



HAL
open science

Etude mécanistique des réactions *photo*-induites par RM, couplée à l'illumination *in situ*

Gautier Bourbon

► **To cite this version:**

Gautier Bourbon. Etude mécanistique des réactions *photo*-induites par RM, couplée à l'illumination *in situ*. Chimie analytique. Normandie Université, 2024. Français. NNT : 2024NORMR068 . tel-04886016

HAL Id: tel-04886016

<https://theses.hal.science/tel-04886016v1>

Submitted on 14 Jan 2025

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**

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

Présentée et soutenue par
GAUTIER BOURBON

Thèse soutenue le 13/12/2024
devant le jury composé de :

| | | |
|-------------------------|---|--------------------|
| M. HASSAN OULYADI | Professeur des Universités - Université de Rouen Normandie (URN) | Directeur de thèse |
| MME ISABELLE CHATAIGNER | Professeur des Universités - Université de Rouen Normandie (URN) | Président du jury |
| M. PHILIPPE JUBAULT | Professeur des Universités - INSA de Rouen Normandie | Membre du jury |
| M. SAMI LAKHDAR | Directeur de Recherche - Université de Toulouse 3 - Paul Sabatier | Membre du jury |
| M. GUILLAUME DAGOUSSET | Chargé de recherche HDR - UNIVERSITE PARIS-SACLAY | Rapporteur du jury |
| M. PHILIPPE LESOT | Directeur de Recherche - UNIVERSITE PARIS-SACLAY | Rapporteur du jury |

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Rouen-Normandie

Etudes mécanistiques de réactions photo-induites par RMN, couplée à l'illumination *in situ*.

Présentée et soutenue par
Gautier Bourbon

| Thèse soutenue publiquement le 13 décembre 2024 devant le jury composé de | | |
|--|---|--------------------|
| Monsieur Philippe LESOT | Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Saclay | Rapporteur |
| Monsieur Guillaume DAGOUSSET | Chargé de recherche HDR CNRS, Université Paris-Saclay | Rapporteur |
| Madame Isabelle CHATAIGNER | Professeur des universités, Université de Rouen Normandie | Examineur |
| Monsieur Sami LAKHDAR | Directeur de recherche CNRS, Université Paul Sabatier | Examineur |
| Monsieur Philippe JUBAULT | Professeur des universités, INSA de Rouen Normandie | Examineur |
| Monsieur Hassan OULYADI | Professeur des universités, Université Rouen Normandie | Directeur de thèse |

Thèse dirigée par le professeur Hassan Oulyadi, laboratoire « Chimie Organique, Bioorganique, Réactivité et Analyse » UMR 6014 CNRS

« Le tocsin qu'on va sonner n'est point un signal d'alarme, c'est la charge sur les ennemis de la patrie. Pour les vaincre, messieurs, il nous faut de l'audace, encore de l'audace, toujours de l'audace, et la France est sauvée. »

Danton

“Le travail n'épouvante que les âmes faibles.”

Louis XIV

Remerciements

Je souhaite exprimer ma plus sincère gratitude aux membres du jury qui ont bien accepté d'évaluer mes travaux de thèse : le Dr. Guillaume Dagousset et le Dr. Philippe Lesot, en tant que rapporteurs, ainsi que le Pr. Isabelle Chataigner, le Pr. Philippe Jubault et le Dr. Sami Lakhdar, en tant qu'examineurs.

Les recherches présentées dans ce manuscrit ont été menées au sein de l'équipe Analyse et Modélisation de l'UMR 6014, sous la direction du Professeur Hassan OULYADI. Je lui suis particulièrement reconnaissant pour la confiance qu'il m'a témoignée, l'autonomie qu'il m'a accordée dans mes recherches, ainsi que pour son soutien inestimable, son expérience et la transmission de ses connaissances, qui ont été déterminants pour l'aboutissement des projets décrits dans ce manuscrit.

Ces recherches s'inscrivent dans le cadre de projets initiés au sein de deux équipes du laboratoire COBRA, l'équipe chimie du fluor dirigée par le Pr. Philippe Jubault, et l'équipe MESOO dirigé par le Dr. Julien Legros. Je tiens à remercier les membres de ces deux équipes et tout particulièrement le Dr. Romain Lapiere, le Dr. Margot Riomet et le Dr. Youssou Faye pour les échanges enrichissants qui ont grandement contribué à mes avancées.

Je souhaite également exprimer mes remerciements les plus chaleureux au Dr. Julien Legros, mon enseignant référent, qui a été un soutien indéfectible tout au long de ma thèse, ainsi qu'au Pr. Thomas Poisson, pour les nombreuses réunions et discussions très stimulantes.

Je souhaite également remercier le Dr. Boris Gouilleux pour ses conseils précieux et sa disponibilité lors de nos échanges, qui ont joué un rôle crucial dans le développement de mes projets et dans ma formation en tant que chercheur.

Merci au Pr. Muriel Durandetti pour m'avoir enseigné et assisté dans les analyses de Voltampérométrie cyclique.

Un grand merci au Dr. Ghanem Hamdoun, dont les conseils avisés au début de mes travaux ont été d'une aide précieuse pour la mise en place d'expériences ultrarapides. Je suis également reconnaissant envers Mme Lina Truong (IE CNRS), dont l'assistance dans l'installation de divers équipements, tels que le système de flux continu en RMN et la connexion des LEDs haute puissance à la console du spectromètre, a été d'une grande utilité.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des membres du groupe RMN et Modélisation : le Dr. Muriel Sebban, le Dr. Laure Guilhaudis, le Pr. Isabelle Segalas-Milazzo et le Dr. Gaël Coadou.

Merci à tous mes collègues doctorants et post-docs que j'ai eu le plaisir de côtoyer pour leur bonne humeur et les moments de détente autour de jeux de société durant nos pauses déjeuner. Un merci particulier à Hend pour avoir légué le grand bureau après son départ et pour tous les bons moments que nous avons partagés. Merci à Aurélien pour sa gentillesse, ses blagues si « originales » et tous les jeux de société qu'il avait toujours dans son sac pour nous divertir. Je tiens également à remercier Matthieu Hédouin, sans qui le bureau aurait été bien morose ; il est un véritable ami sur qui je peux compter – j'attends avec impatience l'invitation à son mariage. Pour toi, mon Sébou, un grand merci, Sébastien, tu sais toujours me faire rire, même sans rien dire, et je peux toujours compter sur toi. Merci aussi à Fida et Salomé pour leur bonne humeur et les discussions enrichissantes que nous avons eues.

Un clin d'œil à mes collègues de la spectrométrie de masse et de chimie théorique : Valentina, Oscar, Estelle, Clément, Olivier, Aël, Julien, Guillaume, Maxime, Delphine, Nathaniel, Charlotte, Anaïs, Jason, Théo, Antoine, Maria, ainsi qu'à tous les doctorants et post-doctrants que j'ai croisé au sein du laboratoire COBRA.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude envers mes parents pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements. Ils ont toujours su me redonner le sourire. Merci également à mes frères et ma sœur, et à toute ma famille pour les moments de convivialité et de détente partagés.

Votre soutien et vos encouragements ont été inestimables pour moi tout au long de ce parcours.

Résumé

Les recherches présentées dans ce manuscrit de thèse se divisent en deux parties. Dans la première partie, nous avons étudié la dégradation photocatalysée du N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine en présence de rose bengale dans l'acétonitrile. Les expériences de RMN 1D, la RMN ^1H photo-CIDNP, ainsi que les analyses 2D ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC, combinées à une illumination *in situ* et *ex situ*, ont permis d'élucider la structure de plusieurs intermédiaires et produits formés durant cette réaction. L'illumination *ex situ*, réalisée à l'aide d'un système de flux continu, a été particulièrement utile pour compléter les résultats obtenus *in situ* et pour établir des comparaisons avec ceux obtenus par synthèse, soulignant ainsi l'importance de l'illumination *ex situ* dans l'étude des réactions en photochimie. Par ailleurs, les expériences de RMN ^1H photo-CIDNP ont clairement démontré que la dégradation de l'éther de l'hémiaminal en présence de rose bengale passe par la formation d'un radical cation, sans engendrer de formation de 1,3-dipôle.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à la mécanistique de la réaction d'alkylation photo-induite *via* un complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA), en utilisant la RMN couplée à l'illumination *in situ*. Grâce aux expériences de RMN ^1H photo-CIDNP, nous avons mis en évidence la présence de deux complexes EDA distincts dans le milieu réactionnel : un complexe 1:1 et un complexe 1:2 (sel de Katritzky : DIPEA), absorbant respectivement à $\lambda = 450$ nm et à $\lambda = 520$ nm. Les études de RMN 1D ^1H et ^1H photo-CIDNP ont révélé l'absence de diffusion du groupe partant du sel de Katritzky, prouvant ainsi que la réaction d'alkylation s'effectue dans la sphère de solvatation du complexe EDA. Ces observations, combinées aux données extraites des expériences de RMN ^1H DOSY, ont permis d'identifier la nature des agrégats (complexe EDA/substrat) impliqués dans la réactivité aux deux longueurs d'onde, démontrant clairement le lien étroit entre la proportion de ces agrégats dans le milieu réactionnel et le rendement de la réaction d'alkylation photo-induite.

Abstract

The research presented in this thesis manuscript is organized into two main sections. The first section investigates the photocatalytic degradation of N-methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine in the presence of rose Bengal in acetonitrile. We utilized various techniques, including 1D NMR experiments, ^1H photo-CIDNP, and 2D ^1H - ^{13}C HSQC and HMBC analyses, alongside both *in situ* and *ex situ* illumination. These methods enabled us to elucidate the structures of several intermediates and products formed during the reaction. Notably, *ex situ* illumination, executed through a continuous flow system, proved particularly beneficial for complementing our *in situ* results and making comparisons with synthesized products, underscoring the significant role of *ex situ* illumination in the study of photochemical reactions. Moreover, the ^1H photo-CIDNP experiments clearly indicated that the degradation of the hemiaminal ether in the presence of rose Bengal occurs *via* the formation of a cation radical, without the generation of any 1,3-dipole intermediates.

In the second section, we shifted our focus to the mechanism of the photo-induced alkylation reaction *via* an EDA complex (Katritzky salt/DIPEA), employing NMR in conjunction with *in situ* illumination. ^1H photo-CIDNP experiments revealed the presence of two distinct EDA complexes in the reaction medium: a 1:1 complex and a 1:2 complex (Katritzky salt: DIPEA), which absorb at $\lambda = 450$ nm and $\lambda = 520$ nm, respectively. Additional 1D ^1H NMR and ^1H photo-CIDNP studies demonstrated the absence of leaving group diffusion from the Katritzky salt, confirming that the alkylation reaction occurs within the solvation sphere of the EDA complex. These findings, along with data obtained from ^1H DOSY NMR experiments, allowed us to ascertain the nature of the aggregates (EDA complex/substrate) participating in reactivity at both wavelengths. This clearly illustrates the close relationship between the proportion of these aggregates in the reaction medium and the yield of the photo-induced alkylation reaction.

Avant-propos

La lumière est une source d'énergie particulièrement fascinante dans le domaine de la chimie de synthèse, car elle permet d'élargir les horizons de la chimie organique, au-delà des approches purement ioniques. En modifiant les états d'énergie électronique, elle peut transformer radicalement la réactivité d'un substrat. Par exemple, les réactions d'addition (2+2), qui sont théoriquement interdites par les principes thermodynamiques, peuvent devenir thermodynamiquement autorisées lorsqu'elles se déroulent *via* un état excité.

Cependant, pendant de nombreuses années, les réactions photochimiques ont été considérées comme des sujets de recherche relativement marginaux, principalement en raison des défis techniques associés à leur mise en œuvre efficace. Néanmoins, depuis le début des années 2000, la recherche sur ces réactions a connu une croissance significative, grâce à des avancées qui ont permis de surmonter ces obstacles.

Pour mieux comprendre ces processus et en exploiter tout le potentiel, des études mécanistiques s'avèrent indispensables, entraînant une demande croissante dans ce domaine. Parmi les techniques d'analyse, la spectroscopie UV-visible est couramment utilisée pour étudier les réactions photochimiques. La résonance magnétique nucléaire (RMN) s'affirme également comme un outil de choix dans ce contexte, car elle fournit des informations précieuses à l'échelle atomique sur la structure des intermédiaires réactionnels, des produits.

Ces dernières années, l'utilisation de la RMN pour l'étude des réactions photochimiques s'est intensifiée, notamment grâce au développement en 2013 d'un système d'illumination *in situ* par l'équipe du professeur Ruth Gschwind, qui repose sur des LEDs faciles à installer et économiques. De plus, l'innovation de la RMN en flux permet d'illuminer le milieu réactionnel à l'extérieur du spectromètre, rendant ainsi l'analyse encore plus versatile et efficace et de nos jours les réactions photochimiques peuvent ainsi être analysées par RMN *via* des méthodes *in situ* ou *ex situ*

La photocatalyse est une branche de la photochimie qui utilise une espèce photosensible stable sous illumination. Ce processus nécessite généralement une quantité infime de photocatalyseur, qui peut être un solide, un liquide ou un gaz, pour initier ou accélérer des réactions chimiques. Les photocatalyseurs absorbent la lumière et génèrent des espèces réactives, comme des radicaux libres, qui, à leur tour, peuvent décomposer des polluants, favoriser des réactions de conversion d'énergie ou synthétiser des composés chimiques. Par exemple, les dérivés de la fluorescéine sont des

catalyseurs très utilisés en chimie organique. À l'état fondamental, leur potentiel $E_{red1/2}$ est très faible, ce qui en fait de très mauvais oxydants, tandis que $E_{ox1/2}$ est relativement élevé, ce qui les rend également de très mauvais réducteurs. En revanche, à l'état excité (singulet ou triplet), $E_{red1/2}$ devient suffisamment élevé pour que certains dérivés de fluorescéine agissent comme de bons oxydants, et $E_{ox1/2}$ devient suffisamment faible pour qu'ils puissent être de bons réducteurs. Ainsi, les dérivés de fluorescéine constituent des espèces tout indiquées pour effectuer des réactions de photo-oxydation ou de photo-réduction.

Les matériaux photocatalytiques couramment utilisés comprennent des oxydes métalliques, ainsi que des complexes organiques, chacun ayant des propriétés spécifiques adaptées à des applications particulières. La recherche continue d'explorer de nouveaux photocatalyseurs, d'améliorer leur efficacité et de comprendre les mécanismes sous-jacents de la photocatalyse pour élargir leurs applications dans divers domaines, et plus particulièrement dans le domaine de la synthèse organique. Les travaux menés pendant ces trois années de thèse s'inscrivent dans cette thématique et portent sur le développement et l'application d'outils RMN pour les études mécanistiques de réactions photo-induites.

Dans une première partie de ce travail, nous avons mené une étude par RMN sur la dégradation d'un éther d'hémi-aminal (N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine) dans l'acétonitrile, après photo-oxydation. En effet, l'oxydation d'éthers d'hémi-aminal permet de former un intermédiaire réactionnel propice à une addition (3+2) ou à une cycloaddition désaromatisante (3+2). La photocatalyse de ces réactions permet de se passer de l'utilisation d'acides dans le milieu réactionnel et d'obtenir un meilleur contrôle sur les processus. L'étude a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes réactionnels associés aux réactions d'oxydoréduction et à élucider la structure des intermédiaires réactionnels formés ainsi que les divers sous-produits présents lors des réactions de cycloaddition désaromatisante (3+2).

La deuxième partie a été consacrée à la mise en place d'une méthodologie RMN pour la caractérisation de la structure d'un complexe donneur-accepteur d'électron (EDA). Les complexes EDA sont des entités composées d'une espèce « donneur » d'électron et d'une espèce « accepteur » d'électron. Ce type de transfert électronique n'est possible que si une interaction se produit entre l'HOMO (niveau d'énergie le plus élevé occupé) du donneur et la LUMO (niveau d'énergie le plus bas inoccupé) de l'accepteur. Cette interaction modifie les niveaux d'énergie et engendre la formation d'une nouvelle bande d'absorption, généralement dans le domaine du visible, phénomène que l'on appelle « effet bathochromique ». Ces dernières années, ces complexes ont fait l'objet de nombreuses recherches en chimie organique. Dans ce cadre, la deuxième partie de ce travail a consisté en l'étude par RMN de la

réaction d'alkylation photo-induite *via* un complexe EDA constitué de la DIPEA (N,N-Diisopropyléthylamine) et d'un sel de pyridinium. La caractérisation du transfert électronique dans le complexe à différentes longueurs d'onde, ainsi que l'étude des différents états d'agrégation dans le milieu réactionnel, ont permis de mieux comprendre les mécanismes réactionnels impliqués durant cette réaction.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| I- La photochimie en synthèse organique | 3 |
| 1- Les réactions de cycloaddition (3+2) | 3 |
| a. Les réactions de cycloaddition (3+2) photo-induites | 6 |
| 2- Les dérivés de fluoescéine en photochimie | 7 |
| 3- Les complexes EDA (Donneur-Accepteur d'Electrons) en photochimie | 9 |
| II- La RMN appliquée aux études mécanistiques | 13 |
| 1- Généralités sur la RMN appliquée aux études mécanistiques | 13 |
| a. La RMN en mode statique | 14 |
| b. La RMN en mode mobile | 16 |
| 2- La RMN appliquée à l'étude mécanistique de réaction photo-induite | 18 |
| a. Instrumentation | 18 |
| b. Les expériences RMN utilisées pour l'étude des réactions photo-induites | 20 |
| c. Les expériences RMN 2D rapide | 30 |
| d. Les expériences RMN CIDNP | 32 |
| Couplage de la RMN et de l'illumination <i>in situ</i> et <i>ex situ</i> : Etude mécanistique de la photodégradation de la N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine | 39 |
| I- Contexte de l'étude | 40 |
| II- Etude de la photodégradation de l'éther de l'hémiaminal | 42 |
| 1- Dégradation de l'éther d'hémiaminal sous illumination <i>in situ</i> à $\lambda = 520$ nm | 42 |
| 2- Dégradation de l'éther de l'hémiaminal sous illumination <i>ex situ</i> à $\lambda = 520$ nm | 50 |
| 3- Dégradation photo-induite de l'éther de l'hémiaminal : mise en évidence de la voie radicalaire | 53 |
| 4- Mécanisme de la dégradation de l'éther de l'hémiaminal en présence et en absence d'eau | 58 |
| III- Conclusion | 63 |
| Couplage de la RMN et de l'illumination <i>in situ</i> : Application à l'étude mécanistique de la réaction d'alkylation photo-induite <i>via</i> un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA) | 67 |
| I- Contexte de l'étude | 68 |
| II- Etude du mécanisme de la réaction d'alkylation photo-induites du 1-Méthyl-4-[(phényléthynyl)sulfonyl]benzène | 72 |
| 1- Expérience ^1H photo-CIDNP sous illumination <i>in situ</i> | 72 |
| 2- Cinétiques de la réaction d'alkylation d'alcyne sous illumination <i>in situ</i> | 77 |
| 3- Réaction d'alkylation d'alcyne sous illumination <i>in situ</i> : Voies mécanistiques | 80 |
| a. Longueur d'onde d'absorption des complexes EDA | 81 |
| b. Sous-produits de la réaction d'alkylation d'alcyne photo-induite | 82 |

| | | |
|------|--|------------|
| c. | Comportement du radical benzyle | 85 |
| III- | Caractérisation des agrégats « complexe EDA/alcyne » | 86 |
| 1- | Influence de la concentration du sel de Katritzky. | 86 |
| a. | Réactivité du sel de Katritzky à basse concentration..... | 88 |
| 2- | Interaction de l'alcyne avec le complexe EDA. | 93 |
| 3- | Mise en évidence de la relation entre agrégation et réactivité | 94 |
| IV- | Exploration de nouveaux substrats pour la réaction d'alkylation photo-induite <i>via</i> le complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA). | 96 |
| 1- | Expériences ¹ H photo-CIDNP : Mise en évidence des transferts électroniques | 97 |
| 2- | Etudes des Interactions substrats/complexes EDA..... | 100 |
| V- | Conclusion | 107 |
| | Conclusion générale | 109 |
| | Références | 115 |
| | Experimental part | 133 |
| | Annexe 1 | 137 |
| | Annexe 2 | 143 |
| | Annexe 3 | 145 |

Chapitre 1

Introduction

Les réactions photochimiques sont connues depuis l'Antiquité. Les premières manifestations de ces réactions ont été observées avec le changement de couleur de certains colorants exposés au soleil. Ce type de réaction a notamment été utilisé par Alexandre le Grand lors d'une bataille pour coordonner ses attaques, ce qui lui a permis de remporter la victoire¹. Cet exemple historique montre bien l'intérêt qui a été porté aux réactions photochimiques dès cette époque, et ont été couramment utilisés depuis. En chimie moderne, des scientifiques comme Lavoisier et Priestley ont réalisé des travaux pour déterminer la composition de l'air. Priestley a oxydé du mercure grâce au rayonnement solaire prouvant ainsi que l'air contient de l'oxygène². L'intérêt pour la photochimie repose en grande partie sur la possibilité de réaliser des synthèses en utilisant la lumière visible et les rayons solaires comme sources d'énergie renouvelable. En 1912, Giacomo Ciamician³ a posé les premiers principes de la chimie verte, soulignant l'importance de ces méthodes³.

Bien que la photochimie présente des avantages indéniables, son développement à l'échelle industrielle a été limité au vingtième siècle en raison de rendements souvent faibles. Toutefois, grâce à l'émergence de nouveaux réacteurs photochimiques performants au début des années 2000, la recherche et développement en photochimie connaît un regain d'intérêt⁴.

De nombreuses réactions peuvent être menées par l'absorption de photons, telles que des réactions additions⁵⁻¹⁰, élimination¹¹⁻¹⁴, transfert d'électron¹⁵⁻¹⁹, cyclisation²⁰⁻²⁴, réarrangement²⁵⁻²⁹ et de substitution³⁰⁻³⁴. Cela offre aux chimistes organiciens de vastes possibilités de synthèse *via* des voies photochimiques et leur permet même d'explorer des chemins de synthèse qui seraient thermodynamiquement interdits par des méthodes thermiques, comme par exemple les cycloadditions (2+2)³⁵.

Dans cette introduction, je me concentrerai d'abord sur la synthèse en chimie organique, en mettant particulièrement l'accent sur les réactions de cycloaddition (3+2). J'explorerai également l'utilisation des dérivés de fluorescéine, ainsi que les complexes donneurs-accepteurs d'électrons (EDA) comme photocatalyseur en photochimie. Ensuite, je développerai le rôle de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) dans les études mécanistiques, en me penchant sur les mécanismes étudiés en photochimie. Je traiterai des techniques RMN spécifiques, telles que les expériences CIDNP (Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarisation), DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) et les approches en RMN 2D homonucléaire ¹H et hétéronucléaire ¹H-¹³C.

I- La photochimie en synthèse organique

1- Les réactions de cycloaddition (3+2)

Les réactions de cycloadditions de type (3+2) constituent un procédé efficace pour la synthèse d'hétérocycles à cinq atomes. Cette réaction implique un dipôle, une espèce caractérisée par un enchaînement de trois atomes possédant une densité électronique d'au moins huit électrons, en association avec un dipolarophile comme une oléfine³⁶. En général, le dipôle adopte une forme zwitterionique, souvent dipolaire ou biradicalaire. Buchner et Von Pechmann furent les premiers à décrire ce type de réaction, utilisant des diazo comme dipôle³⁷. Cependant, ce sont les travaux de Huisgen qui ont établi les fondements théoriques et pratiques des réactions de cycloaddition (3+2)³⁸, facilitant ainsi leur compréhension mécanistique et entraînant un développement rapide de ces réactions.

