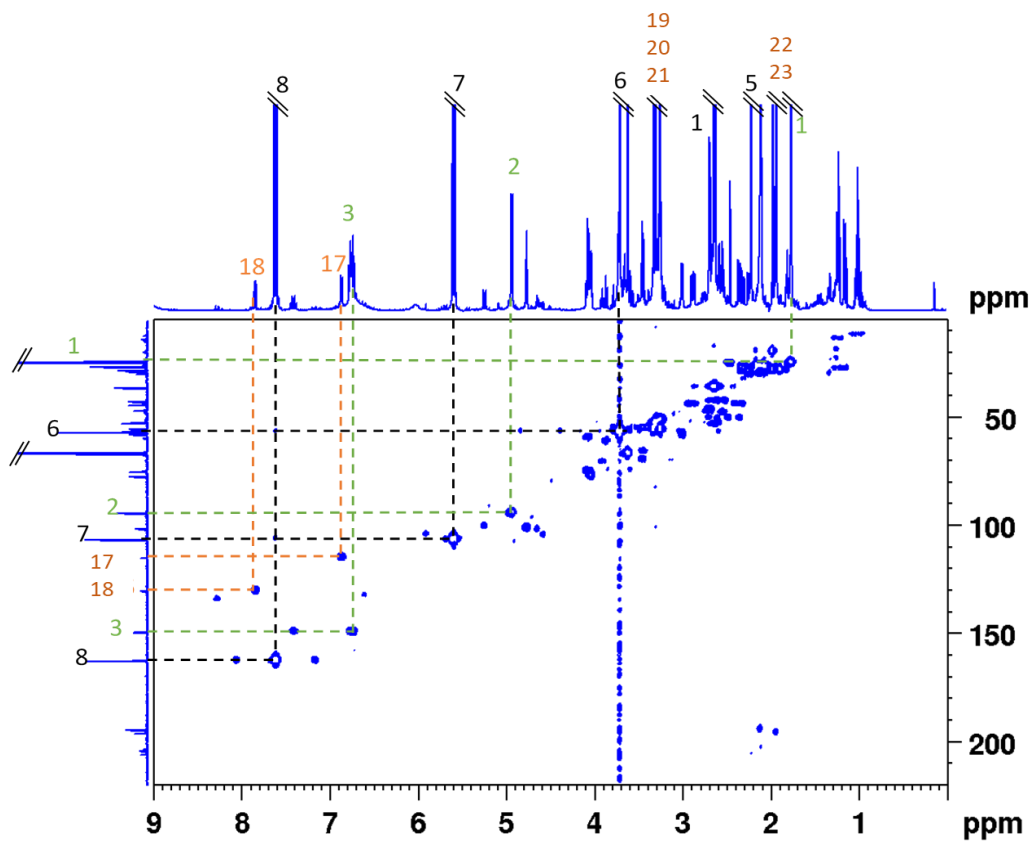
## Annexe



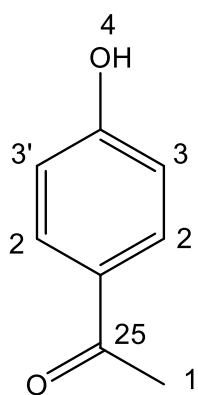
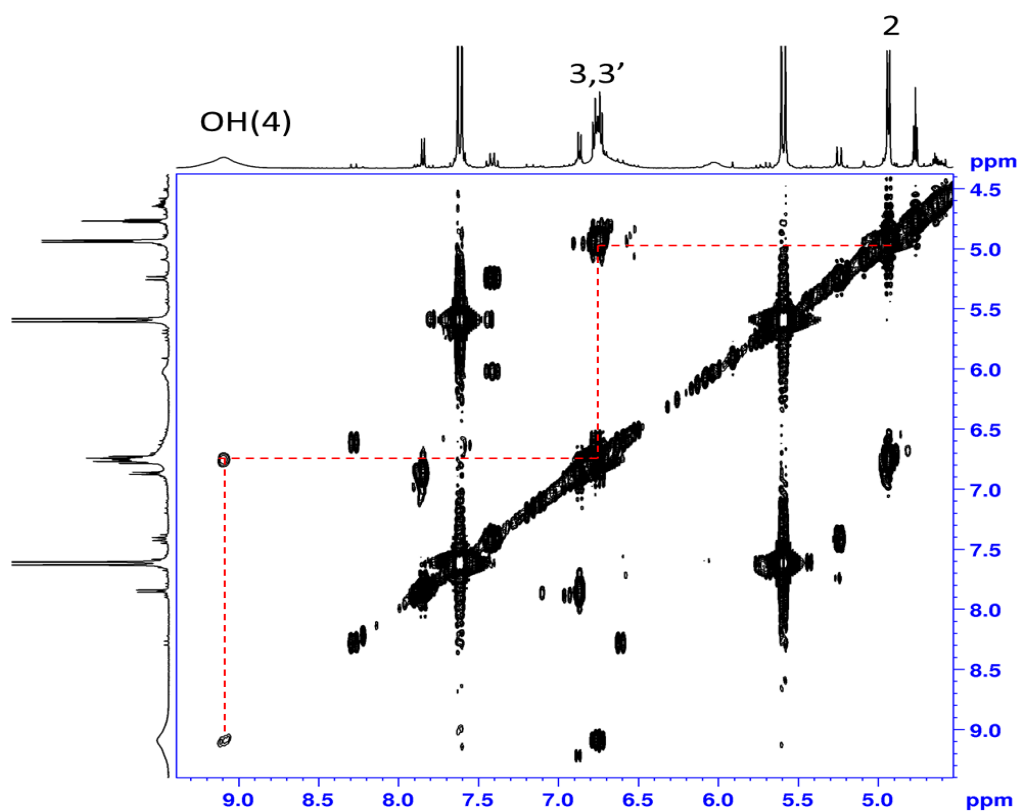
**Annexe 1 .** Spectre  ${}^6\text{Li}$  (73.6 MHz) d'une solution de dienolate avec HMPA (0.6 M) contenant des traces