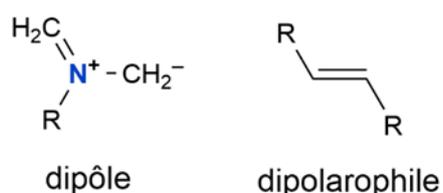


Figure 1. Exemple de structure d'un dipôle et d'un dipolarophile.

Pour étudier le mécanisme d'une réaction de cycloaddition (3+2), différentes approches théoriques peuvent être employées. La première repose sur la théorie de la liaison de valence, énoncée par Huisgen dans les années 1960³⁸. Ce modèle distingue deux états de l'espèce zwitterionique : l'octet et le sextet (Schéma 1). En 1968, Firestone introduisit un troisième état, celui du biradicalaire³⁹.

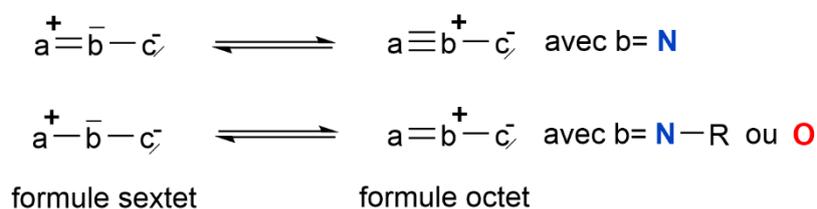


Schéma 1

En considérant l'état octet et sextet du dipôle, on observe que l'atome chargé positivement peut attaquer en premier le dipolarophile, suivi par l'atome chargé négativement, ou vice versa (Schéma 2a et 2b). De plus, Firestone³⁹ a proposé un mécanisme impliquant l'état biradicalaire : un des atomes portant un électron célibataire attaque le dipolarophile, donnant ensuite lieu à un intermédiaire biradicalaire qui se cyclise (Schéma 2c).

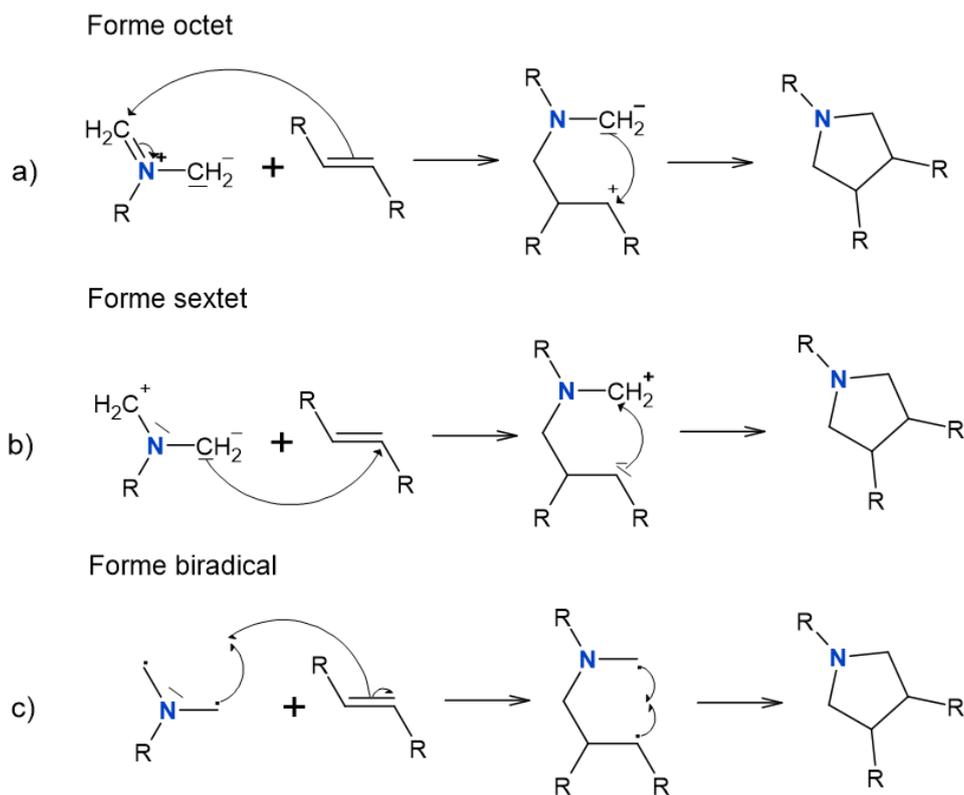


Schéma 2

Plus tard, Huigsen suggéra un mécanisme concerté⁴⁰ qui semble en adéquation avec l'état octet et sextet de l'espèce zwitterionique. Ce mécanisme implique un état de transition où les deux nouvelles liaisons sont partiellement formées et où les liaisons π sont partiellement rompues (Schéma 3).

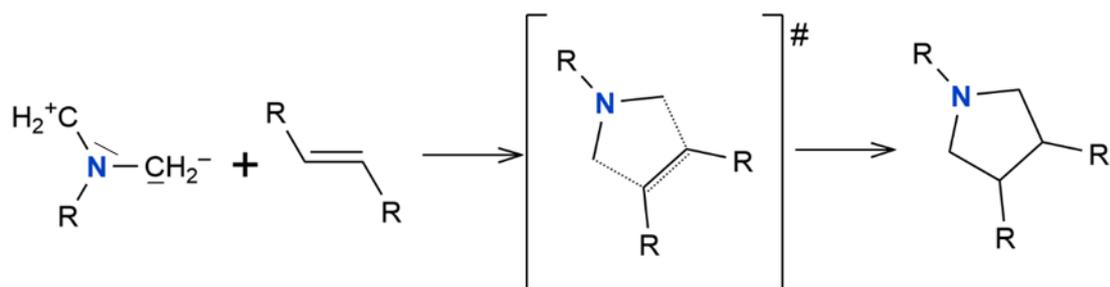


Schéma 3

La théorie des orbitales frontières est également utile pour comprendre les mécanismes des réactions de cycloaddition (3+2). En 1964, Fukui et son équipe établissent les principes de cette théorie⁴¹, qui repose principalement sur l'analyse des orbitales HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) des molécules impliquées. La réactivité d'une réaction peut être prédite en prenant en compte les orbitales ayant la plus faible différence d'énergie. Plus la différence d'énergie est faible, plus la vitesse de la réaction est importante⁴². Ainsi, en appliquant cette théorie à la réaction de cycloaddition (3+2), trois cas peuvent être considérés : la réaction où seule la

LUMO du dipôle est impliquée, celle où sa LUMO et HOMO le sont, et enfin celle où seule sa HOMO participe, ce contrôle orbitalaire de la réaction a un impact sur la régio et stéréosélectivité de la réaction ^{43,44}.

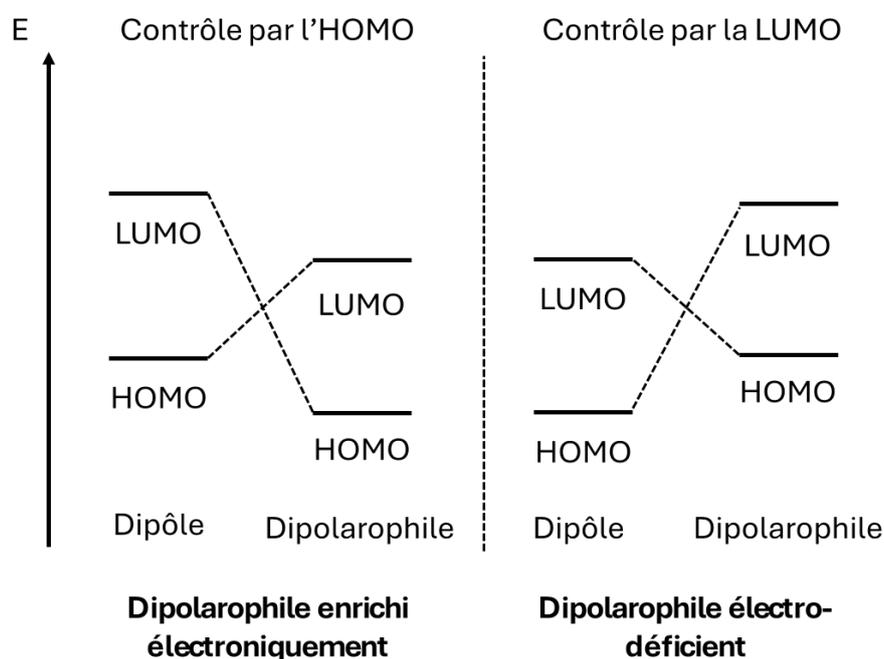


Figure 2. Diagramme d'énergie des réactions de cycloaddition (3+2) contrôlées par l'HOMO, la LUMO du dipôle. Au cours des années 1970, les avancées en chimie théorique et quantique ont conduit aux premières optimisations géométriques d'états de transition⁴⁵. Ces méthodes ont permis d'identifier trois types de mécanismes : les mécanismes concertés, les mécanismes en deux étapes impliquant un intermédiaire diradical, et ceux passant par un intermédiaire zwitterionique^{46,47}. Les calculs théoriques, corroborés par des observations expérimentales, ont démontré que les réactions de cycloaddition (3+2) sont majoritairement concertées, un nombre limité de ces réactions présentant une asynchronicité dans l'attaque du dipolarophile.

En relation avec les réactions de cycloaddition (3+2), la théorie des orbitales symétriques a été élargie pour expliquer la stéréosélectivité et la faisabilité des réactions concertées⁴⁸⁻⁵¹. Ainsi, les cycloadditions (3+2) sous mécanisme concerté sont considérées comme péricycliques. Une telle réaction implique un état de transition cyclique et, selon les principes d'Evan⁵²⁻⁵⁵, doit passer par un état de transition aromatique⁵²⁻⁵⁵. Les cycloadditions (3+2) concertées doivent donc se conformer aux règles des orbitales symétriques, mais ces principes ne s'appliquent pas aux mécanismes réactionnels en deux étapes.

a. Les réactions de cycloaddition (3+2) photo-induites

Les réactions de cycloaddition (3+2) se produisent par l'intermédiaire d'une espèce zwitterionique, le dipôle, comme discuté dans la section précédente. La génération de cet intermédiaire zwitterionique nécessite un apport d'énergie, qu'il soit thermique ou photonique. Dans cette discussion, nous nous concentrerons exclusivement sur l'étape de formation du dipôle via l'absorption de photons.

Deux types de réactions sont à considérer : celles qui impliquent un précurseur de dipôle photosensible et celles qui exigent l'ajout d'un catalyseur, tel qu'un photosensibilisateur, pour initier la création de l'espèce zwitterionique. Pour les réactions qui ne requièrent pas de photosensibilisateur externe, il est intéressant de noter que la source d'énergie utilisée (thermique ou photonique) peut influencer la stéréochimie du produit final. Par exemple, la réaction décrite en 1969 par M. Oda, où N-(p-méthoxyphényl)-1-benzyl-2,3-aziridinedicarboximate s'additionne au diméthyle acétylène dicarboxylate, illustre bien l'importance des conditions réactionnelles, notamment en ce qui concerne la source d'énergie employée (Schéma 4)⁵⁶.

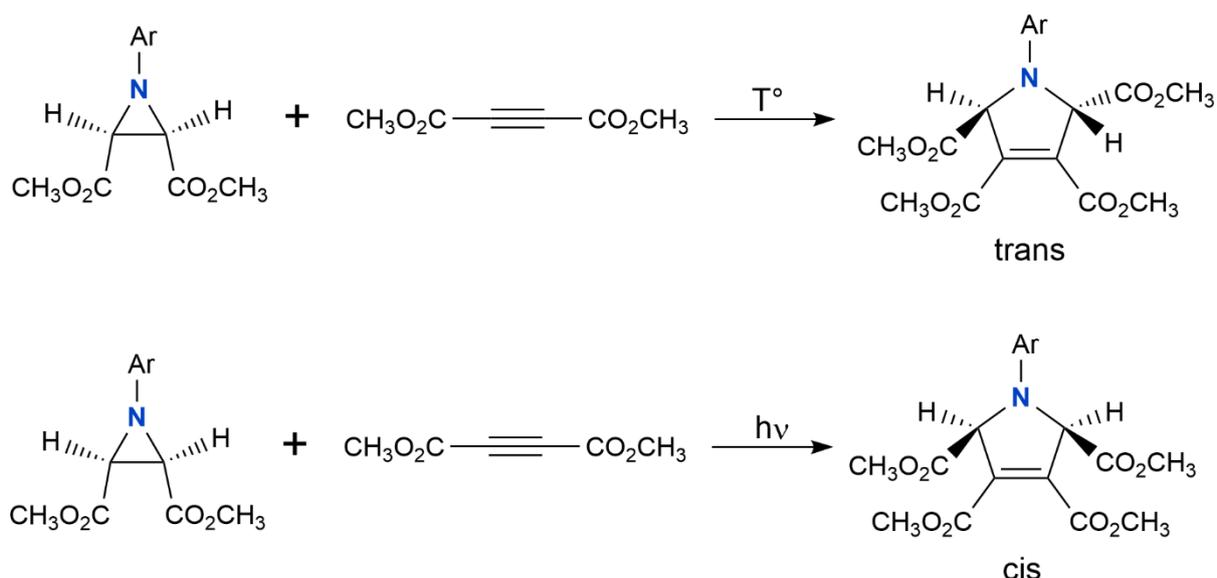


Schéma 4⁵⁶

La chimie click constitue une réaction de cycloaddition (3+2) largement utilisée en biochimie, car elle permet de marquer des biomolécules en utilisant des groupements tels que les tétrazoles ou les alkyles azides^{57,58}. Traditionnellement, cette réaction fait appel à un catalyseur à base de cuivre⁵⁹. Bien que la réaction click soit intrinsèquement biocompatible, les catalyseurs à base de cuivre présentent des risques pour la santé, notamment en cas de marquage in vivo. Cette problématique a permis le développement d'alternatives sans catalyseur à base de cuivre, parmi lesquelles figurent les réactions

click photo-induites⁶⁰⁻⁶². A titre d'exemple, on peut citer la réaction de click photo-induite utilisant un tétrazole, que l'on emploie comme précurseur du dipôle (Schéma 5)⁶⁰⁻⁶².

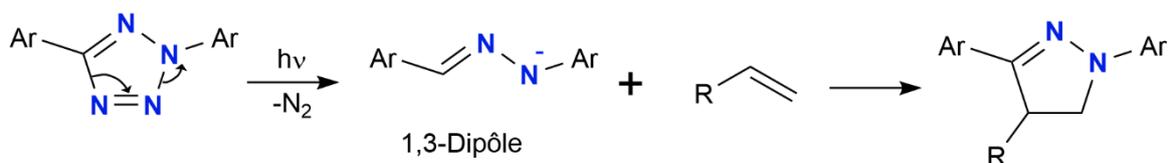


Schéma 5

Les réactions de cycloaddition (3+2) peuvent également être photocatalysées, en particulier par des photo-oxydants tels que les dérivés de fluorescéine⁶³. Les éthers d'hémiaminal, qui sont des espèces facilement oxydables, peuvent se transformer en 1,3-dipôles par oxydation. Ces dipôles réagissent alors avec des dipolarophiles pour former des produits *via* une cycloaddition (3+2) (Schéma 6), permettant ainsi d'exploiter les dérivés de fluorescéine pour photo-oxyder un éther d'hémiaminal⁶⁴⁻⁶⁶.

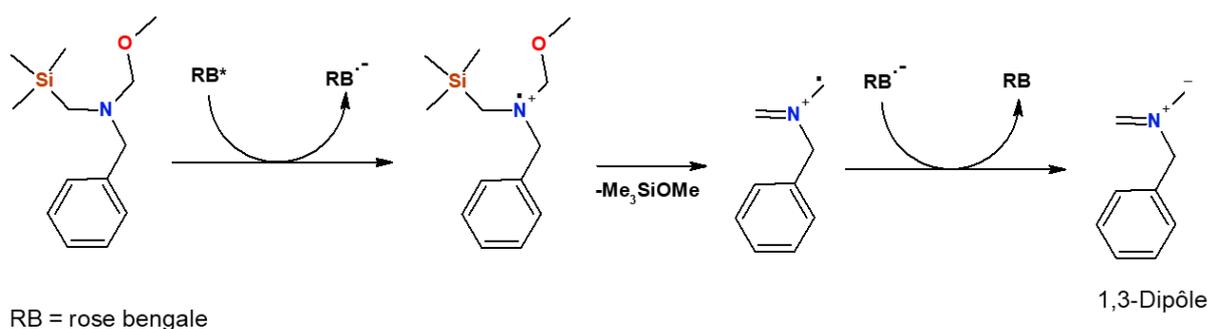


Schéma 6

2- Les dérivés de fluorescéine en photochimie

Les dérivés de fluorescéine, ou xanthènes, sont des espèces chimiques qui, dans un état excité, sont capables de donner ou de recevoir un électron ou de servir d'intermédiaires pour le transfert d'énergie⁶⁷. Leur bande d'absorption dans le visible, notamment autour de $\lambda = 520$ nm pour des composés comme la rose bengale et l'éosine Y, leur permet de générer des radicaux par des réactions redox⁶⁸, un phénomène que l'on désigne sous le terme de photocatalyse redox. Cette dernière représente l'une des formes de photocatalyse ayant le plus progressée ces dernières années. Nous nous contenterons par la suite de présenter quelques exemples de réactions utilisant les xanthènes comme photocatalyseurs.

En 2012, l'équipe du Dr. König a utilisé l'éosine Y comme catalyseur pour réduire des sels de diazonium⁶⁹, entraînant la libération du groupe diazo et générant un radical aryle dans le milieu (Schéma 7). Ce radical s'additionne régiosélectivement à la position 2 d'un hétéro-arène.

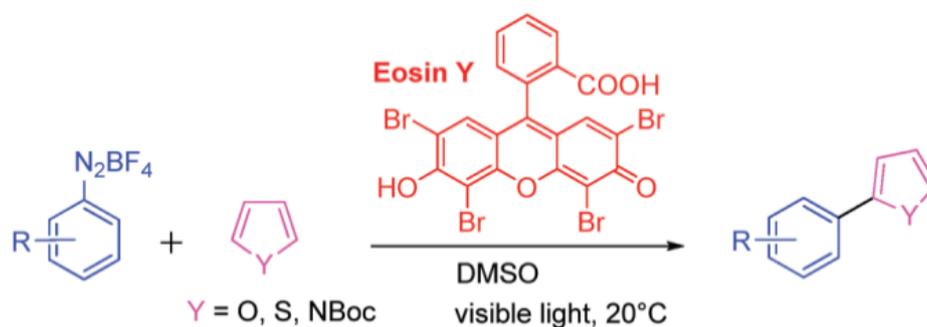


Schéma 7

D'autres réactions utilisant les xanthènes en tant que catalyseurs pour des sels de diazonium incluent l'addition d'alcyne sur un biaryle⁷⁰ (Schéma 8a) et l'addition de monoxyde de carbone sur un aryle pour former des esters⁷¹ (Schéma 8b).

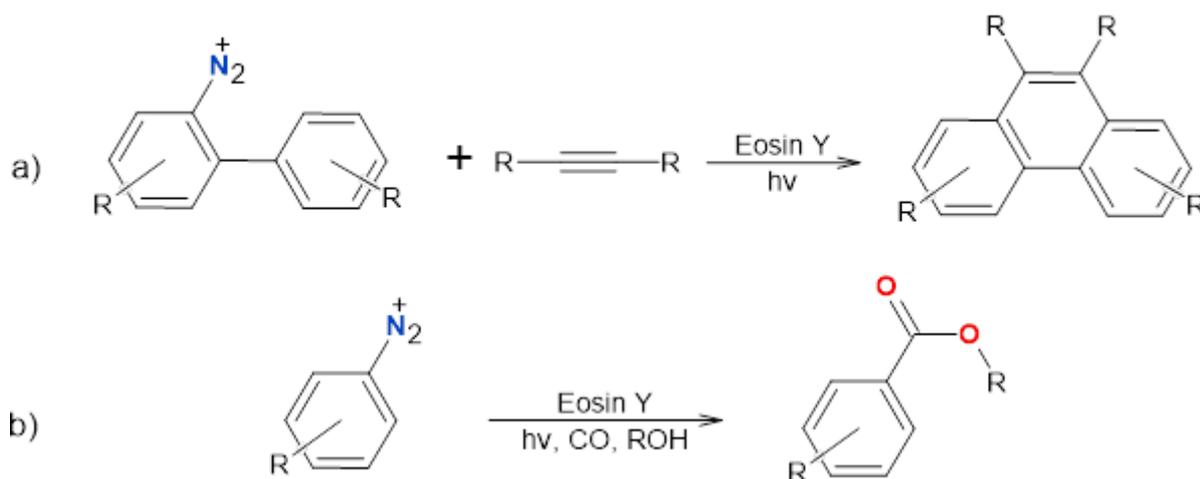


Schéma 8

L'éosine Y est également employée dans des réactions d'addition d'aldéhydes sur des alcènes⁷². Dans son état excité, l'éosine Y oxyde la fonction aldéhyde, permettant ainsi l'activation d'une liaison C-H et générant un intermédiaire radicalaire acyle réactif qui s'additionne de manière régiosélective et stéréosélective à l'alcène (Schéma 9a). Un mécanisme similaire est utilisé pour l'addition de sulfoxydes sur des arènes⁷³ (Schéma 9b).

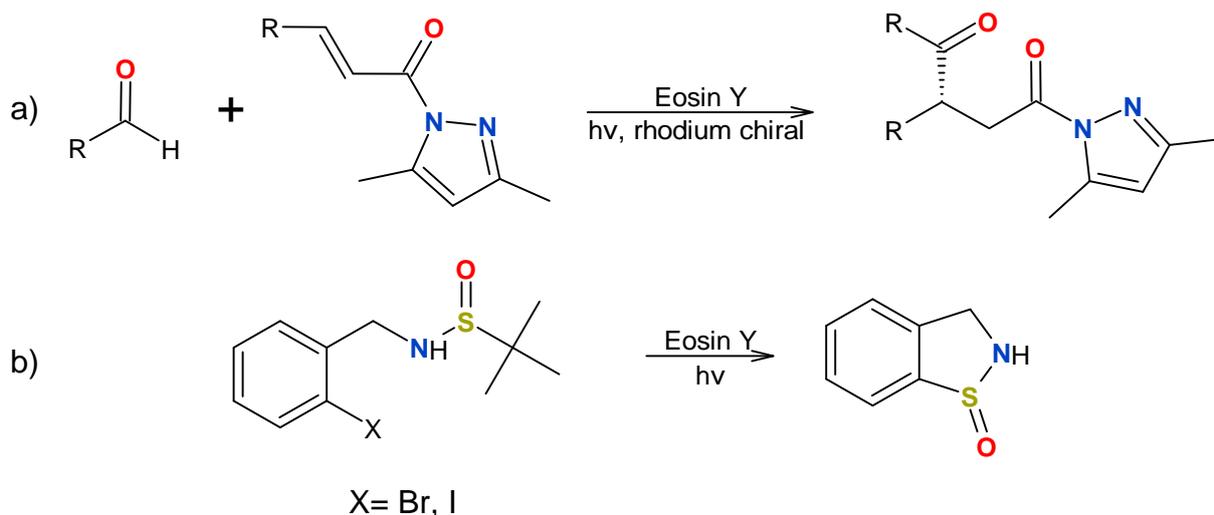


Schéma 9

Enfin, il est important de souligner que l'état excité des xanthènes ne se limite pas seulement à des fonctions d'oxydant ou de réducteur. Ces substances peuvent aussi transférer leur énergie, en particulier vers des espèces ayant des transitions électroniques interdites par le spin. Grâce à leurs excellents rendements quantiques lors de la transition de l'état excité singulet à l'état excité triplet, les xanthènes sont capables de générer de l'oxygène singulet⁷⁴, très réactif, qui peut ensuite oxygéner des molécules organiques. L'éosine Y et la rose bengale sont parmi les catalyseurs les plus couramment utilisés dans les réactions de photo-oxygénation⁷⁵⁻⁷⁷. A titre d'exemple, l'utilisation d'éosin Y pour générer de l'oxygène singulet pour oxyder le cyclopentadiène et former un peroxyde est représenté sur le schéma 10.

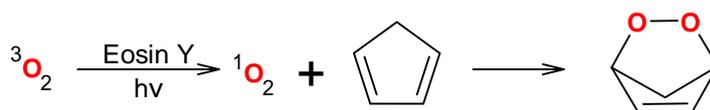


Schéma 10

3- Les complexes EDA (Donneur-Accepteur d'Electrons) en photochimie

La photochimie a connu un essor remarquable depuis le début des années 2000, incitant les chimistes organiciens à explorer des méthodes de catalyse alternatives à la photoréduction-oxydation (photo redox) pour favoriser le transfert électronique et la génération de radicaux dans les milieux réactionnels⁷⁸. Parmi ces nouvelles approches, les complexes Donneur-Accepteur d'Électrons, également appelés complexes EDA, se distinguent par leurs propriétés physico-chimiques uniques. Ces complexes présentent une longueur d'onde d'absorption spécifique dans le domaine du visible, qui est

indépendante des absorptions des molécules constituantes. Cette nouvelle longueur d'onde correspond à l'énergie requise pour initier un transfert électronique de la molécule donneur vers la molécule accepteur⁷⁹. Le transfert électronique résulte des interactions des orbitales frontières entre le donneur et l'accepteur, modifiant ainsi leurs niveaux d'énergie, un phénomène connu sous le nom d'effet bathochromique. Grâce à cette interaction directe des orbitales, un électron de l'orbital moléculaire la plus élevée (HOMO) du donneur peut être transféré vers l'orbital moléculaire la plus basse (LUMO) de l'accepteur. Les complexes EDA utilisés en chimie organique sont généralement conçus de sorte que l'espèce accepteur comporte un groupement partant, qui est libéré dans le milieu réactionnel une fois le transfert électronique réalisé (Schéma 11). Ce groupement doit être éjecté de manière irréversible afin d'éviter tout retour d'électron (BET = Back Electron Transfer) et de permettre la poursuite de la réaction⁸⁰.

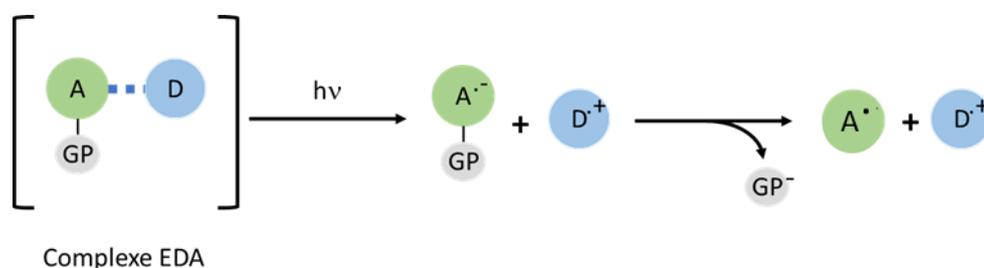


Schéma 11

L'utilisation des complexes EDA en photochimie a été inaugurée par les travaux du groupe du professeur Paolo Melchiorre, qui, en 2013, a publié une étude démontrant une réaction d'alkylation d'aldéhyde à travers un complexe EDA (Schéma 12)⁸¹. Ces recherches ont illustré comment les complexes EDA peuvent être appliqués en photochimie, renforçant la photocatalyse en complément des méthodes photo redox dominant jusqu'alors. De plus, il a été démontré que cette forme de photocatalyse peut être réalisée de manière asymétrique en intégrant une amine chirale comme donneur dans le complexe EDA.

Il a également été observé que les complexes EDA peuvent agir de façon stœchiométrique ou de manière catalytique. En ce qui concerne les complexes EDA stœchiométriques, après le transfert électronique (PET) et une fois le groupement partant détaché, le donneur et l'accepteur peuvent se lier de façon covalente^{82,83} (Schéma 13a). Dans certaines réactions, seul l'accepteur participe à la réaction radicalaire, et ces complexes sont désignés comme complexes EDA à donneur sacrificiel. Par exemple, un complexe EDA à donneur sacrificiel permet, après le transfert électronique, la libération du groupement partant, aboutissant à la réaction de l'accepteur avec un piège à radicaux⁸⁴ (Schéma 13b). En outre, des groupements partants plus complexes peuvent servir d'auxiliaires redox, contribuant activement à la formation du complexe EDA et, après clivage, le groupement partant peut

oxyder ou réduire le radical de l'accepteur pour mener à la formation du produit final⁸⁵⁻⁸⁷ (Schéma 13c).

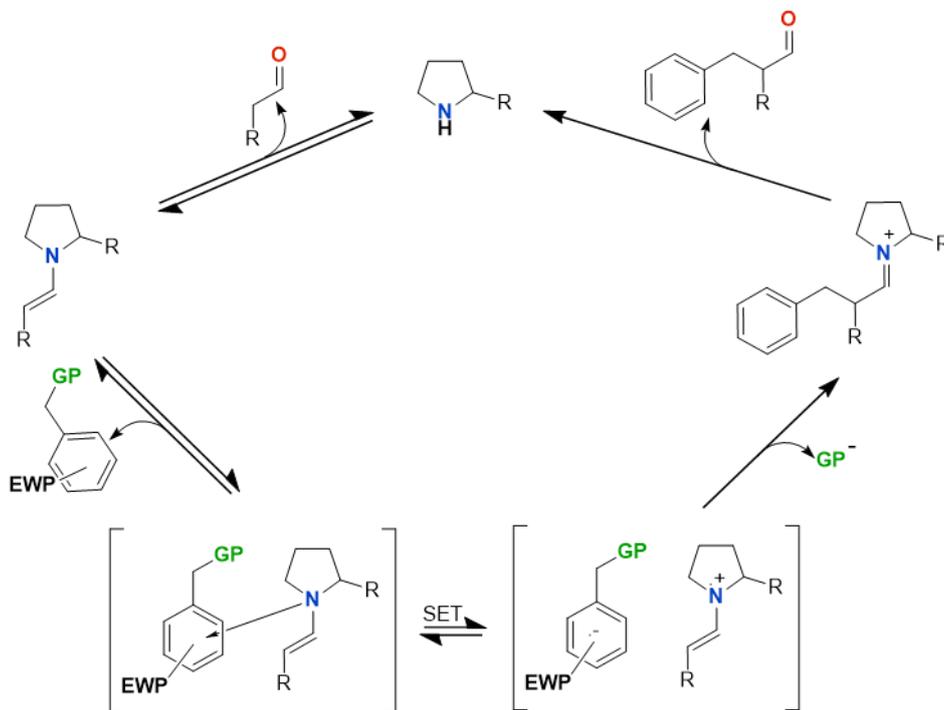


Schéma 12

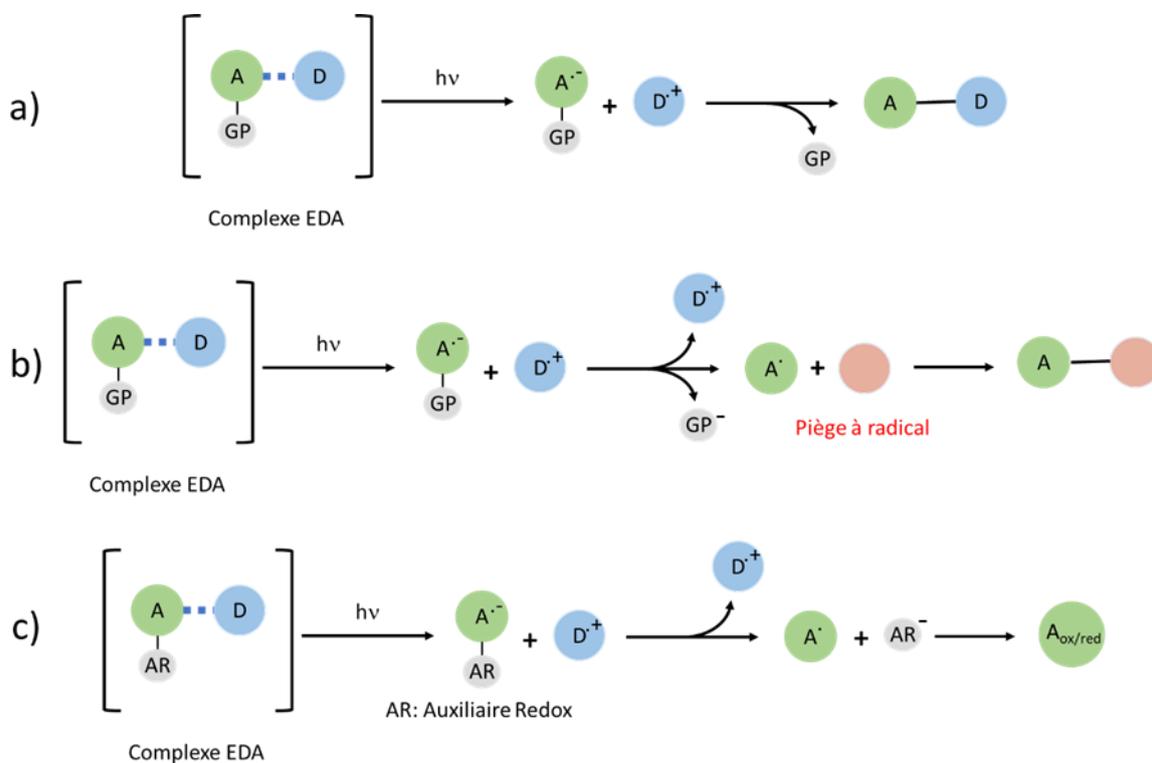


Schéma 13

Concernant les complexes EDA catalytiques, leur formation peut se faire selon deux modalités. La première consiste à générer l'espèce donneur en faisant réagir un catalyseur avec un substrat, cette espèce nouvellement formée participant alors au complexe EDA. Après le transfert électronique, les deux radicaux résultants se couplent, régénérant ainsi le catalyseur⁸⁸ (Schéma 14a). La seconde méthode repose sur un principe similaire mais inverse, où le catalyseur et le substrat forment l'espèce accepteur plutôt que le donneur⁸⁹. Une autre possibilité inclut la régénération du donneur pendant la réaction, permettant son ajout en quantités catalytiques (Schéma 14b). Pour cela, il est nécessaire que le radical formé à partir du donneur récupère un électron d'une autre espèce, de préférence un intermédiaire réactionnel⁹⁰. Des études documentent des réactions similaires, où le complexe EDA sert à générer un radical intermédiaire capable d'extraire un hydrogène d'une autre espèce, aboutissant ainsi à la formation d'un radical réactif⁹¹.

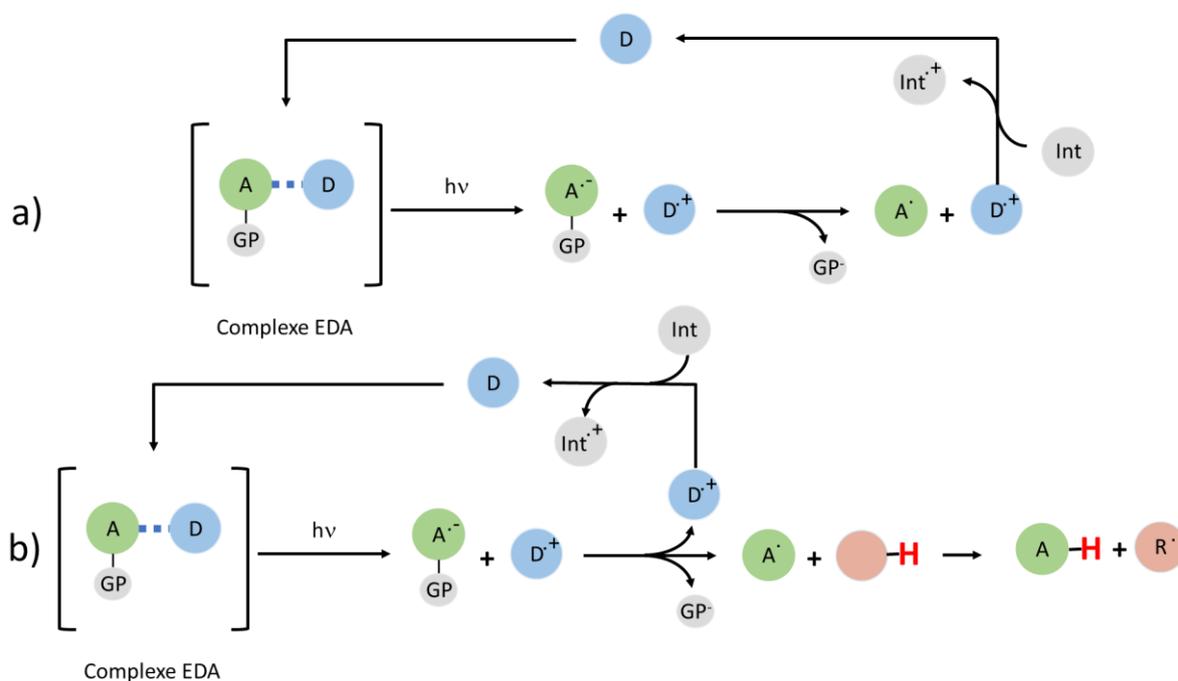


Schéma 14

Il est à noter que cela ne fait que dix ans que les complexes EDA sont réellement considérés comme une alternative valable à la photocatalyse en synthèse organique. Toutefois, de nombreux exemples de réactions ayant recours à ces complexes illustrent clairement l'intérêt croissant de la communauté pour cette approche, en raison de la grande versatilité qu'elle offre pour générer des radicaux de manière efficace.

II- La RMN appliquée aux études mécanistiques

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique d'analyse structurale qui exploite les propriétés physiques des spins nucléaires pour sonder la matière. Cette méthode permet d'accéder à des informations sur les noyaux qui composent une molécule, ainsi que sur leurs environnements chimiques, leur proximité les uns par rapport aux autres et leurs mouvements browniens en solution. L'ensemble de ces éléments fournissent des indices cruciaux pour élucider la structure de la molécule analysée.

La RMN est également capable d'analyser des échantillons purifiés ou des mélanges complexes, en faisant ainsi une technique d'analyse très performante pour l'étude mécanistique des réactions de chimie organique. Dans cette introduction, je détaillerai les principales méthodes RMN utilisées pour étudier les mécanismes des réactions de synthèse organique, en mettant particulièrement l'accent sur les techniques appliquées à l'étude des réactions photo-induites.

1- Généralités sur la RMN appliquée aux études mécanistiques

Contrairement à un milieu stable, qui demeure fixe dans le temps, les études de réactions en chimie organique intègrent une variable essentielle : le temps. En effet, le milieu réactionnel évolue plus ou moins rapidement, ce qui impose d'adapter les méthodes d'analyse RMN pour répondre à cette contrainte. L'enjeu principal réside dans la capacité à récupérer l'information souhaitée dans un laps de temps limité, entraînant la nécessité d'accélérer la collecte de données lorsque la durée de la réaction est courte. Bien que la faible sensibilité de la RMN puisse prolonger le temps nécessaire pour obtenir des résultats, plusieurs alternatives ont été développées pour répondre aux besoins de rapidité. Ces méthodes d'analyse innovantes permettent aux chimistes d'examiner des réactions dont le temps de demi-vie des réactifs se situe de l'ordre de la centaine de millisecondes⁹².

Les milieux réactionnels peuvent également être très complexes, compliquant ainsi la collecte des données, notamment pour les spectres du proton à une dimension, où la gamme spectrale est relativement étroite et le nombre de résonances est élevé en cas de mélanges complexes. Cette surcharge d'information complique considérablement l'étude des mécanismes réactionnels, car les résonances peuvent se chevaucher, rendant l'interprétation des données difficile. Pour pallier cet inconvénient, plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre. La plus courante consiste à augmenter le nombre de dimensions, facilitant ainsi la séparation des informations sur le spectre RMN nD homonucléaire. L'utilisation de séquences hétéro-nucléaires peut également améliorer la résolution, comme par exemple l'utilisation d'une dimension ¹³C, dont la gamme spectrale est nettement plus

étendue que celle du proton⁹³. Par ailleurs, des techniques exploitant le codage spatial, telles que les expériences d'homodécouplage "Pure Shift" ⁹⁴, atténuent le phénomène de recouvrement des résonances, simplifiant considérablement les spectres proton issus des mélanges complexes.

Un autre défi dans l'étude des mécanismes réactionnels réside dans la présence potentielle d'intermédiaires en très faibles quantités dans le milieu réactionnel, ce qui pose des problèmes de sensibilité pour l'analyse par RMN. Toutefois, plusieurs paramètres peuvent contribuer à améliorer cette sensibilité. Sur le plan instrumental, il est possible d'augmenter l'intensité du champ B_0 , ou d'utiliser des cryo-sondes (sondes refroidies à des températures cryogéniques) ⁹⁵. Sur le plan expérimental, des stratégies comme l'acquisition de séquences sur des noyaux sensibles et le transfert d'aimantation d'un noyau sensible vers un noyau moins sensible peuvent également être mises en œuvre.

La RMN appliquée à l'étude des réactions de chimie organique se heurte à de nombreux défis, qui varient en fonction de la réaction concernée. Ces défis soulèvent des problématiques essentielles, au cœur de nombreux développements méthodologiques en RMN⁹⁶⁻⁹⁸. Dans ce manuscrit de thèse, je détaillerai l'état de l'art des différentes méthodes RMN utilisées pour mener à bien les études mécanistiques, ainsi que des approches spécifiques appliquées aux réactions photo-induites, telles que la photo-CIDNP.

a. La RMN en mode statique

Les méthodes RMN d'analyse de milieux réactionnels de manière statique sont sans doute les plus utilisées en raison de leur simplicité de mise en œuvre. Pour suivre une réaction par RMN de manière classique, la méthode la plus directe consiste à mélanger les réactifs dans un tube RMN et à suivre la réaction en temps réel dans le spectromètre. Cette approche est évidente et simple à mettre en place, mais elle présente un temps mort significatif incompatible avec l'étude des réactions avec une cinétique rapide. En effet, le temps nécessaire pour préparer l'échantillon, l'insérer dans le spectromètre, verrouiller, régler la sonde et effectuer le shimming peut être assez long. En revanche, ce temps mort est inexistant pour les réactions photo-induites suivies *in situ*, car la réaction ne démarre qu'une fois la source lumineuse activée, ce qui constitue un net avantage pour l'étude de ces réactions par RMN ⁹⁹.



Figure 3. Procédure des suivis réactionnels « *in-situ* » classique.

La première méthode d'analyse *in situ*, engendre un temps mort relativement important. Pour y remédier, une solution consiste à réaliser les réactions dans un ballon, à l'instar de la synthèse organique, et à prélever des échantillons périodiquement tout au long de la réaction¹⁰⁰. Ces échantillons sont immédiatement quenchés après prélèvement, réduisant ainsi le temps mort par rapport à l'approche *in situ*. Toutefois, cela limite considérablement le nombre de points que l'on peut obtenir pour une étude cinétique.

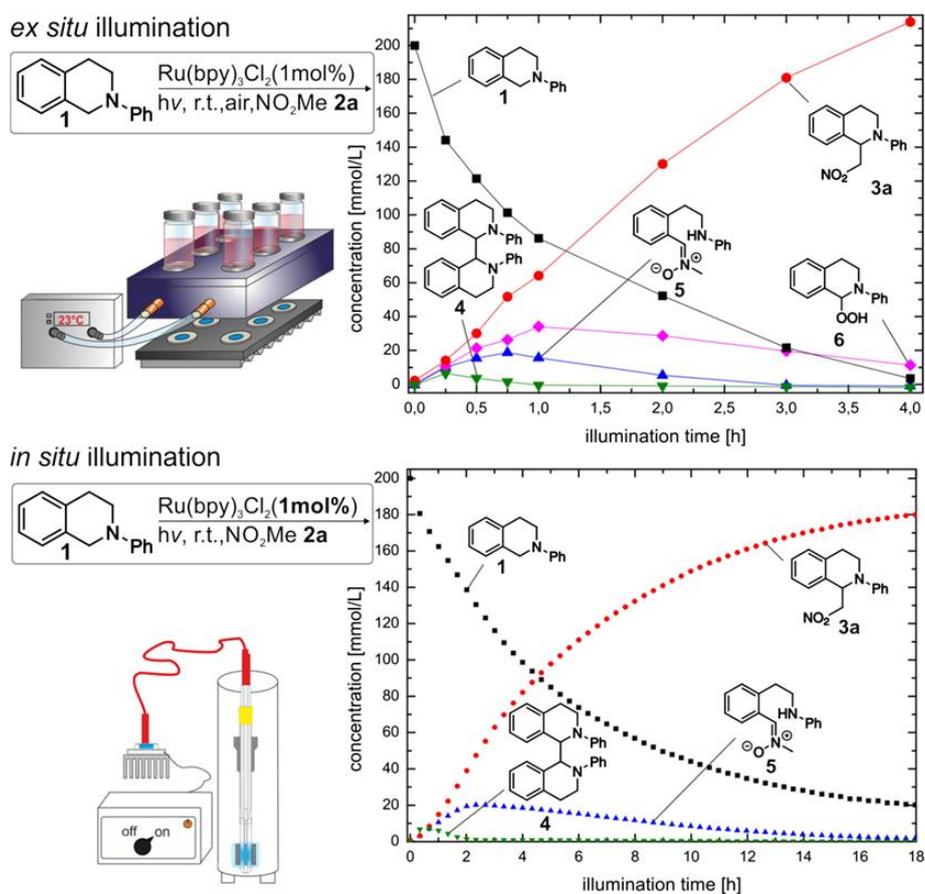


Figure 4. Suivi cinétique de la réaction d'Aza-Henry de l'isoquinoline. Comparaison des courbes d'une cinétique *ex situ* (haut), et d'une cinétique *in situ* (bas)

La dernière méthode statique, qui entraîne un faible temps mort (quelques dizaines de millisecondes), nécessite néanmoins un équipement spécifique et une mise en place moins immédiate. Il s'agit de la méthode appelé « stop flow » utilisant un dispositif d'injection rapide¹⁰¹⁻¹⁰³. Ce système connecte directement un tube RMN, placé dans le spectromètre, à des seringues contenant les réactifs (Figure 5). Les seringues permettent de mélanger les réactifs dans le tube RMN en quelques dizaines de millisecondes, ce qui est particulièrement utile pour étudier des réactions présentant des cinétiques trop rapides.