d'eau dans le THF- $d_8$  à 200 K



**Annexe 2.** Spectre  ${}^{13}\text{C}$  (125 MHz) d'une solution de dienolate (0.6 M) après hydrolyse dans le THF- $d_8$  à 298 K

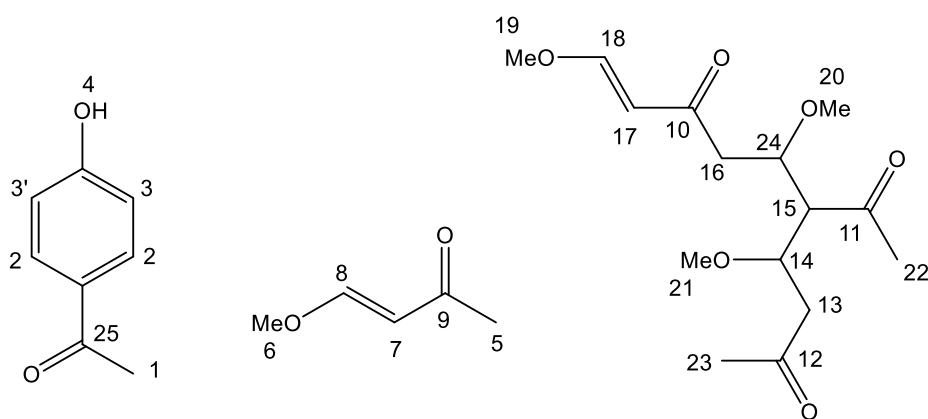
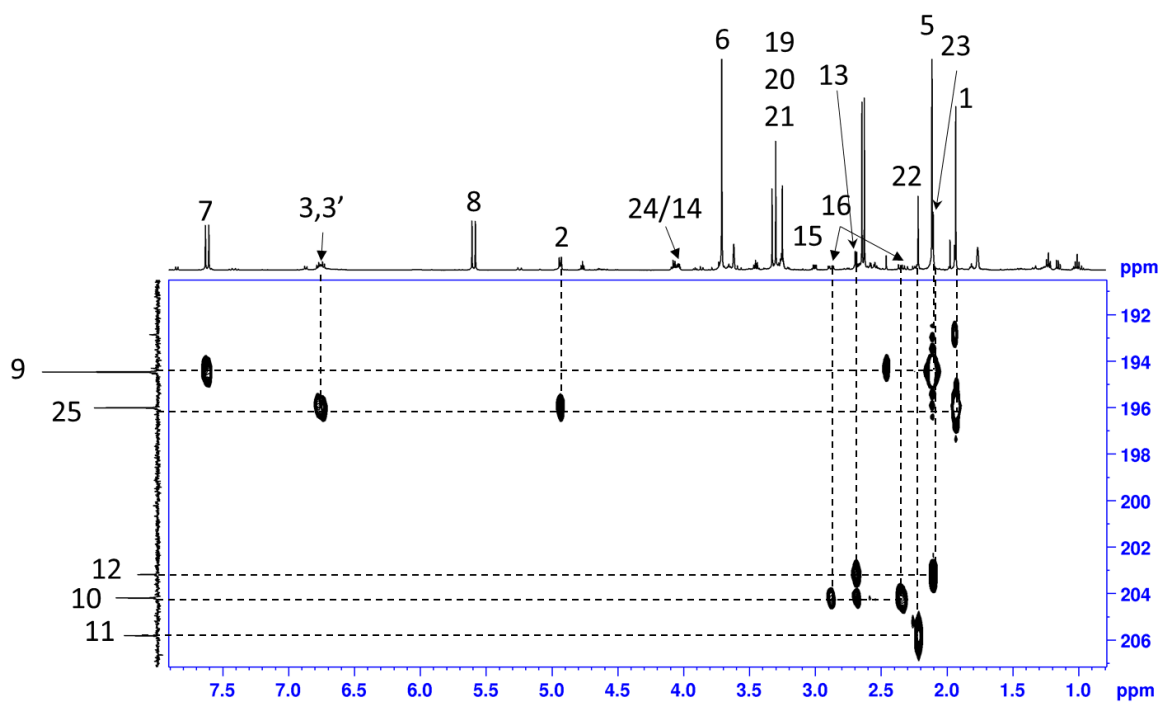