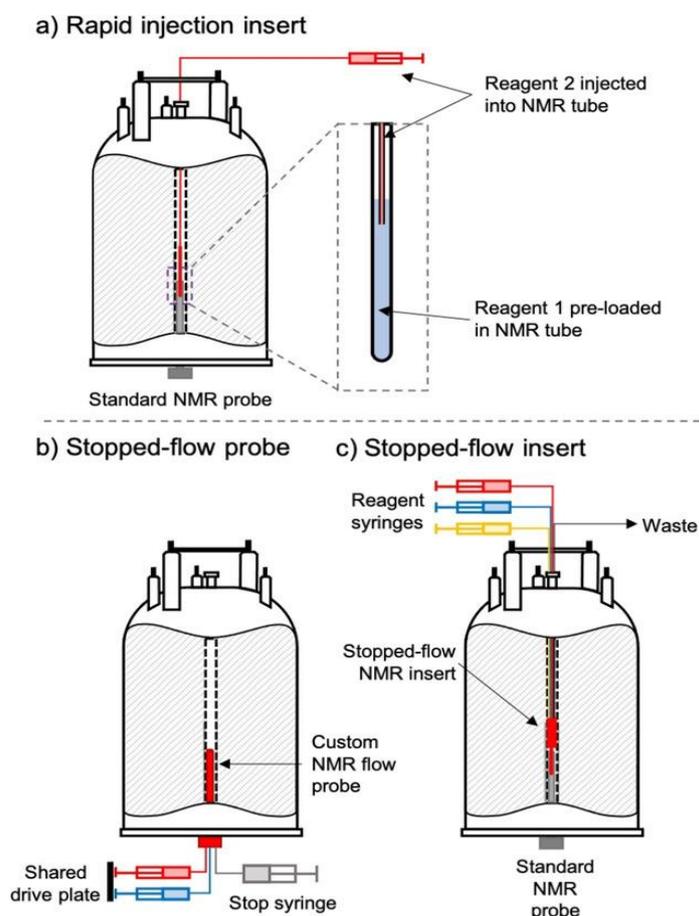


Figure 5. Illustration de trois système « stop flow » différents : a) système d'injection rapide, b) système utilisant une sonde spécifique au « stop flow », et c) système « stop flow » utilisant un insert spécifique à ce type de montage.

b. La RMN en mode mobile

À l'inverse des méthodologies statiques, la méthodologie mobile repose sur un flux continu du milieu réactionnel qui entre et sort du spectromètre, permettant ainsi l'analyse d'un milieu dynamique¹⁰⁴.

En 2014, l'équipe du Dr. Marquez¹⁰⁵ a publié les premiers travaux utilisant un tube RMN capable d'accueillir un flux continu, tout en maintenant un reflux constant. Cela permet l'établissement d'un circuit fermé entre le réacteur et le tube placé dans l'aimant. Différents types de montages en flux continu ou non ont depuis été développés pour étudier des réactions photo-induites¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En 2021, une revue du Dr. Hintermair¹⁰⁹ a fait le point sur tous les paramètres et les options à considérer lors de l'installation d'un système en flux en circuit fermé, rendant ainsi cette technologie accessible à des utilisateurs novices en génie des procédés. En 2022, les équipes des Dr. Hintermair¹¹⁰ et Dumez¹¹¹ ont démontré la faisabilité de mettre en place des expériences ¹H DOSY sur un flux mobile.

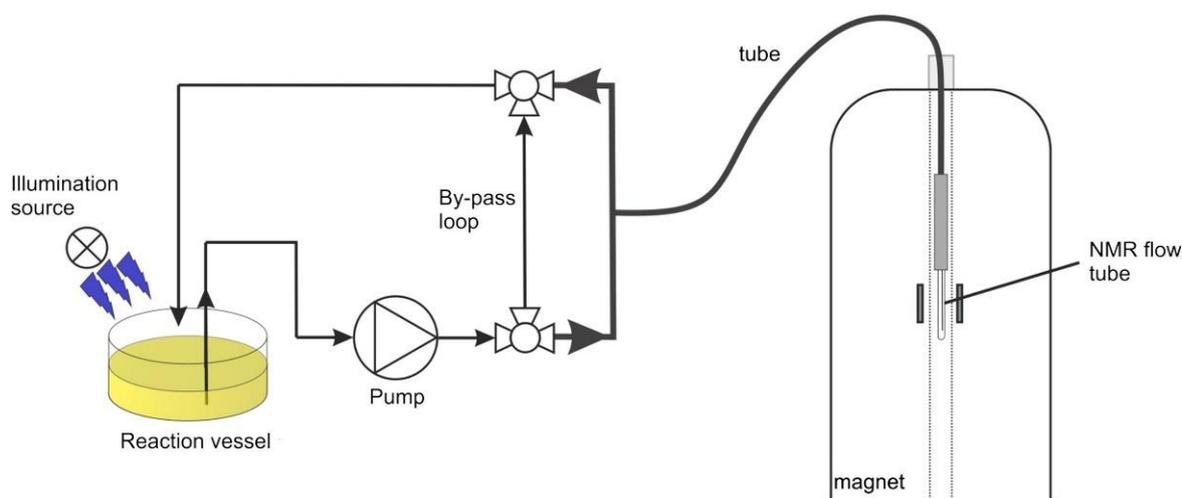


Figure 6. Principe d'une installation de flux continu en RMN, dans le cas d'une réaction photo-induite.

L'injection continue du milieu réactionnel dans le tube à l'intérieur de l'aimant, avec un reflux vers le réacteur *via* un circuit fermé, constitue une alternative intéressante pour minimiser le temps mort au début de la réaction et permettre l'acquisition d'un grand nombre de points de données. Cependant, les spectres RMN obtenus peuvent présenter une sensibilité réduite et un élargissement des signaux en raison du flux. La pompe HPLC, connectée par un tube en PTFE, permet d'injecter le milieu réactionnel dans un dispositif comprenant un circuit de tubes en PTFE entouré d'une régulation de température active et d'une couche d'isolant thermique. Une telle installation peut être complexe à mettre en œuvre, nécessitant la prise en compte de plusieurs paramètres pour limiter la génération d'artéfacts, la déformation de la ligne de base, la perte de sensibilité et l'élargissement des pics, tout en minimisant le temps mort¹⁰⁹.

Le choix du matériel est essentiel pour assurer le bon fonctionnement de ce système d'injection. Il est critique d'utiliser des tubulures chimiquement inertes vis-à-vis du milieu réactionnel ; généralement, les tubes en PTFE sont adaptés à la plupart des réactifs de chimie organique. Toutefois, il convient de noter que la plupart des tubulures en polymère ne sont pas imperméables à l'eau ou à l'oxygène, rendant ces matériaux incompatibles avec des réactions nécessitant des conditions inertes ; dans ce cas, les tubulures en acier inoxydable peuvent être plus appropriées.

Par ailleurs, la longueur et le diamètre des tubulures jouent un rôle crucial : plus une tubulure est longue et de diamètre large, plus le volume de l'installation est important, augmentant ainsi le temps mort. Il est donc impératif d'ajuster la longueur tout en tenant compte du diamètre, qui doit permettre d'atteindre un nombre de Reynolds favorable pour maintenir un flux laminaire. Pour un débit constant, un diamètre interne trop petit peut générer un nombre de Reynolds élevé, nuisant à la stabilité du flux.

Enfin, le choix de la pompe est primordial pour assurer une performance optimale de l'installation. Les pulsations de flux excessives doivent être évitées, tout comme l'introduction de gaz dans le mécanisme de la pompe, qui peut induire une dégradation de la qualité des spectres. Une pompe HPLC à double piston, par exemple, peut convenir dans de nombreux cas. Pour les réactions impliquant des gaz, il faut également surveiller les variations de pression, car celles-ci peuvent sérieusement compromettre la constance du débit de la pompe. La régulation de la température du milieu réactionnel dans les tubulures est également cruciale pour maintenir les écarts de température au minimum, garantissant ainsi une température stable au niveau du spectromètre.

2- La RMN appliquée à l'étude mécanistique de réaction photo-induite

a. Instrumentation

L'utilisation de la RMN pour l'étude des réactions photochimiques nécessite un éclairage des échantillons à l'intérieur du spectromètre. La littérature rapporte diverses approches pour illuminer les échantillons dans l'aimant, utilisant des lasers¹¹²⁻¹¹⁵, de lampes halogènes au xénon¹¹⁶⁻¹¹⁹ ou de LEDs¹²⁰⁻¹²³ en tant que sources d'éclairage. Les lasers sont la source d'illumination privilégiée en couplage avec la RMN, principalement en raison de leur lumière monochromatique et de leur puissance d'éclairage élevée. Ils sont disponibles dans les laboratoires de recherche scientifique, rendant leur intégration dans des systèmes optiques, comme les fibres optiques, particulièrement aisée. De plus, la puissance élevée des lasers permet d'acquérir des spectres CIDNP sans problèmes de sensibilité. Ils demeurent les seules sources de lumière capables de fournir des spectres TR-CIDNP¹²⁴⁻¹²⁶, où une très forte intensité du rayonnement doit être transmise à l'échantillon en un temps réduit.

Cependant, des inconvénients tels que le coût élevé des lasers, ainsi que la nécessité d'ajustements précis, ont conduit à une réévaluation de cette technologie au profit des diodes électroluminescentes (LED). Les LEDs, bien qu'initialement limitées en puissance, connaissent une évolution rapide, avec l'apparition de modèles à ultra-haute puissances capables de combler ce déficit. Leur montage avec des fibres optiques permet même l'acquisition de spectres CIDNP. Par ailleurs, les LEDs se distinguent par leur coût abordable, leur robustesse et leur facilité d'utilisation, ainsi que leur grande flexibilité leur permettant de s'adapter à divers systèmes optiques.

Ces sources lumineuses peuvent être intégrées à de nombreux systèmes optiques, utilisant des miroirs ou des fibres optiques pour diriger la lumière vers le spectromètre RMN. Un exemple de pionnier dans ce domaine est l'équipe de Kaptein, qui, dans les années 70, a utilisé un système de miroirs pour

illuminer l'échantillon par le dessous¹²⁷. Depuis, plusieurs systèmes optiques ont été développés pour illuminer l'échantillon par en dessous¹²⁸ ou au-dessus¹²⁹ ou sur les côtés^{130–132}. Actuellement, Grâce au travaux précurseurs de l'équipe du professeur Ruth Gschwind¹³³ les systèmes optiques les plus utilisés sont ceux qui illuminent directement à l'intérieur de l'échantillon¹³³.

En 2013, le groupe du professeur Ruth Gschwind¹³³, a mis en place une installation particulièrement polyvalente, simple et économique pour l'éclairage d'échantillons RMN à l'aide de LEDs (voir Figure 7). Pour obtenir un éclairage maximal et homogène de l'échantillon, les LEDs sont directement couplées à ce dernier ; la pointe de la fibre optique insérée dans l'échantillon est dénudée et traitée par sablage. De plus, la LED de cette installation peut être contrôlée directement par le spectromètre *via* une interface TTL (Transistor-Transistor Logic), permettant ainsi de l'allumer ou de l'éteindre par une simple commande intégrée dans les séquences d'impulsions.

Cette configuration facilite l'étude des réactions photocatalysées dans des conditions expérimentales variées. Bien que cette technique soit facile à mettre en place, son éclairage est moins puissant que celui des lasers, ce qui peut compliquer l'homogénéité du champ magnétique et, par conséquent, la résolution spectrale. Néanmoins, ces travaux ont jeté les bases d'une participation accrue de la RMN dans l'étude des photosystèmes. Par la suite, de nombreuses études mécanistiques en photocatalyse et polymérisation utilisant la RMN d'illumination *in situ* ont été publiées^{134–137}. Plus récemment, ce montage d'illumination a été couplé à des mesures *in situ* de spectres UV-visible¹³⁸, permettant ainsi l'acquisition simultanée de données maximales concernant le déroulement des réactions.

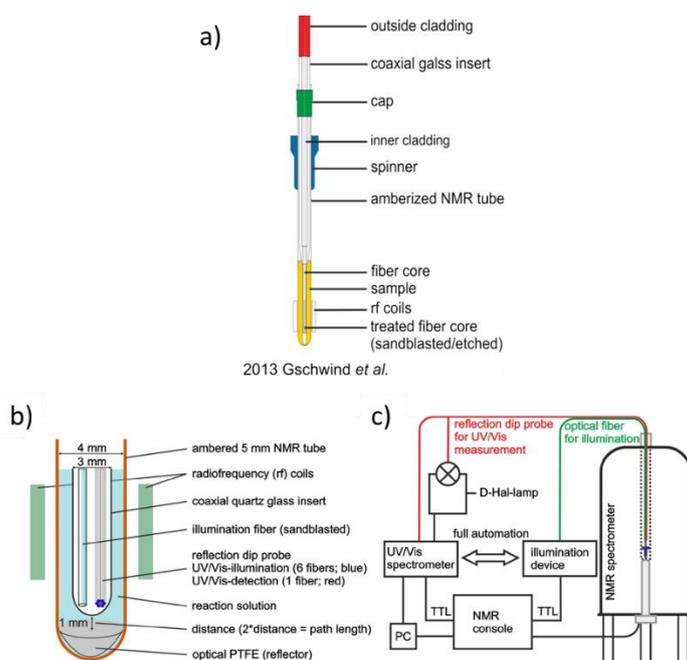


Figure 7. a) Illustration de l'installation d'une fibre optique dans un tube RMN pour l'illumination *in situ*, b) zoom sur un tube RMN avec une fibre optique et un capteur uv-visible, et c) installation pour réaliser de l'illumination et de l'uv-visible *in-situ* dans le tube RMN.¹³⁸

Une alternative très récente pour illuminer l'échantillon est basée sur l'utilisation du verre du tube pour conduire la lumière jusqu'à l'échantillon¹³⁹. Grâce à un traitement particulier, le verre conduit la lumière de manière efficace et permet l'illumination l'échantillon avec une puissance suffisamment grande pour par exemple observer de la polarisation CIDNP. Cette nouvelle avancée représente l'avenir de l'illumination *in situ* si de telle système optique sont commercialisés dans le futur.

b. Les expériences RMN utilisées pour l'étude des réactions photo-induites

Un mélange complexe peut-être un mélange de composés, de réactifs et d'intermédiaires réactionnels, de produits et sous-produits ou encore une simple molécule qui se dégrade. L'analyse de mélange est l'une des grandes préoccupations du chimiste analyticien et il existe en conséquence beaucoup de méthode d'analyse de mélange et qui sont améliorés d'année en année. Parmi ces techniques, la RMN est l'une des techniques d'analyse les plus utilisée en chimie, elle bénéficie donc d'un nombre important de méthodologie innovante pour l'analyse de mélange complexe. Dans la suite de ce chapitre, je vais détailler les expériences RMN utilisées pour l'étude des mécanismes de réactions photo-induites dans le cadre de cette thèse et une attention particulière est mise sur les méthodes d'identification indirect des radicaux par RMN.

- La RMN 1D

Les expériences de RMN 1D du proton sont parmi les techniques les plus couramment utilisées en RMN et s'avèrent particulièrement utiles pour l'analyse de milieux réactionnels¹⁴⁰⁻¹⁴². Ces expériences consistent à appliquer une impulsion radiofréquence à large bande après une période de relaxation, suivie d'une phase d'acquisition du signal RMN. Leur simplicité de mise en œuvre et leur rapidité d'acquisition, couplées à la grande sensibilité du noyau proton, permettent d'obtenir une quantité d'informations significatives et facilitent la réalisation de courbes cinétiques des réactions examinées.

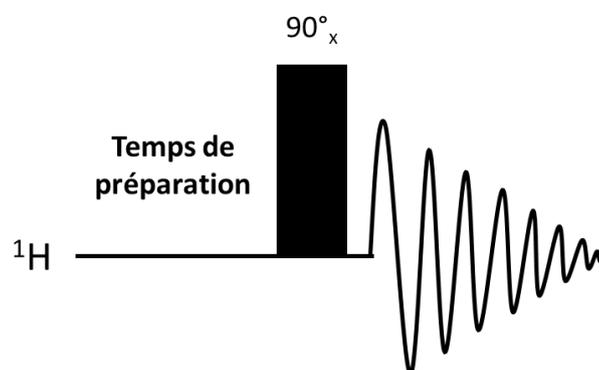


Figure 8. Séquence d'impulsion d'une expérience 1D ¹H.

Cependant, cette méthode peut rapidement montrer ses limites en raison du nombre élevé de résonances présentes dans une gamme spectrale restreinte, typiquement entre 10 et 15 ppm. Cette surcharge d'informations peut s'avérer un handicap majeur pour l'étude des milieux réactionnels. Il est donc nécessaire de compléter cette expérience de base par d'autres techniques, qu'elles soient en 1D ou 2D, afin d'effectuer des analyses plus précises.

Les expériences RMN peuvent nécessiter la suppression d'un ou plusieurs signaux, comme ceux du solvant quand celui-ci n'est pas deutéré. Pour cela plusieurs méthodes de suppression de solvant existent, comme la méthode WET (Water suppression Enhanced through T1 effects), qui consiste à appliquer une série d'impulsions sélectives à différentes puissances, entrecoupées d'impulsions de gradient avant l'impulsion de mesure. Les impulsions sélectives excitent les résonances qui seront délocalisées par la suite à l'aide des impulsions gradients.

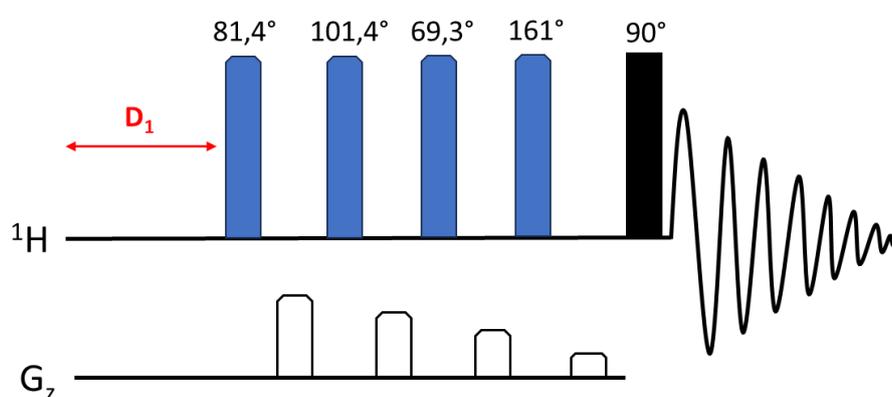


Figure 9. Séquence d'impulsions d'une expérience 1D ^1H WET.

- *Les expériences RMN pseudo 2D : L'expérience DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy)*

L'une des méthodes pseudo-2D les plus couramment utilisées pour l'analyse des mélanges est la spectroscopie DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy)¹⁴³⁻¹⁴⁵. Cette technique permet de discriminer les différentes molécules présentes dans un mélange en fonction de leur diffusion dans le milieu. En effet, chaque molécule en solution subit un mouvement translationnel aléatoire, dû aux chocs avec d'autres molécules dans le milieu, connu sous le nom de mouvement brownien. Ce phénomène, dans un milieu liquide isotrope, parfaitement homogène, sans gradient de température ni de concentration, est décrit par l'équation de Stokes-Einstein. Cette équation établit que la diffusion est proportionnelle à la température et inversement proportionnelle à la viscosité du solvant ainsi qu'au rayon de la sphère hydrodynamique de la molécule. L'équation de Stokes-Einstein s'exprime comme suit :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r_s} \quad (1)$$

Où k est la constante de Boltzmann, T la température, η la viscosité du solvant et r_s le rayon hydrodynamique de la molécule étudiée.

Les expériences de diffusion par RMN (DOSY) consistent à mesurer la diffusion des molécules de manière indirecte, en utilisant un écho de gradient¹⁴⁶. Après une excitation radiofréquence large bande de 90° , l'aimantation se retrouve sur le plan transversal (XY). Ensuite, l'application d'une impulsion de gradient de champ magnétique linéaire le long de l'axe Z va entraîner une défocalisation totale de l'aimantation. En effet pour un noyau donné, une impulsion gradient de champ magnétique variant selon l'axe Z signifie que pour chaque position du noyau le long de cet axe va correspondre une fréquence de Larmor différente. Suite à cette défocalisation, un délai, suivi d'une impulsion à 180° , puis du même délai, permet de former un écho de spin. Cela permet de refocaliser l'aimantation en appliquant à nouveau la même impulsion de gradient qui a précédé l'écho de spin. Cependant, cette refocalisation est incomplète. Pourquoi ? Parce que le mouvement brownien des analytes induit nécessairement une translation le long de l'axe Z. Ainsi, pour une molécule donnée, le champ magnétique subi par les molécules au début de la séquence, lors de la première impulsion de gradient, sera différent de celui subi par les molécules lors de la seconde impulsion de gradient. En conséquence, en l'absence d'une refocalisation parfaite, le spectre présente une atténuation du signal.

Extraire des informations sur la diffusion à partir d'une simple atténuation du signal de RMN sur un seul spectre 1D n'est pas possible et plusieurs spectres obtenus à l'aide d'impulsion gradients d'intensités variables doivent être acquis. Cette série de spectres 1D donnera naissance à un pseudo-spectre 2D. En effet, plus l'intensité des gradients appliqués est élevée, plus l'atténuation du signal sera marquée. Il est donc possible d'établir une courbe représentant l'intensité du signal en fonction de l'intensité des gradients pour un délai donné. Cette courbe permet de déterminer directement le coefficient de diffusion. Elle est le résultat de la relation entre le signal acquis à l'issue de l'écho de gradient, la diffusion et les paramètres des gradients, selon la formule suivante :

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

Où I_0 est l'intensité du signal non atténué, D le coefficient de diffusion, g la force du gradient, δ le délai de gradient, et Δ le temps de diffusion. Il est donc possible de tracer une carte 2D *via* l'acquisition d'une série de spectres 1D aillant différente valeur d'intensité de gradient, avec les déplacements chimiques sur une dimension et les coefficients de diffusion sur la seconde dimension.

Les expériences à écho stimulé (STE) reposent sur les mêmes principes que l'écho de gradient décrit précédemment, mais avec une différence fondamentale : les échos stimulés stockent l'aimantation selon l'axe longitudinal (Z) pendant la durée de l'écho¹⁴⁷⁻¹⁵⁰, tandis que les échos de gradient conservent l'aimantation dans le plan transversal (XY). L'objectif de cette approche est de limiter la J -modulation¹⁵¹ qui se manifeste lorsque l'aimantation est maintenue sur le plan transversal pendant l'écho.

Le fonctionnement des échos stimulés est similaire à celui des échos de gradient classiques, à l'exception de l'étape directement après le premier gradient, qui défocalise l'aimantation transversale (XY), une impulsion à 90° vient réaligner cette aimantation sur l'axe longitudinal (Z). Ensuite, un délai est prévu pour permettre la diffusion des molécules. À la fin de ce délai, l'aimantation est remise dans le plan transversal (XY) grâce à une nouvelle impulsion à 90° et est ensuite refocalisée à l'aide d'une seconde impulsion de gradient de champ magnétique. En raison de leur simplicité et de leur capacité à éliminer complètement la J -modulation, les expériences à échos stimulés sont souvent privilégiées pour mesurer la diffusion des molécules dans différents milieux.

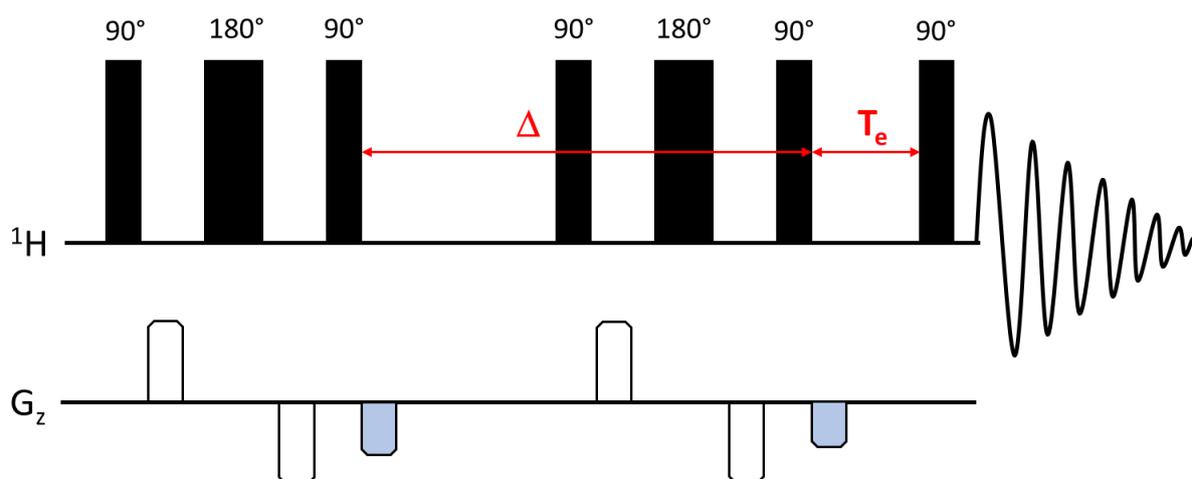


Figure 10. Séquence d'impulsions d'une expérience ^1H DOSY STE LED, le délai Δ correspond au délai de diffusion, le délai T_e est un délai servant à compenser les courants de Foucault. Les gradients en bleu servent à détruire l'aimantation transversale résiduelle pendant le temps de diffusion et le temps T_e . Les gradients dipolaires en blanc servent quant à eux à encoder la diffusion.

Cependant, les échos stimulés peuvent parfois entraîner des mesures erronées de la diffusion dans certaines conditions. En effet, dans le cadre des expériences utilisant un STE, l'aimantation est soumise à des modifications causées par les échanges chimiques et les effets NOE (Nuclear Overhauser Effect)¹⁵² ce qui peut altérer le coefficient de diffusion mesuré. Cela devient problématique si l'on souhaite utiliser le coefficient de diffusion pour estimer des caractéristiques telles que la masse moléculaire de l'espèce étudiée.

Pour surmonter ces limitations, la séquence PROJECTED a été développée par l'équipe du professeur G. Morris en 2013¹⁵³. Cette méthode vise à supprimer les influences des échanges chimiques sur le

coefficient de diffusion, tout en permettant de se débarrasser des modifications dues aux couplages dipolaires. L'approche utilisée repose sur le maintien de l'aimantation dans le plan transversal pendant la période de défocalisation, tout en évitant la J -modulation. Pour ce faire, un bloc Carr–Purcell–Meiboom–Gill (CPMG) est utilisé^{154–158}, permettant d'éradiquer les effets de la J -modulation grâce à la répétition rapide d'échos de spin, dont le délai entre chaque impulsion est fixé à $\tau = 1/2J$. Cependant, cette répétition rapide peut engendrer un échauffement de l'échantillon, entraînant de la convection, un phénomène indésirable lors de la mesure de la diffusion.

Une modification légère du protocole CPMG permet d'éviter une répétition trop rapide des impulsions radiofréquence. En intégrant une impulsion à 90° entre chaque double écho de gradient, on obtient ce que l'on appelle l'écho parfait^{159–162}. L'impulsion à 90° sert à refocaliser la J -modulation tant que l'on respecte la condition $\tau * J \leq 1$, où τ est le délai entre le gradient et l'impulsion à 180° dans l'écho de gradient. Ainsi, un délai suffisant peut être établi entre les impulsions pour prévenir la convection, tout en évitant les effets des échanges chimiques et des couplages dipolaires.

Cependant, lorsque les constantes d'échanges sont très rapides, cette séquence peut ne pas garantir les résultats souhaités. En effet, il est nécessaire de respecter également la condition $\tau k \leq 1$, avec k représentant la constante d'échange, car l'impulsion à 90° repositionne l'aimantation sur l'axe longitudinal de manière périodique. Dans ce cas, un échange trop rapide peut toujours influencer les résultats. Néanmoins, la simplicité et l'efficacité de la séquence PROJECTED en font un outil incontournable pour les applications visant à analyser des mélanges.

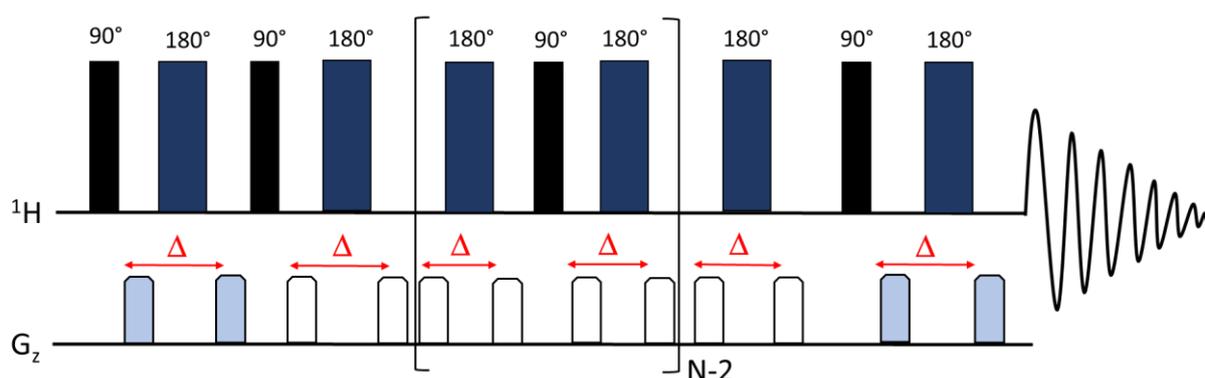


Figure 11. Séquence d'impulsions d'une expérience ^1H DOSY PROJECTED. Les impulsions gradients en bleu sont optionnelles.

La mesure de la diffusion est couramment utilisée pour séparer les différentes espèces d'un mélange sur une carte 2D, ce qui facilite leur attribution ou élucidation structurale. Toutefois, les séquences DOSY permettent d'aller au-delà en estimant la masse moléculaire des analytes présents dans le mélange. Au début des années 2000, le groupe du professeur Williard¹⁶³, a montré que les agrégats lithiés partageaient une densité et une forme sphérique similaires, permettant ainsi de formuler

l'hypothèse selon laquelle le volume des espèces lithiées en agrégation est proportionnel à leurs masses moléculaires. Cette observation a permis de corrélérer la diffusion observée à la masse molaire de l'agrégat lithié.

Cette méthode a rapidement été étendue aux molécules organiques en incorporant des références internes de masse et de forme connue pour établir une courbe de calibration¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Toutefois, la mise en place d'une calibration interne peut s'avérer complexe, car il est essentiel de sélectionner de façon adéquate des références possédant des signaux bien définis sur le spectre proton, solubles dans le solvant utilisé, et inertes par rapport aux autres molécules présentes dans le milieu. La satisfaction de ces conditions peut s'avérer difficile, ce qui complique davantage la préparation des échantillons.

L'équipe du professeur Stalke a développé une méthode innovante permettant de se passer de la calibration interne pour déterminer la masse molaire des analytes¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Cette approche repose sur l'exploitation de la linéarité de la relation suivante :

$$\text{Log } D_{x,norm} = \text{Log } D_{ref,fix} - \text{Log } D_{ref} + \text{Log } D_x \quad (3)$$

Avec $\text{Log } D_{ref,fix}$ est la valeur fixe de la référence, $\text{Log } D_{ref}$ le coefficient de diffusion expérimental de la référence, $\text{Log } D_x$ le coefficient de diffusion du composé à analyser et $\text{Log } D_{x,norm}$ le coefficient de diffusion du composé X normalisé à la référence.

Cette relation demeure valide, peu importe la température et la viscosité du solvant. Les mesures du coefficient de diffusion de 28 molécules modèles ont permis de tracer une droite représentant les $\text{Log } D_{x,norm}$ en fonction des $\text{Log } M$, bien qu'une déviation ait été observée pour les faibles et grandes masses. La classification de ces composés modèles en trois géométries distinctes a conduit à l'identification de trois droites de $\text{Log } D_{x,norm}$ en fonction de $\text{Log } M$, légèrement différentes. Cela indique que la géométrie constitue un facteur important à prendre en compte pour les petites et grandes masses.

Les trois géométries utilisées pour classer les molécules modèles sont les suivantes : la géométrie en sphère compacte (CS), la géométrie en sphère dissipée et ellipsoïdale (DSE), et la géométrie en disque expansé (ED). En connaissant la géométrie d'un analyte, il est donc possible d'estimer sa masse moléculaire avec précision (généralement dans une marge d'erreur de 5 %), en utilisant une référence telle que le solvant. Cette référence nous fournira le $\text{Log } D_{x,norm}$ de l'analyte, permettant ainsi d'obtenir le $\text{Log } M$ correspondant.

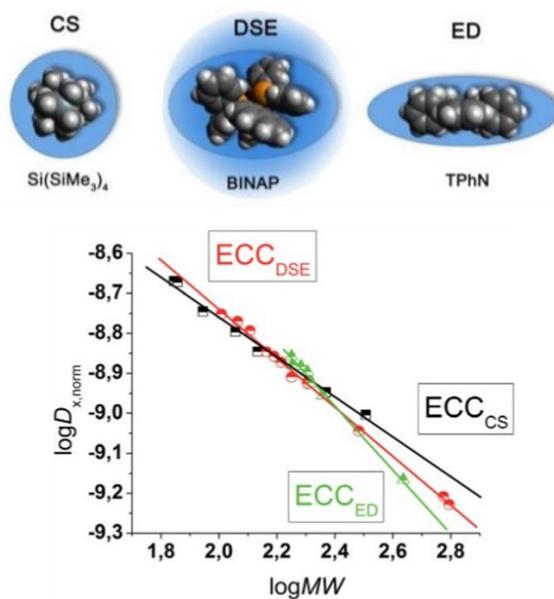


Figure 12. Droites de calibration ($\log D = \log MW$) réalisées en utilisant 28 composés modèles dans le toluène- d_8 .¹³⁶

- Les expériences RMN 2D

Dans le but d'améliorer la résolution et de mieux dissocier l'information spectrale, l'introduction d'une seconde dimension apparaît comme une condition indispensable. Cela permet notamment de corrélérer sur les deux dimensions les informations relatives aux couplages scalaire, qu'ils soient homo ou hétéro-nucléaires, ainsi qu'aux couplages dipolaires ou à l'échange chimique. Ernst a été le pionnier à mettre en place des expériences RMN à deux dimensions¹⁷⁰, en intégrant un temps d'évolution par rapport aux séquences 1D. Ce temps d'évolution supplémentaire est incrémentable, ce qui permet de moduler l'aimantation en fonction de ce dernier. Ainsi, l'aimantation est modulée à l'aide de deux temps différents, le temps d'évolution et le temps d'acquisition, ce qui permet d'effectuer une double transformation de Fourier pour obtenir une carte RMN bidimensionnelle.

Cependant, échantillonner l'aimantation en fonction du temps d'évolution, implique de multiplier le nombre de scans par le nombre de points choisis pour cet échantillonnage. Par conséquent, la durée des expériences RMN 2D est considérablement plus longue que celle des expériences en 1D, pouvant varier de 30 minutes à plusieurs heures.

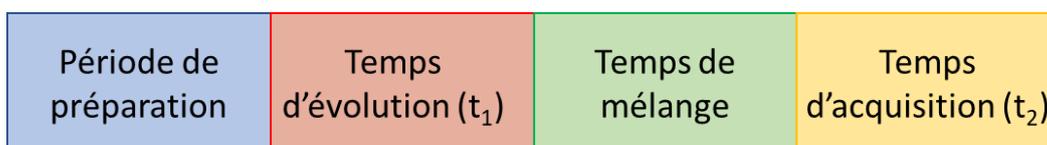


Figure 13. Les différentes périodes d'une expérience RMN 2D classique.

- *L'expérience de couplage scalaire homo-nucléaire : COSY (CORrelated Spectroscopy)*

L'expérience COSY est l'une des méthodes 2D la plus simple à mettre en œuvre. Elle permet de visualiser les couplages scalaires homo-nucléaires¹⁷¹⁻¹⁷³. Les couplages scalaires font référence aux interactions entre deux noyaux ayant un spin nucléaire non nul, interconnectés au travers d'une ou plusieurs liaisons chimiques. Grâce à leur simplicité et à la rapidité d'acquisition, notamment dans le cas du noyau proton, cette expérience est particulièrement prisée pour l'élucidation structurale des composés.

La séquence d'impulsions COSY se compose de deux impulsions à 90° séparées par un délai incrémentable, qui correspond au temps d'évolution. Ce dernier joue un double rôle : il permet à l'aimantation d'évoluer par rapport au déplacement chimique et le couplage scalaire. Dans le cadre de nos études, la séquence d'impulsions COSY avec deux gradients entourant la dernière impulsion radiofréquence pour sélectionner le chemin de cohérence, a été légèrement modifiée en incluant une impulsion de purge au début de la période de préparation pour éliminer l'aimantation transversale résiduelle.

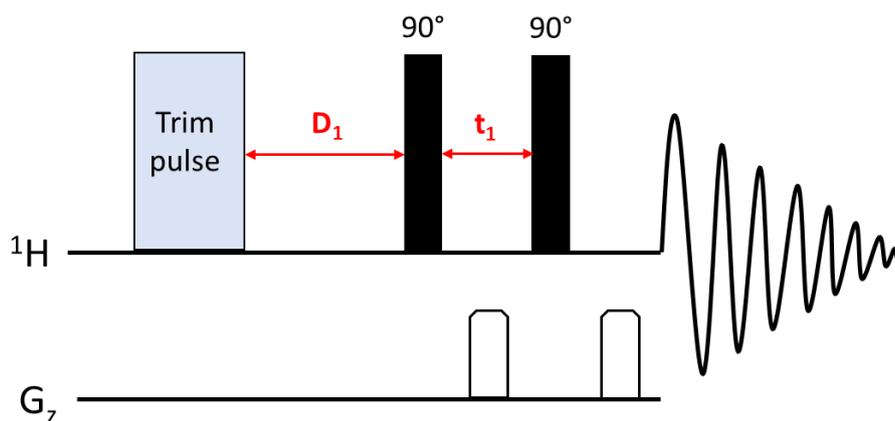


Figure 14. Séquence d'impulsions d'une expérience 2D COSY avec une impulsion de purge au début de la période de préparation.

- *L'expérience de couplage dipolaire homo-nucléaire : NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)*

Contrairement aux couplages scalaires, les couplages dipolaires se produisent entre deux noyaux de spin nucléaire non nul à travers l'espace¹⁷⁴⁻¹⁷⁸. Les expériences NOESY permettent d'obtenir des informations cruciales concernant ces couplages dipolaires homo-nucléaires, apportant à la fois des données structurales clés et des informations sur les états d'agrégation dans le milieu. Les couplages dipolaires peuvent être intramoléculaires ou intermoléculaires.

La mise en place des expériences NOESY est relativement simple. Une première impulsion radiofréquence à 90° aligne l'aimantation dans le plan transversal. Celle-ci évolue ensuite en fonction de l'offset et du couplage scalaire au cours du temps d'évolution. Une seconde impulsion à 90° positionne une partie de cette aimantation à l'état zéro quanta sur l'axe longitudinal, où celle-ci est sélectionnée par le cyclage de phase. Pendant le temps de mélange, généralement équivalent au temps de relaxation longitudinal, l'échange de magnétisation se produit entre les spins couplés dans l'espace par des effets de relaxation ou d'échange chimique. Finalement, l'aimantation sur l'axe longitudinal est ramenée dans le plan transversal par une impulsion à 90° . L'aimantation à état zéro quanta est naturellement éliminée, car ce type d'aimantation se relaxe très rapidement. Cependant, pour des temps de mélange très courts, il est essentiel de mettre en place un filtre zéro quanta afin d'assurer sa suppression totale.

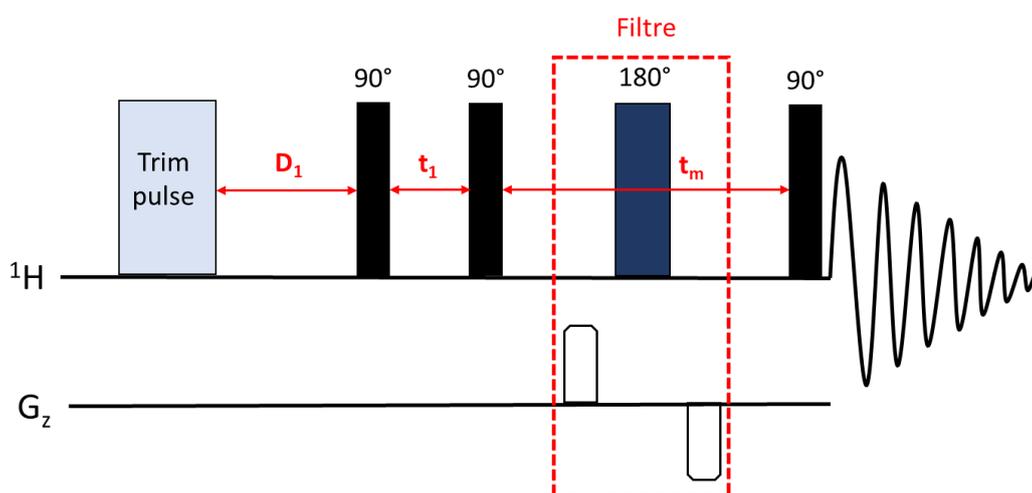


Figure 15. Séquence d'impulsions d'une expérience 2D NOESY, possédant une impulsion de purge au début de la période de préparation et un filtre est implanté pendant le période de mélange pour détruire l'aimantation transversale résiduelle et l'aimantation zéro quanta.

- *L'expérience de couplage scalaire hétéro-nucléaire : HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) avec édition de multiplicité*

Les expériences HSQC sont conçues pour extraire les informations relatives aux couplages scalaires 1J hétéro-nucléaires entre les noyaux du proton et un hétéro-noyaux X, généralement le carbone 13 ou l'azote 15. Elles sont donc essentielles pour l'élucidation structurale des analytes¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Grâce à une gamme spectrale du noyau X plus étendue que celle du proton ($\Delta\delta$ (^{13}C) = 220 ppm, $\Delta\delta$ (^{15}N) = 500 ppm), les cartes RMN 2D $^1\text{H-X}$ HSQC offrent une meilleure résolution que les expériences homo-nucléaires type COSY. Ces expériences s'appuient sur un bloc INEPT, qui permet de transférer l'aimantation d'un noyau sensible, le proton, à un autre noyau moins sensible (carbone 13 ou azote 15) via le couplage scalaire $^1J_{\text{H-X}}$. Ce bloc est répété deux fois pour réaliser l'acquisition sur le noyau le plus sensible, généralement le proton. Dans le cadre d'une expérience $^1\text{H-X}$ HSQC, la première

impulsion à 90° bascule l'aimantation sur le plan transversal. Les impulsions à 180° appliquées au proton et au noyau X, séparées par des délais équivalents à $1/4J$, permettent l'évolution de l'aimantation et un transfert de polarisation via le couplage scalaire $^1J_{H-X}$. Le temps d'évolution est un écho de spin, comprenant une impulsion à 180° sur le proton pour refocaliser l'offset. Un second écho de spin suit avec des impulsions à 180° sur le proton et le noyau X, permettant de refocaliser leurs offsets tout en laissant le couplage évoluer au cours de la période $1/J$. Cela entraîne une édition des corrélations, où les corrélations des CH et CH₃ apparaissent positives et les CH₂ négatives. Le deuxième bloc INEPT, ou rétro-INEPT, à travers deux impulsions à 90° sur les noyaux concernés, redirige l'aimantation vers le proton. Un écho de spin avec des impulsions à 180° sur les deux noyaux, entrecoupées d'un délai de $1/4J$, permet d'éliminer l'effet de pic en dispersion causé par le couplage scalaire, générant ainsi des pics en pure absorption.

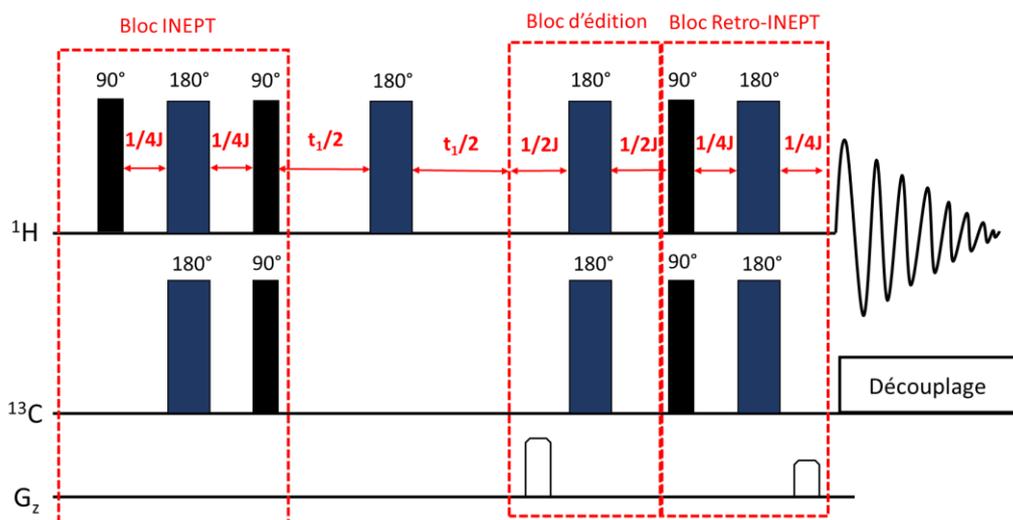


Figure 16. Séquence d'impulsions d'une expérience 2D 1H - ^{13}C -HSQC avec un bloc d'édition avant le bloc rétro-INEPT.

- *L'expérience de couplage scalaire hétéro-nucléaire : HMBC (Heteronuclear Multiple bond Correlation)*

Les expériences HMBC mettent en lumière les couplages scalaires hétéro-nucléaire à longue distance, et viennent compléter les informations fournies par les expériences HMQC et HSQC¹⁸²⁻¹⁸⁵. La séquence d'impulsions de l'expérience HMBC, dérivée de la séquence HMQC, génèrent de l'aimantation zéro et à double quantas au cours de la séquence d'impulsions. La principale différence avec l'expérience HMQC est la présence sur la séquence d'impulsions HMBC d'un filtre pour optimiser la suppression du couplage 1H - ^{13}C à une liaison (1J).