**Annexe 3a** Carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC d'une solution de dienolate/ HMPA (0.6 M) après hydrolyse dans le THF- $d_8$  à 298 K

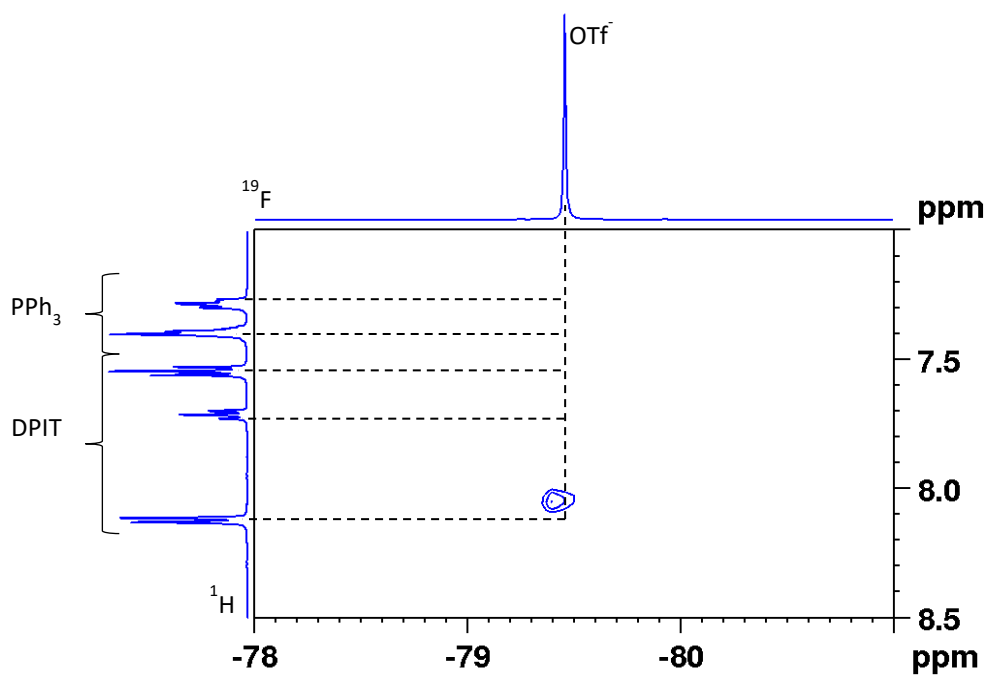


**Annexe 3b.** Agrandissement de la carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY d'une solution de dienolate/HMPA (0.6 M) après hydrolyse dans le THF- $d_8$  à 298 K