Après la période de préparation (D1), l'aimantation des protons est basculée dans le plan transversal. Cette aimantation évolue selon l'offset protonique et le couplage scalaire hétéronucléaire nJ avec $n = 1, 2$ ou 3 . Après un délai de $1/(2 \cdot ^nJ)$, une impulsion à 90° est ensuite appliquée sur le noyau carbone

^{13}C générant de l'aimantation multi-quantas pour les couplages 1J et cette aimantation est supprimée par un cyclage de phase, formant ainsi un filtre pour les corrélations 1J . Ensuite, un délai Δ tel que $(1/2 \cdot ^1J) + \Delta = 1/2 \cdot nJ$ ($n = 2, 3$) permet l'évolution des couplages hétéronucléaires plus faibles. Un temps d'évolution incrémentale est ensuite implanté avec au milieu une impulsion à 180° sur le proton permettant de refocaliser les offsets. Une troisième impulsion à 90° sur le noyau carbone ^{13}C convertit l'aimantation multi-quantas en une aimantation antiphase détectable sur le proton.

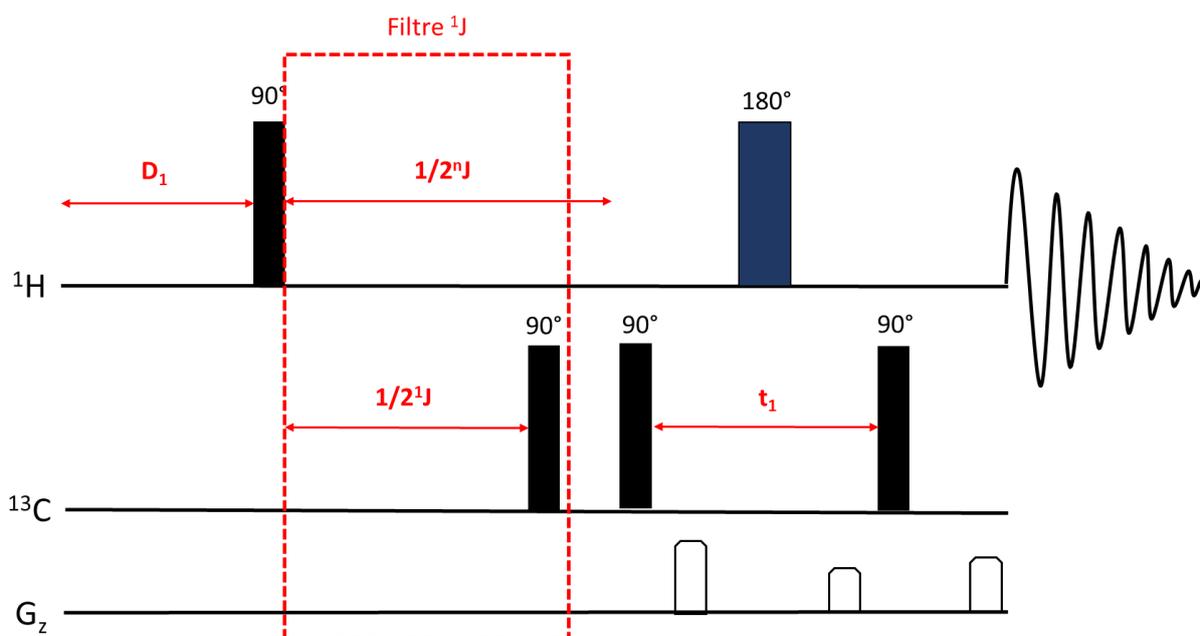


Figure 17. Séquence d'impulsions ^1H - ^{13}C -HMBC.

Les expériences ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC offrent une richesse d'informations et une excellente résolution spectrale. Cependant, leur sensibilité est généralement inférieure à celle des expériences homonucléaires, ce qui allonge les temps d'acquisition, souvent de plusieurs heures à une journée. Néanmoins, ces séquences demeurent essentielles pour l'étude des mécanismes réactionnels sur des milieux complexes, notamment avec l'aide de méthodes d'accélération que nous détaillerons par la suite.

c. Les expériences RMN 2D rapide

L'accélération des expériences RMN 2D constitue une préoccupation majeure pour les spectroscopistes RMN. Les informations accessibles via ces expériences peuvent être indispensables, mais le temps d'acquisition pose souvent un problème, notamment lorsque l'échantillon risque de se dégrader ou lors d'une réaction. Ainsi, il est nécessaire de trouver des moyens d'obtenir ces informations plus rapidement. Les avancées dans ce domaine sont nombreuses, avec des techniques telles que le NUS (Non Uniform Sampling)¹⁸⁶⁻¹⁸⁹, NOAH (NMR by Ordered Acquisition using ^1H

detection)¹⁹⁰⁻¹⁹³, ultra rapide¹⁹⁴⁻¹⁹⁹, ASAP (Acceleration by Sharing Adjacent Polarization)²⁰⁰⁻²⁰³, SOFAST (band Selective Optimized Flip Angle Short Transient)²⁰⁴⁻²⁰⁷, chacune présentant ses propres avantages et inconvénients, adaptées pour répondre à divers besoins d'analyse.

Dans ce qui suit, nous nous concentrerons sur la technique d'accélération mise en œuvre dans le cadre de cette thèse : les expériences ASAP.¹⁹⁹⁻²⁰² Ces expériences reposent sur un processus appelé "fast pulsing", qui permet de réduire considérablement le délai de relaxation, généralement de plusieurs secondes à quelques dizaines de millisecondes. Cette méthode est applicable uniquement aux expériences hétéro-nucléaires. Elle fonctionne en augmentant l'aimantation longitudinale du noyau couplé à l'hétéro-noyau pendant le temps de relaxation, en prélevant l'aimantation des protons voisins qui ne sont pas couplés à l'hétéro-noyau.

Initialement développée pour la RMN du solide, la condition d'Hartmann-Hahn permet un transfert efficace de l'aimantation du proton vers un hétéro-noyau *via* le couplage dipolaire²⁰⁸. En alignant en résonance les deux moments dipolaires des noyaux pendant l'impulsion, on favorise ce transfert. Ce phénomène peut être reproduit plus simplement dans le cadre homo-nucléaire, puisque les conditions restent valides.

Il suffit donc de substituer le délai de relaxation par une impulsion large bande adiabatique pour restaurer l'aimantation longitudinale du proton couplé à l'hétéro-noyau. Pour accroître la sensibilité de l'expérience, une impulsion angulaire optimisée pour un temps de relaxation donné, selon le principe de Ernst peut être utilisée au lieu d'une impulsion à 90°, offrant ainsi une amélioration significative de la sensibilité²⁰⁹.

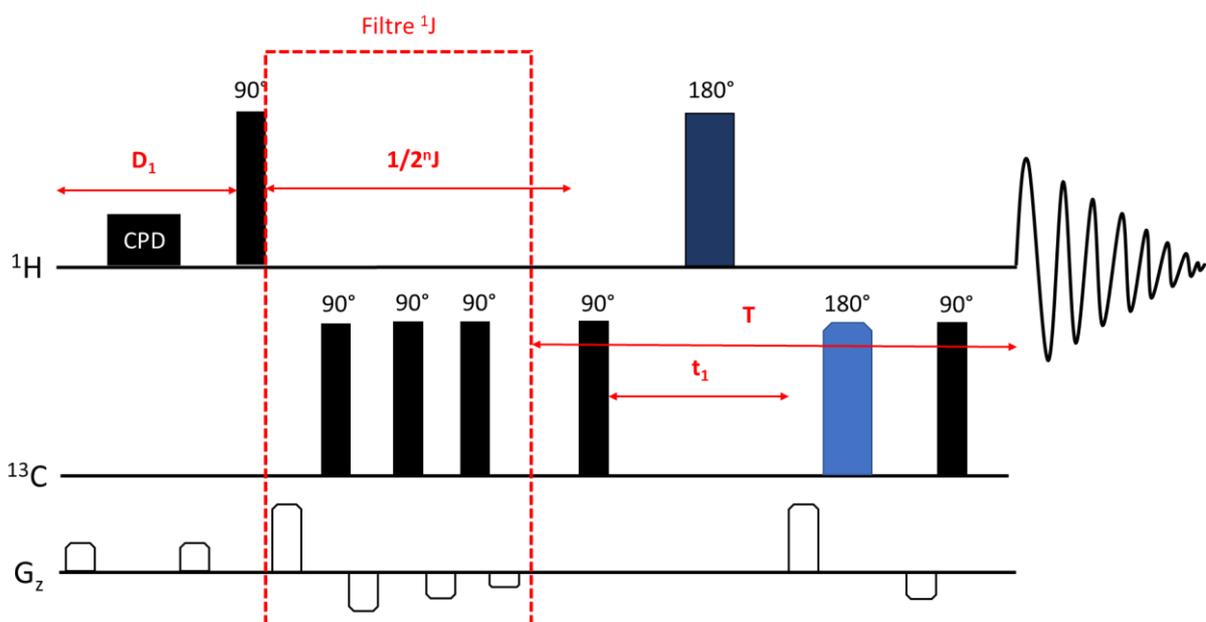


Figure 18. Séquence d'impulsions ^1H - ^{13}C -IMPACT-HMBC.

d. Les expériences RMN CIDNP

La CIDNP (Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization) est un phénomène bien connu des spectroscopistes en RMN depuis les années 1970²¹⁰⁻²¹². Il s'agit de l'observation de polarisation des signaux du spectre, en absorption ou en émission, lorsque le milieu réactionnel implique des radicaux. Cette observation a servi de base à de nombreuses recherches visant à comprendre ce phénomène et à récupérer des informations précieuses sur les radicaux présents dans le milieu. De ces travaux est né le modèle des paires de radicaux, qui explique le phénomène de la CIDNP²¹³. Il est donc essentiel d'examiner ce modèle en détail pour comprendre la CIDNP et, par conséquent, interpréter les spectres CIDNP. Dans ce contexte, nous nous concentrerons uniquement sur les radicaux formés par photochimie, également connue sous le nom de photo-CIDNP.

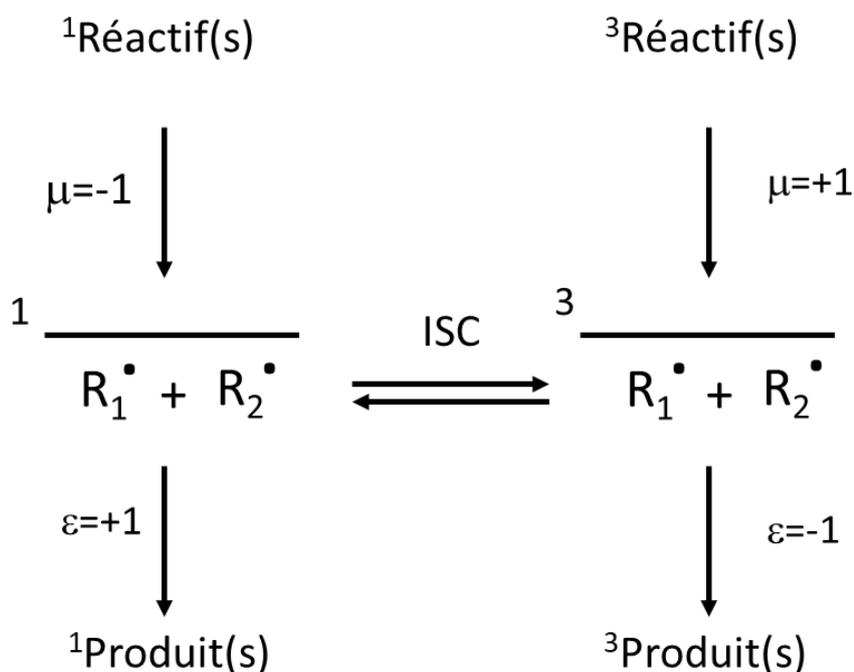


Figure 19. Mécanisme des paires de radicaux et de la conservation de spin.²¹³

Lorsqu'un photon est absorbé, entraînant un transfert électronique, des radicaux sont générés. Ces radicaux nouvellement formés vont s'apparier, et cette paire possède sa propre multiplicité électronique²¹³. Ce couple de radicaux constitue la base de la théorie expliquant la CIDNP. Bien que l'on ait souvent tendance à imaginer les radicaux comme des espèces libres dans le milieu réactionnel, il est plus raisonnable de considérer, au vu des interactions électrostatiques entre eux, qu'ils peuvent rester appariés, au moins durant un laps de temps suffisant pour permettre l'apparition du phénomène de CIDNP.

Une autre considération importante est la multiplicité électronique. Si les réactifs sont à l'état singulet avant la formation des radicaux, la paire de radicaux résultante sera également à l'état singulet, ce qui implique une conservation du spin électronique²¹⁴. De même, si la paire de radicaux se recombine pour former un produit, le spin électronique de ce dernier sera identique à celui de la paire de radicaux²¹⁴.

Pour une paire de radicaux possédant un état de spin électronique donné, cela signifie que le spin électronique peut changer. Ce phénomène est désigné sous le terme de « Crossing InterSystem » (ISC). Dans le cadre d'une paire de radicaux soumis à un champ B_0 , l'ISC est régi par les interactions de Zeeman des électrons célibataires des radicaux et par les couplages hyperfins (entre le noyau et l'électron). Pour simplifier le modèle au maximum, nous considérerons que l'état du spin nucléaire d'un noyau ne subit aucun changement pendant le processus chimique. De plus, nous ne prendrons en compte qu'un seul des trois états d'énergie du spin électronique, à l'état triplet $|T_0\rangle$.

Pour bien comprendre comment un spin nucléaire peut être polarisé grâce aux paires de radicaux, il est fondamental de regarder la possibilité que cette paire de radicaux subisse un ISC en termes de probabilité²¹⁵. À cet effet, nous nous référerons à l'équation qui permet de calculer $p_2(t)$, où p_2 représente la probabilité que la paire de radicaux, complètement à l'état 1, passe à l'état 2 en fonction du temps :

$$p_2(t) = \frac{1}{2} \frac{(2M)^2}{(\Delta E)^2 + (2M)^2} \left[1 - \cos \sqrt{(\Delta E)^2 + (2M)^2} t \right] \quad (4)$$

$$M = \frac{1}{2} \left\{ \Delta g \beta B_0 + \sum_i a_i m_i - \sum_j a_j m_j \right\} \quad (5)$$

Où ΔE est la différence d'énergie entre l'état 1 et 2, et M les interactions de mélange. Ici M est un coefficient qui permet de prendre en compte la différence interactions Zeeman (Δg) entre le radical 1 qui est le radical dont on observe le noyau et le radical 2, le magnéton de Bohr β , le champ magnétique B_0 , et les couplages hyperfins (a et m étant respectivement les couplages hyperfins d'un noyau i pour le radical 1 et j pour le radical 2 et la composante du spin nucléaire selon l'axe longitudinal (α ou β)).

En posant cette équation, nous comprenons que si M est égal à 0, alors la probabilité de passer de l'état 1 à l'état 2 devient nulle. Étant donné que les couplages hyperfins sont négligeables par rapport à la différence des interactions Zeeman, nous pouvons faire l'approximation suivante :

$$M = \frac{1}{2} \{ \Delta g \beta B_0 \} \quad (6)$$

Si la différence des valeurs de g (Δg) est nulle, alors la probabilité de transition de l'état 1 à l'état 2 devient nulle. Il est donc essentiel que les valeurs de g soient distinctes entre les radicaux 1 et 2. De plus, si la différence d'énergie (ΔE) est trop importante, cette probabilité peut également se rapprocher de zéro. La différence d'énergie entre l'état triplet et l'état singulet dépend de la distance entre les deux radicaux ; si cette différence est assez élevée, on ne peut pas considérer p_2 comme non nulle. Cependant, cette différence d'énergie devient négligeable lorsque les radicaux ne sont plus appariés (Figure 20).

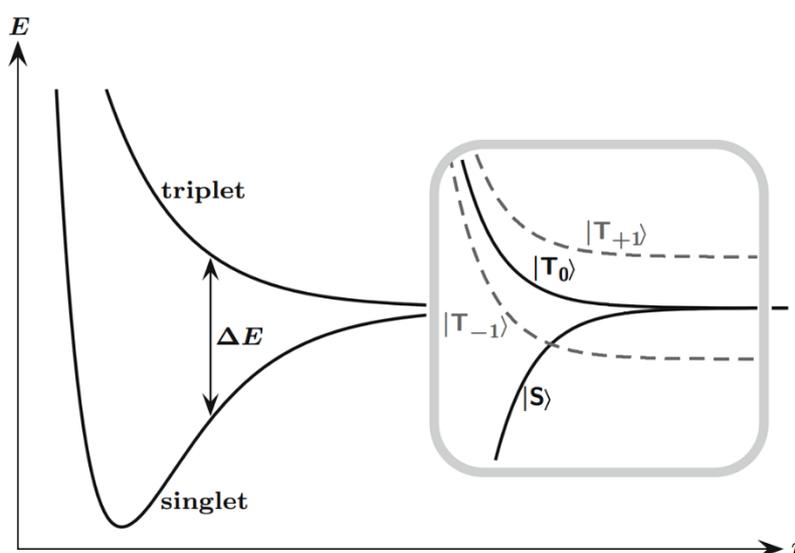


Figure 20. Courbes d'énergie en fonction de la distance entre les deux radicaux pour une paire de radicaux à l'état singulet et triplet. La différence d'énergie entre les deux états est nulle quand les radicaux sont assez éloignés²¹³.

Donc pour qu'une transition ISC se produise, il est nécessaire que les radicaux soient séparés pendant un laps de temps suffisant afin que la transition de l'état 1 à l'état 2 puisse s'effectuer avant que les radicaux ne se réapparients. D'un point de vue vectoriel, les vecteurs des moments magnétiques des spins électroniques des radicaux appariés précessent autour de l'axe du champ magnétique. En revanche, une fois que les radicaux sont « isolés », cette précession dépend de leurs valeurs de g . Ainsi, si Δg est différent de zéro, les moments magnétiques des radicaux 1 et 2 n'auront pas la même vitesse angulaire, ce qui induit la possibilité d'un changement de multiplicité électronique pour la paire de radicaux.

Un autre facteur à prendre en compte est le couplage hyperfin. Ce dernier influe également sur la vitesse angulaire de précession du moment magnétique électronique d'un radical isolé ; bien que ces effets soient souvent négligeables par rapport aux interactions de Zeeman, ils jouent néanmoins un

rôle important dans la polarisation des noyaux. En effet, d'après les équations 4 et 5, ces couplages peuvent augmenter ou diminuer la probabilité de transition ISC en fonction de m_i et m_j .

Par exemple, un état de spin nucléaire donné (α ou β) sera dit rapide s'il augmente la probabilité de transition de passer de l'état 1 à l'état 2. En revanche, l'état de spin opposé sera qualifié de lent, car il réduit la probabilité de cette transition. Bien que la différence de probabilité soit relativement faible, elle est suffisante pour enrichir l'état 1 en spins lents et l'état 2 en spins rapides. On peut ainsi conclure que les spins nucléaires des radicaux ayant un couplage hyperfin nul ne sont pas polarisés.

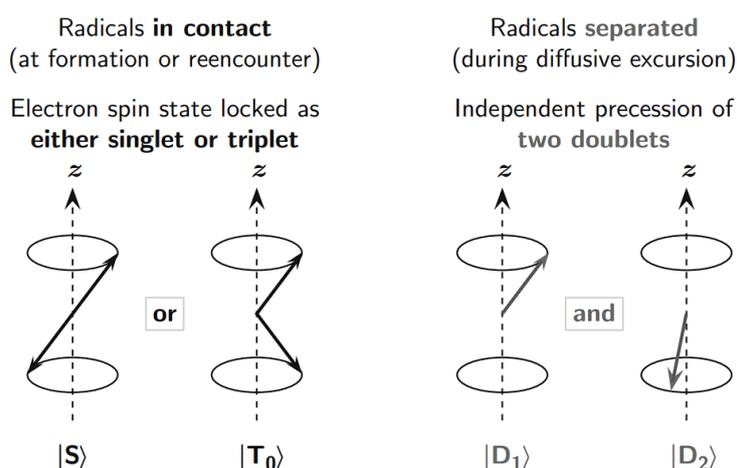


Figure 21. Formalisme vectoriel pour montrer la différence entre les vecteurs des spins électroniques d'une paire de radicaux singulet ou triplet, et la précession dépendant de la constante de Zeeman et le couplage hyperfin des radicaux libres dans le milieu²¹³.

En résumé, en connaissant l'état du spin électronique du réactif, celui du produit, et en étant informé du signe des interactions Zeeman des radicaux intermédiaires ainsi que du signe du couplage hyperfin du noyau observé, il est possible de déterminer si la polarisation est en absorption (enrichie en α) ou en émission (enrichie en β). Cela est clairement établi par l'équation de la loi de Kaptein²¹⁶ :

$$I_k = \mu \times \varepsilon \times \text{signe}(\Delta g) \times \text{signe}(a_k) \quad (7)$$

Où si I_k est égale à +1 la polarisation du noyau k est en absorption et s'il est égale à -1 alors la polarisation est en émission. Les coefficients μ et ε sont respectivement les coefficients appliquer aux entrées et au sorties du système de pair de radicaux (voir figure 19). Δg est la différence de constante de Zeeman du radical 1 et 2 et a_k est le couplage hyperfin du noyau k.

Cette loi est une résultante de l'expression qui permet de calculer la polarisation nette d'un noyau observé k suivante :

$$P_k \propto \frac{a_k}{(\Delta g \beta B_0)^{\frac{1}{2}}} \quad (8)$$

P_k étant la polarisation nette du noyau k , a_k le couplage hyperfin du noyau k , B_0 le champ magnétique appliqué au système, β le magnéton de Bohr et Δg la différence des constantes de Zeeman du radical 1 et 2. Ce calcul de polarisation reste relatif aux spins électroniques du réactif et du produit, qui sont eux pris en compte dans la loi de Kaptein.

Les couplages scalaires ont également des incidences sur la polarisation observée²¹⁶, ce qui peut être compris par la présence de divers états d'énergie pour les spins nucléaires. Par exemple, pour deux spins $\frac{1}{2}$ couplés, il existe quatre états d'énergie : $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$ et $\beta\beta$. Cela conduit à une polarisation en dispersion, un phénomène que l'on désigne sous le nom d'effet multiplet, à distinguer de l'effet net, qui se réfère à la polarisation obtenue sans tenir compte du couplage scalaire (Figure 22). Je n'évoquerai pas davantage l'effet multiplet, car il est très rarement pris en compte dans les expériences actuelles de CIDNP, lesquelles permettent de sélectionner la polarisation due à l'effet net ou à l'effet multiplet.

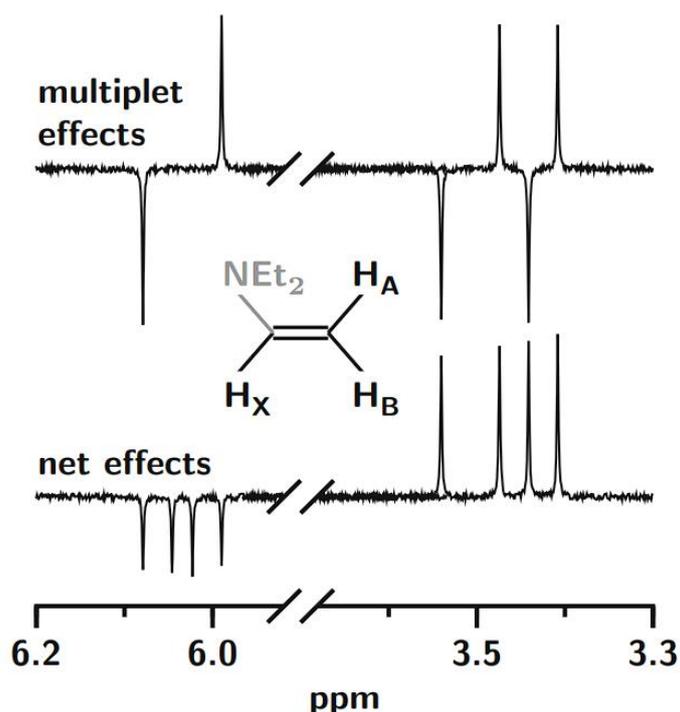


Figure 22. Spectres ^1H photo-CIDNP montrant l'effet multiplet (en haut) et l'effet net (en bas) d'une réaction du xanthone à l'état excité avec la triéthylamine²¹³.

La séquence d'impulsions la plus simple pour observer les effets de polarisation photo-CIDNP²¹⁷ consiste en une présaturation large bande, suivie d'un intervalle de temps pendant lequel l'échantillon est illuminé, et enfin d'une impulsion à 90° pour basculer l'aimantation sur le plan

transversal ²¹⁷. La présaturation permet d'éliminer toute l'aimantation dans la gamme spectrale observée avant que l'illumination ne génère une aimantation due à la CIDNP, détectée grâce à l'impulsion à 90°.

Cette séquence peut être améliorée, notamment pour éviter la résurgence de l'aimantation supprimée durant le temps d'illumination. Cela peut être réalisé en modifiant le temps d'illumination, en le découpant en trois intervalles égaux séparés par deux impulsions à 180°. Ce dispositif permet de réduire l'aimantation ayant relaxée à la fin du temps d'illumination. En couplant cette technique à un schéma d'illumination qui consiste à illuminer durant le premier et le dernier intervalle, et à illuminer durant l'intervalle du milieu pour le scan suivant, on peut soustraire ces deux scans par cyclage de phase, permettant ainsi d'éliminer davantage l'aimantation non désirée.

Il est également possible de sélectionner simplement la polarisation due à l'effet net ainsi que celle due à l'effet multiplet en modifiant l'angle de l'impulsion d'excitation. En additionnant un scan avec une impulsion à 45° et un autre scan avec une impulsion à 135°, on sélectionne uniquement l'aimantation due à l'effet net, alors qu'en soustrayant les deux scans, on sélectionne l'aimantation due à l'effet multiplet.

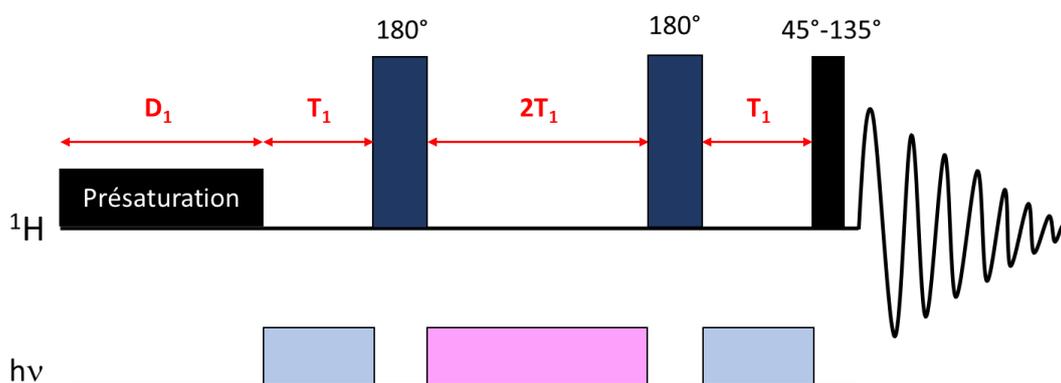


Figure 23. Séquence d'impulsions ¹H photo-CIDNP, incluant une présaturation durant le période de préparation. Les périodes d'illumination pour les scans impairs et pairs sont respectivement indiquées en bleu et en violet .

Chapitre 2

Couplage de la RMN et de l'illumination *in situ* et *ex situ* :
Etude mécanistique de la photodégradation de la
N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine

I- Contexte de l'étude.

Les réactions de cycloaddition (3+2) sont effectivement des transformations chimiques fascinantes qui permettent la formation de cycles et sont souvent utilisées en chimie organique pour la synthèse de structures complexes. Ces réactions impliquent généralement la combinaison de trois atomes d'un substrat et de deux atomes d'un autre substrat, conduisant à la formation d'un cycle à cinq membres.

Depuis les années 60, ces réactions ont été largement étudiées, et leur compréhension a évolué avec le temps^{40,43,44}. L'intérêt croissant pour les réactions (3+2) photo-induites a ouvert de nouvelles voies de recherche et d'applications. En effet, en utilisant la lumière comme source d'énergie, ces cycloadditions peuvent être réalisées à des conditions douces, souvent avec une sélectivité améliorée et une réduction des sous-produits indésirables.

Les applications modernes des réactions (3+2) photo-induites incluent la synthèse de molécules biologiquement actives, de matériaux fonctionnels et de produits pharmaceutiques, entre autres.²¹⁸⁻²²¹ La compréhension des mécanismes sous-jacents, ainsi que l'optimisation des conditions expérimentales, permettent d'explorer de nouvelles voies de synthèse et d'élargir l'éventail des molécules accessibles *via* ces méthodes.

En somme, les réactions de cycloaddition (3+2), et en particulier celles qui sont photo-induites, représentent un domaine d'étude dynamique et en pleine expansion, promettant des avancées significatives en synthèse organique et en science des matériaux.

Le N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine est un éther d'hémiacétal très utilisé dans ce type de réaction parce qu'il permet de générer, par catalyse acide, un 1,3-dipôle, qui constitue l'espèce réactive dans les réactions de cycloaddition (3+2)^{222,223}. Plus récemment, il a également été utilisé en combinaison avec des photocatalyseurs tels que la rose bengale (voir structure schéma 18) ou l'eosin Y pour la génération du 1,3-dipôle²²⁴.

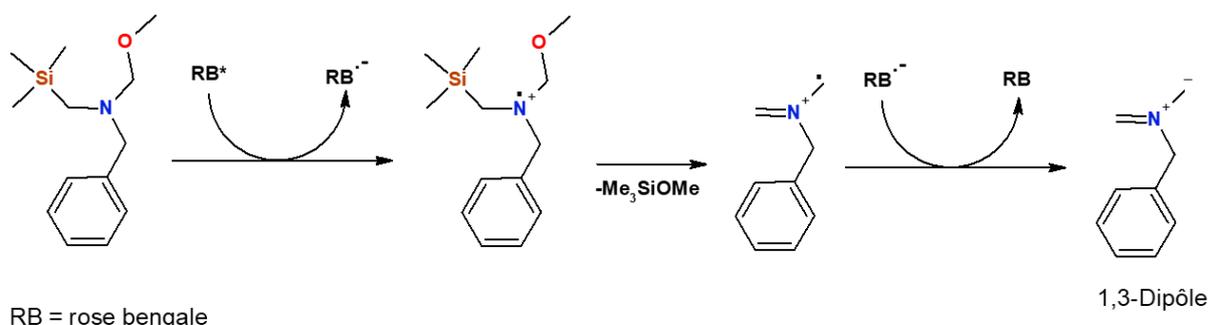


Schéma 15

Dans le cadre de ce travail de thèse nous nous proposons de nous intéresser au mécanisme d'une cycloaddition désaromatisante (3+2) du 1,3-dinitrobenzène (Schéma 16)^{225,66}. En effet, les résultats de la réaction réalisée par photocatalyse par le groupe du Pr. Thierry Lequeux, ont permis d'observer un produit **2**. Deux mécanismes ont alors été postulés avec une première voie mettant en jeu l'espèce zwitterionique et un second processus pouvant impliquer une espèce réactive de type radical-cation et conduisant à la formation de la pyrrolidine radical-cationique.

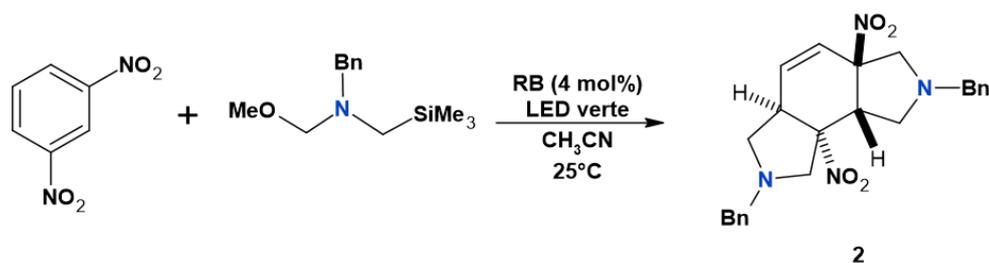


Schéma 16

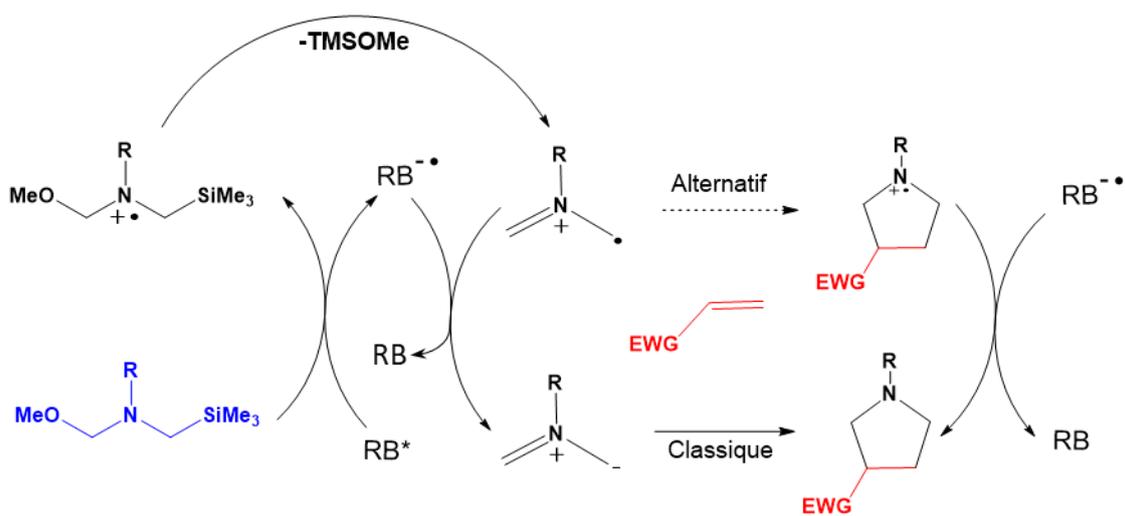


Schéma 17

Des études synthétiques et électrochimiques pour explorer le mécanisme alternatif ont été réalisées dans le cadre de la thèse de l'Université de Rouen Normandie du Dr Youssou Faye, soutenue en 2023. Parallèlement à ces travaux, nous avons souhaité adopter une méthodologie fondée sur le couplage de l'illumination *in situ* et *ex situ* avec la RMN 1D et 2D, et de la RMN photo-CIDNP, afin d'identifier expérimentalement les espèces intermédiaires issues de la dégradation de l'éther de l'hémiaminal et de valider ou réfuter les processus traditionnellement proposés. De même, l'identification et la quantification de toutes les espèces intermédiaires devaient permettre une rationalisation de l'utilisation de l'éther d'hémiaminal dans ces réactions.

signaux de ces impuretés, déjà présente en absence d'illumination, ce qui vient confirmer l'hypothèse que ces impuretés proviennent d'une dégradation du réactif utilisé. Cette observation met en évidence l'importance des conditions de stockage dans le maintien de la pureté de la solution d'hémiaminal.

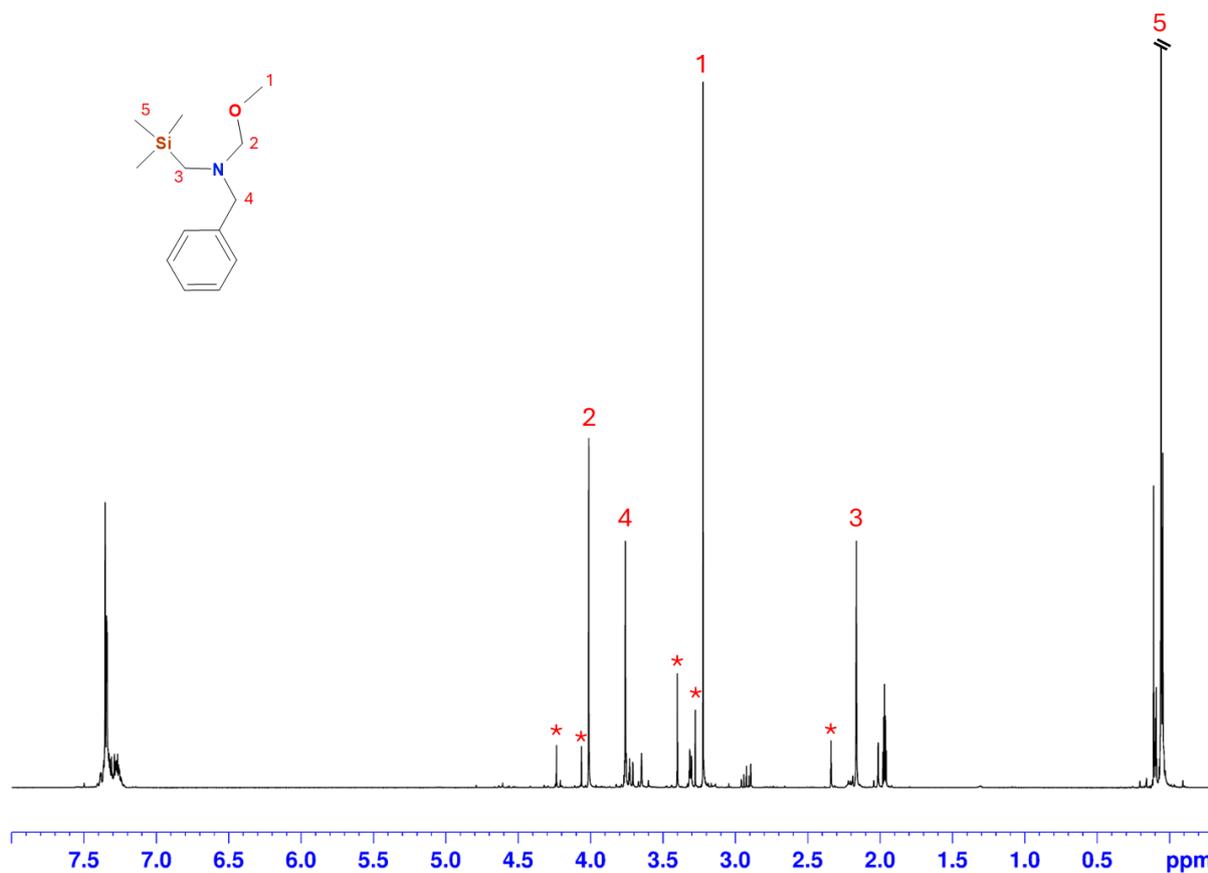


Figure 24. Spectre 1D ^1H avant illumination du milieu réactionnel avec 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, à 293 K et à 400 MHz. (*= signaux d'impuretés)

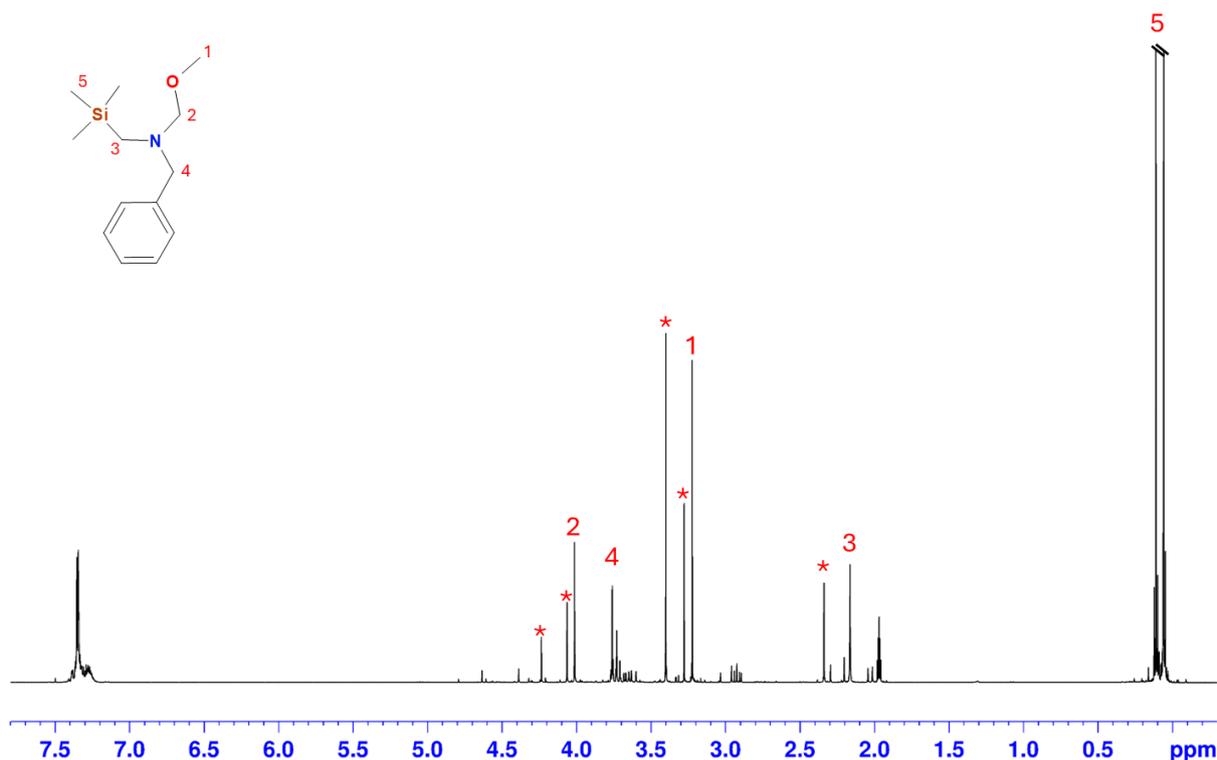


Figure 25. Spectre 1D ^1H après 20 minutes sous illumination à $\lambda = 520$ nm du milieu réactionnel avec 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, à 293 K et à 400 MHz. (*= signaux d'impuretés)

Un suivi cinétique de la conversion de l'éther d'hémiacétal a été effectué sur une solution contenant 0,2 M d'éther d'hémiacétal dissous dans l'acétonitrile avec 4% M de rose bengale et soumis à une illumination *in situ* à $\lambda = 520$ nm. L'analyse des courbes représentant les intégrations des signaux en fonction du temps révèle une conversion totale de l'éther d'hémiacétal après 1 heure (Figure 26). Cela démontre l'efficacité de la rose bengale en tant que photosensibilisateur, qui oxyde l'éther d'hémiacétal lorsqu'elle est à l'état excité. Les évolutions des courbes cinétiques de certains signaux sur le spectre mettent en évidence, pour plusieurs résonances, une augmentation suivie d'une diminution de l'intégrale du signal, soulignant ainsi la présence d'intermédiaires réactionnels (Figure 27, gauche). Par ailleurs, d'autres signaux ont montré une augmentation continue de l'intégral en fonction du temps, caractérisant clairement les produits issus de la réaction de dégradation de l'éther d'hémiacétal (Figure 27, droite).

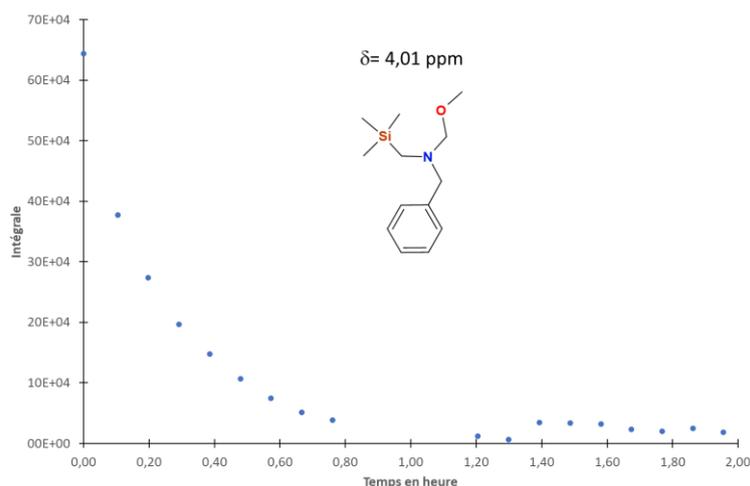


Figure 26. Courbe cinétique de la conversion de l'éther d'hémiacétal sous une illumination à $\lambda = 520\text{nm}$ pour un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, à 293 K et à 400 MHz.

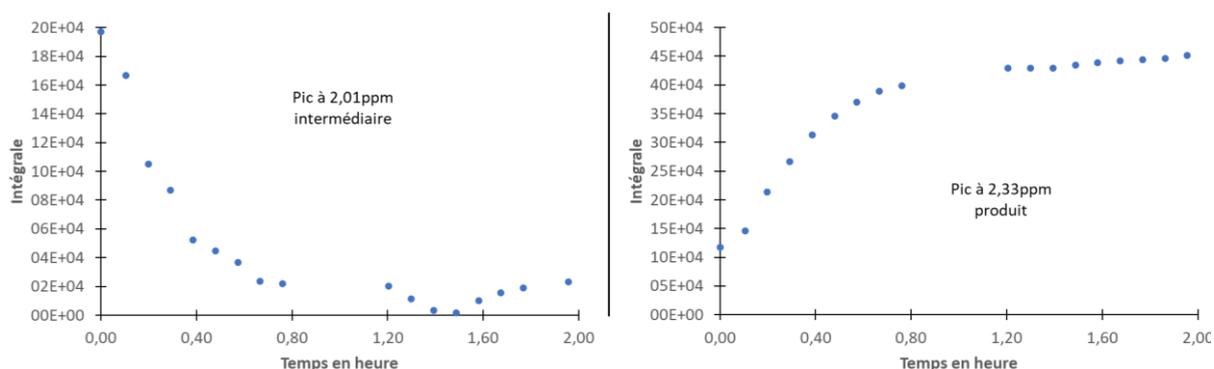
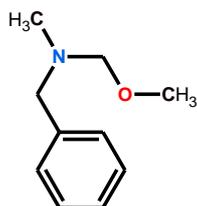


Figure 27. Exemples de courbes cinétiques d'un intermédiaire (pic à 2,01 ppm, gauche) et d'un produit (pic à 2,33 ppm, droite), pour un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile sous une illumination à $\lambda = 520\text{ nm}$, à 293 K et à 400 MHz.