**Annexe 3c.** Agrandissement de la carte RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC d'une solution de dienolate/HMPA (0.6 M) après hydrolyse dans le THF- $d_3$  à 298 K



**Annexe 4.** Carte 2D  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY (MeCN- $d_3$ ,  $\tau_m = 2.5$  s, 240 K) d'un mélange du diphenyliodonium triflate (0.2M) et la triphénylphosphine à l'abri de la lumière

Concentration totale (M)	$X_a$	Déplacement chimique (ppm)	$\Delta\delta$ (Hz)	$\Delta\delta^*C$ (Hz.M)
0.1	1	8.1278	0	0
0.1	0.167	8.1134	7.1	0.118
0.1	0.250	8.1147	5.4	0.135
0.1	0.334	8.1187	4.45	0.148
0.1	0.416	8.1198	3.91	0.162
0.1	0.500	8.1209	3.38	0.169
0.1	0.667	8.1232	2.36	0.157
0.1	0.750	8.124	1.97	0.147
0.1	0.834	8.125	1.46	0.121
0.1	0	0	0	0

**Annexe 5.** Déplacements chimiques relevés pour le signal du proton aromatique du DPIT à 8.12 ppm sur les spectres des solutions du mélange DPIT/ $\text{PPh}_3$  à différentes proportions.

Concentration totale (M)	X <sub>a</sub>	Déplacement chimique (ppm)	Δδ (Hz)	Δδ*C (Hz.M)
0.1	1	7.5520	0	0
0.1	0.167	7.5386	6.61	0.111
0.1	0.250	7.5374	6.72	0.168
0.1	0.334	7.5387	5.68	0.19
0.1	0.416	7.5423	4.78	0.198
0.1	0.500	7.5435	4.2	0.21
0.1	0.667	7.5454	3.1	0.206
0.1	0.750	7.5451	2.51	0.188
0.1	0.834	7.5484	1.91	0.159
0.1	0	0	0	0

**Annexe 6.** Déplacements chimiques relevés pour le signal du proton aromatique du DPIT à 7.54 ppm sur les spectres des solutions du mélange DPIT/PPh<sub>2</sub>Me à différentes proportions.



Normandie Université

## Résumé

Cette thèse a pour but l'étude mécanistique de réactions chimiques ou photochimiques par RMN multinoyaux et se compose de deux parties. Dans une première, des intermédiaires lithiés ont été caractérisés dans le cadre de l'étude d'une réaction de désaromatisation du 1,5-dinitronaphtalène par un dienolate lithié. L'état d'agrégation de ce dernier explique sa non-réactivité et la nécessité d'ajouter un désagrégant, le HMPA, pour former un agrégat plus petit, et donc plus réactif. L'effet de l'ajout du bromure de lithium, comme désagrégant, sur le dienolate lithié a été étudié ainsi que les produits de la réaction d'auto-condensation. Une seconde réaction de synthèse d'iminosucres en passant par un intermédiaire lithié a été également étudiée et l'état d'agrégation du diméthylphénylsilyllithium a été caractérisé.

Dans une deuxième partie, des réactions de phosphonation photo-induites ont été étudiées à travers des suivis cinétiques et la caractérisation d'intermédiaires réactionnels par RMN avec illumination in-situ et calculs DFT.

**Mots clés:** RMN, organolithiens, agrégation, réactions photo-induites, complexes donneurs-accepteurs d'électrons, DFT.

## Abstract

The aim of this thesis is the mechanistic study of chemical or photochemical reactions by multinuclear NMR and consists of two parts. In the first part, lithiated intermediates were characterised in the context of the study of a de-aromatisation reaction of 1,5-dinitronaphthalene by a lithiated dienolate. The aggregation state of the latter explains its non-reactivity and the need to add HMPA to form a smaller and therefore more reactive aggregate. The effect of the addition of lithium bromide, as a desagregant, on the lithiated dienolate was studied as well as the products of the self-condensation reaction. A second reaction for the synthesis of iminosugars via a silyllithium intermediate was also studied and the aggregation state of diméthylphénylsilyllithium was characterised.

In a second part, photoinduced phosphonation reactions were studied through kinetic monitoring and characterisation of reaction intermediates by NMR with in-situ illumination and DFT calculations.

**Keywords:** NMR, organolithium, aggregation, photoinduced reactions, electron donor-acceptor complex, DFT.