Cependant, ce premier inventaire des résonances sur le spectre 1D ^1H , mettant en évidence des comportements d'intermédiaires ou de produits, s'avère insuffisant pour une interprétation précise des mécanismes de dégradation de l'éther de l'hémiacétal. En effet, la solution étudiée s'avère être un mélange complexe de composés produisant de nombreux recouvrements sur le spectre RMN proton. Les résonances observées étant toutes des singulets, le recours à des expériences RMN 2D ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC, a été nécessaire pour attribuer les résonances à une molécule en particulier. Les attributions des structures chimiques supposées ont été confirmées par l'intégration des signaux sur le spectre RMN proton et par les mesures de diffusion. En effet, l'expérience ^1H DOSY permet de séparer les spectres des différentes molécules du mélange le long de l'axe de la diffusion de la carte DOSY et de montrer que toutes les résonances attribuées à une molécule sont alignées sur le même axe de diffusion. Par ailleurs, en utilisant la méthode de la calibration externe il a été possible d'estimer les masses molaires des composés, informations précieuses qui ont permis de valider les structures proposées.

En annexe 1, nous avons présenté comme exemple, la démarche et les spectres RMN 1D et 2D qui ont permis l'élucidation structurale du composé **E** dont la structure chimique est représentée ci-dessous :



En appliquant la même stratégie analytique, nous avons mis en évidence les structures des intermédiaires ainsi que celles des produits **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **G**, **H**, **I**, **J**, **K**. Les représentations chimiques de ces structures sont illustrées dans la figure 28, tandis que les tableaux de déplacements chimiques correspondants sont détaillés en annexe 1.

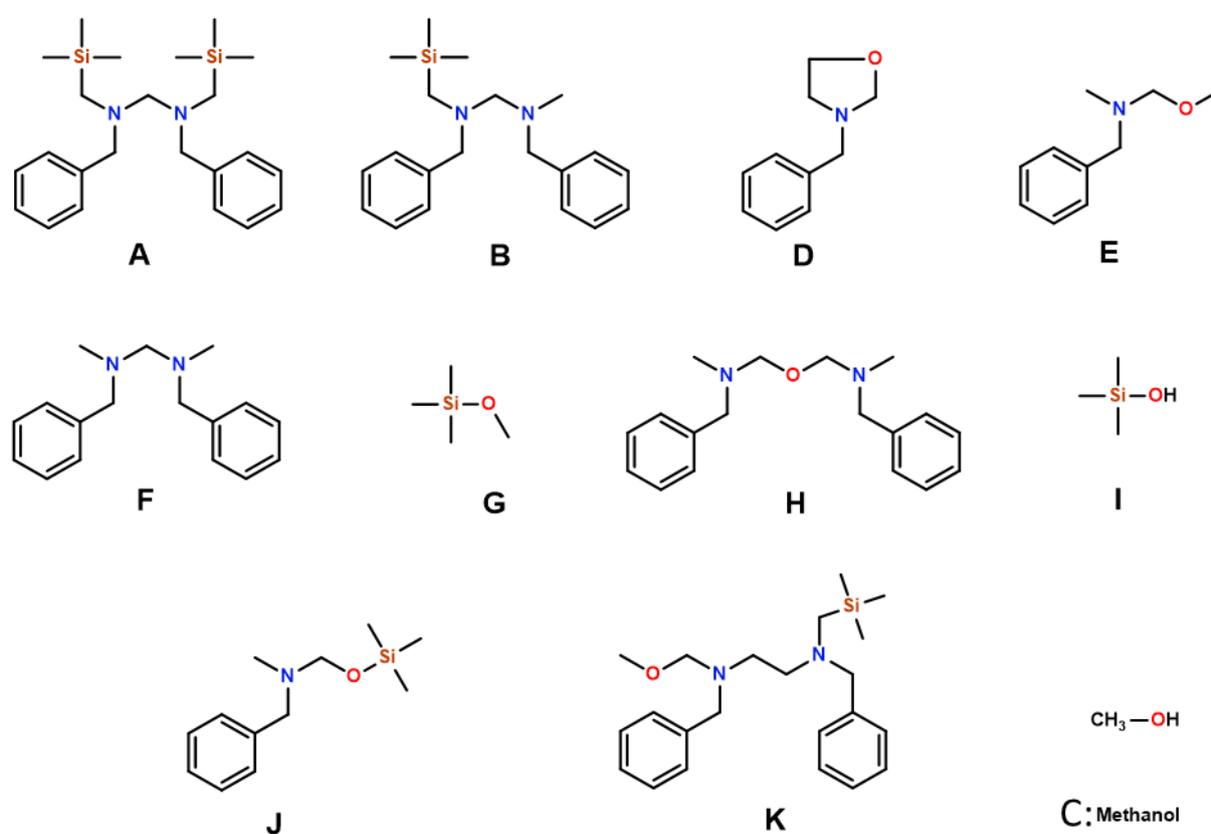


Figure 28. Structures chimiques des composés **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F**, **G**, **H**, **I**, **J**, **K**.

Les différentes analyses par RMN menées sur la réaction de dégradation de l'éther d'hémiaminal n'ont pas permis de mettre en évidence la présence de l'espèce zwitterionique supposée se former à la suite de l'oxydation de cet éther. De plus, une fois cette espèce zwitterionique générée, nous aurions pu nous attendre à la formation de dimères, tels que le 1,2-di(N-méthyl-benzylamine)éthane ou d'autres

composés similaires (Schéma 19). Pourtant, l'analyse des spectres RMN n'a révélé aucune trace de ces espèces chimiques.

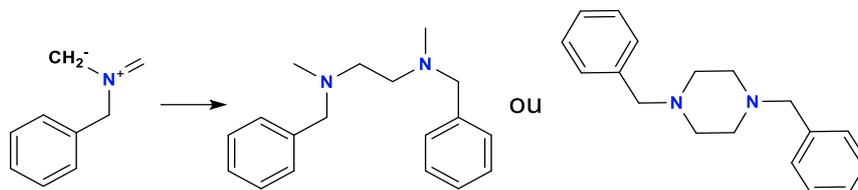


Schéma 19

Pour déterminer si la dégradation de l'éther d'hémiacétal est photo-induite, nous avons réalisé une étude cinétique sur une solution à 0,2 M d'éther d'hémiacétal et 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile et sans exposition à la lumière (Figure 29). Les résultats de cette étude montrent une conversion de l'éther d'hémiacétal, avec la formation des mêmes intermédiaires et produits que ceux identifiés sous illumination (Figure 30). Cependant, il est important de souligner que la réaction de dégradation est nettement ralentie par rapport à celle observée sous illumination, de 1 heure pour avoir une conversion totale (Figure 26) elle passe à 5 heures pour avoir environ 40 % de conversion (Figure 29, gauche).

Pour compléter nos résultats, nous avons conduit une seconde étude cinétique sans rose bengale et sans illumination, qui a révélé une très légère dégradation de l'éther d'hémiacétal après 5 heures de réaction (Figure 29, droite).

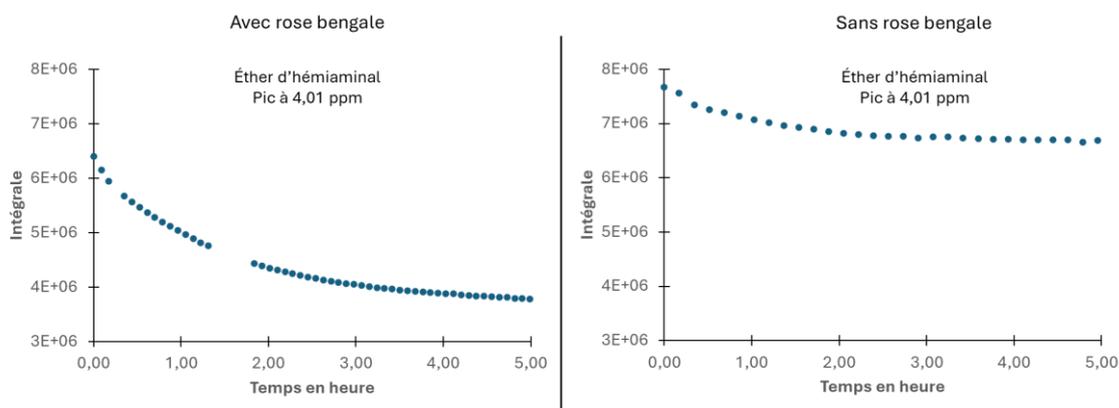


Figure 29. Courbes cinétiques de la dégradation de l'éther d'hémiacétal sans illumination, en absence de rose bengale (droite) et avec 4% M de rose bengale (gauche). Cinétique réalisée sur un milieu réactionnel avec 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine dans l'acétonitrile, à 293 K et à 400 MHz.

L'ensemble de ces observations indique que la rose bengale, même dans son état fondamental, influence la dégradation de l'éther d'hémiacétal. Il est plausible que la rose bengale joue un rôle dans une réaction de catalyse acide en présence d'eau dans le milieu, contribuant ainsi à la dégradation de l'éther d'hémiacétal, même en l'absence de lumière. La légère hygroscopie de l'éther d'hémiacétal

pourrait être à l'origine de l'apport d'eau dans le milieu et expliquer sa dégradation avant le début de la réaction.

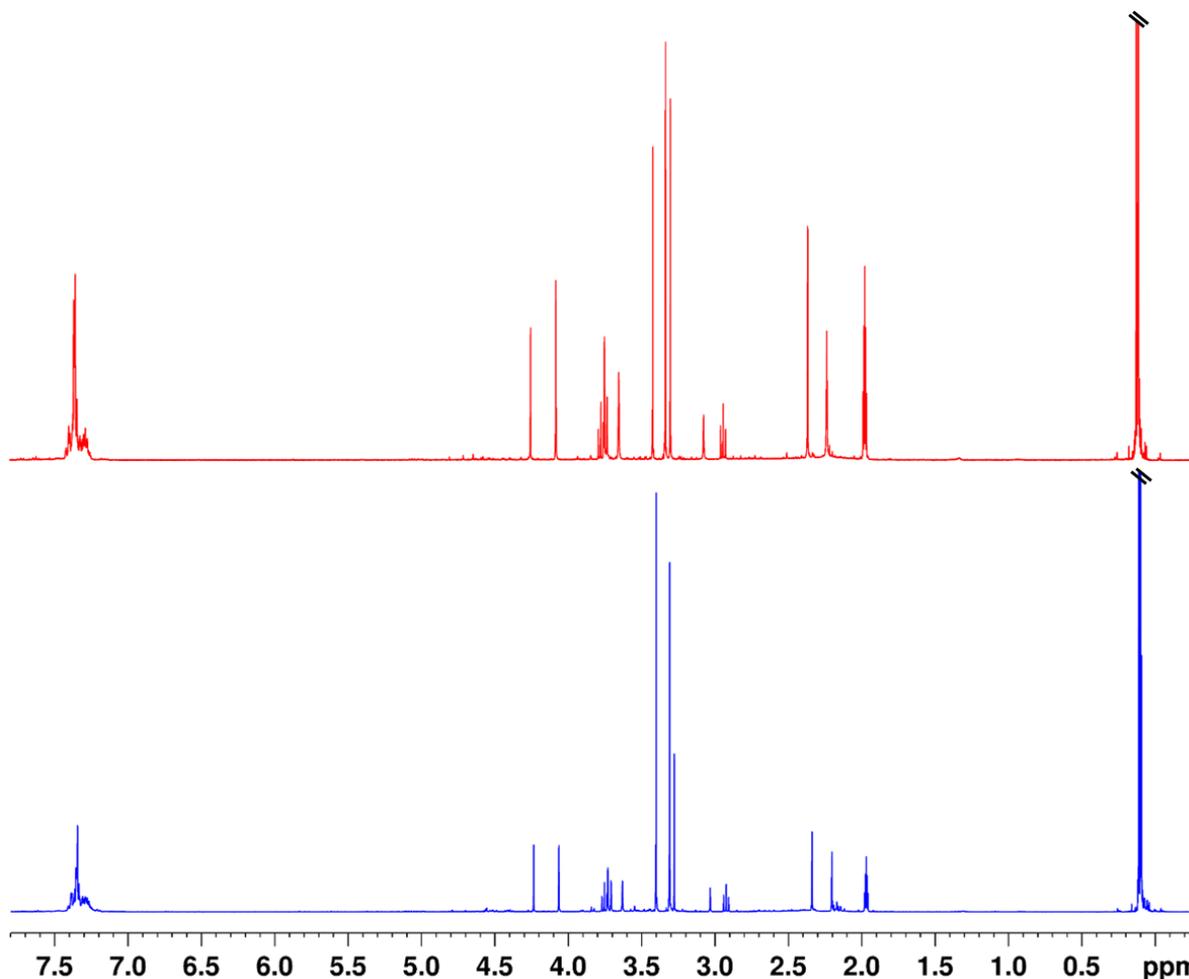


Figure 30. Spectres 1D ^1H , obtenus sous illumination à $\lambda = 520 \text{ nm}$ (rouge) et sans illumination (bleu), du milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M dans l'acétonitrile après conversion totale du réactif, à 293 K et à 400 MHz.

Une expérience 2D ^1H - ^1H NOESY a été acquise sur un milieu réactionnel à 0,2 M d'éther d'hémiacétal avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, après 3 heures de réaction. La carte 2D ^1H - ^1H NOESY obtenue (Figure 31) montre la présence de corrélations en NOE négatif entre les signaux des protons de la molécule **E** résonnant à 2,33 ppm, 3,73 ppm et 4,06 ppm et de la molécule **F** à 2,21 ppm, 3,03 ppm et 3,63 ppm. Ces corrélations sont caractéristiques d'un échange chimique entre ces deux molécules. De même, nous avons observé des corrélations en NOE négatif caractéristiques d'un échange chimique entre le signal de la molécule **F** à 2,21 ppm, une résonance non identifiée à 2,30 ppm et le signal du méthanol à 3,31 ppm. Ces corrélations d'échanges peuvent s'expliquer par la réaction de la molécule **E** avec l'eau présente dans le milieu pour former la N-méthyl-N-benzylamine, du méthanol et du formol (Schéma 20). La N-méthyl-N-benzylamine formée, probablement la molécule à l'origine de la résonance à 2,3 ppm, vient ensuite réagir avec la molécule **E** pour former la molécule **F** (Figure 31). Les corrélations d'échanges observées entre les signaux des molécules **E**, **F** et

la N-méthyl- N-benzylamine indiquent clairement que nous sommes en présence de transformations réversibles.

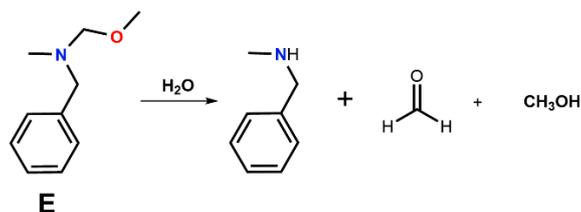


Schéma 20

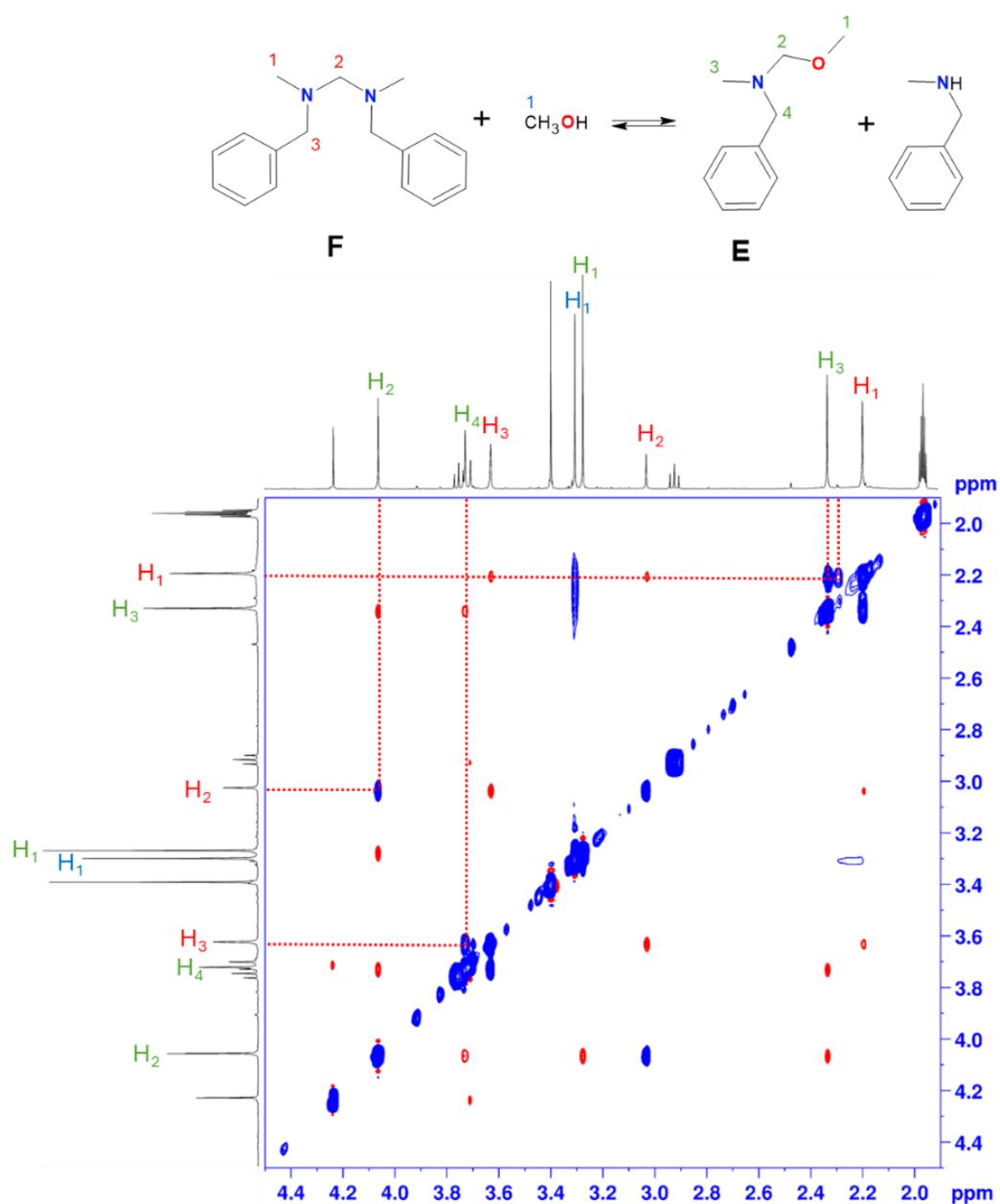


Figure 31. Carte 2D ¹H-¹H NOESY, d'un milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, réalisée après 3 h de réaction, à 293 K et à 400 MHz.

2- Dégradation de l'éther de l'hémiaminal sous illumination *ex situ* à $\lambda = 520\text{nm}$.

Il est manifeste que les conditions expérimentales de la synthèse en mode batch diffèrent considérablement de celles utilisées dans les tubes RMN. Ceci est principalement dû à l'absence d'agitation, à la puissance d'illumination réduite et à l'impossibilité d'étudier des réactions générant d'importantes quantités de gaz. Dans ce contexte, il nous a paru important de reprendre l'étude de la dégradation photo-induite de l'éther d'hémiaminal, par RMN mais dans des conditions expérimentales proches de celles de la synthèse. Pour ce faire, nous avons utilisé le système de flux continu décrit dans le chapitre précédent, associé à un bandeau de LEDs servant de source d'illumination. Ce bandeau de LEDs entoure le ballon contenant la solution sous agitation, tandis qu'une tubulure connectée à une pompe HPLC permet le transfert continu du mélange réactionnel vers le tube RMN dans l'aimant (Figure 6).

Motivés par des considérations économiques liées à l'utilisation de solvant deutéré, nous avons mené la réaction dans un mélange d'acétonitrile deutéré et non deutéré, avec des proportions de MeCN/MeCN- d_3 (2:1, v/v). Cependant, la présence de solvant non deutéré a induit un signal de solvant trop intense, masquant les signaux des analytes et compliquant ainsi l'interprétation des spectres, entraînant une perte d'information. Pour remédier à ce problème, nous avons dû recourir à la technique WET (Water suppression Enhanced through T1 effects), une méthode très efficace pour supprimer les signaux intenses comme ceux du solvant (Figure 32).

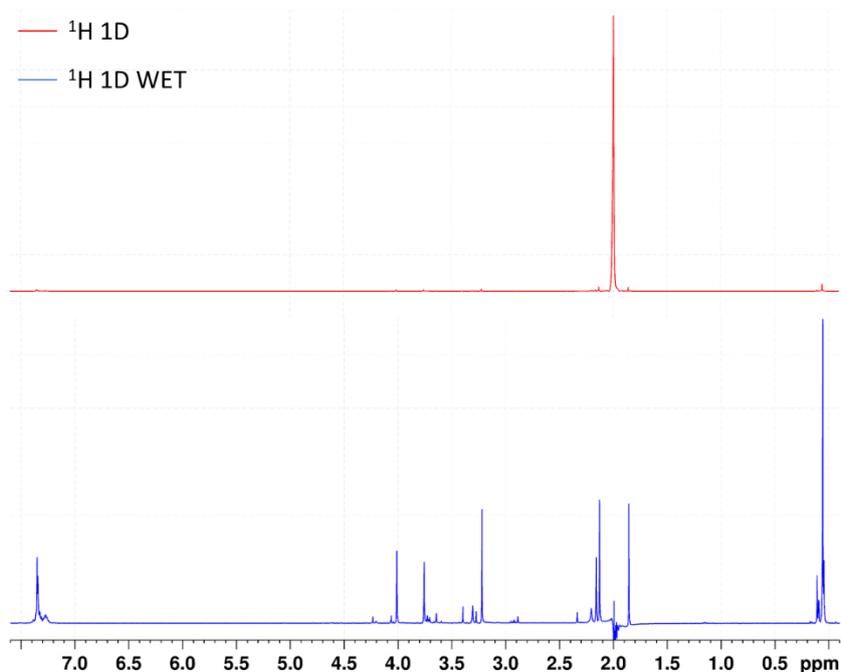


Figure 32. Spectres 1D ^1H WET (bleu) et 1D ^1H (rouge), pour un milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, à 293 K et à 500 MHz.

Il est essentiel de souligner que le choix du débit est crucial lors de la réalisation d'analyses RMN avec un système à flux continu, car il influence directement la qualité des spectres obtenus. Dans notre étude, nous avons adopté un débit de 2 ml/min, permettant d'atteindre un temps mort de seulement 30 secondes. Ce délai reste faible par rapport à la cinétique de la réaction, et permet d'acquérir des spectres présentant des signaux fins et bien résolus. Cela a considérablement facilité l'identification des signaux des intermédiaires et des produits de la réaction.

Enfin, il convient de souligner que l'isolation thermique des tubulures a joué un rôle essentiel. Cette isolation a non seulement permis de maintenir une régulation de la température au sein des tubulures, mais également de protéger le milieu réactionnel de l'exposition à la lumière ambiante pendant son temps de séjour dans les tubulures.

L'analyse des cinétiques réalisées à partir des expériences RMN 1D ^1H WET montre qu'il n'y a pas de changement notable quant aux produits formés (Figure 33). Néanmoins, l'illumination *ex situ* a significativement augmenté la vitesse de la réaction par rapport à celle observée sous illumination *in situ* (Figure 34). En effet, l'hémi-aminal est totalement converti après seulement 30 minutes de réaction.

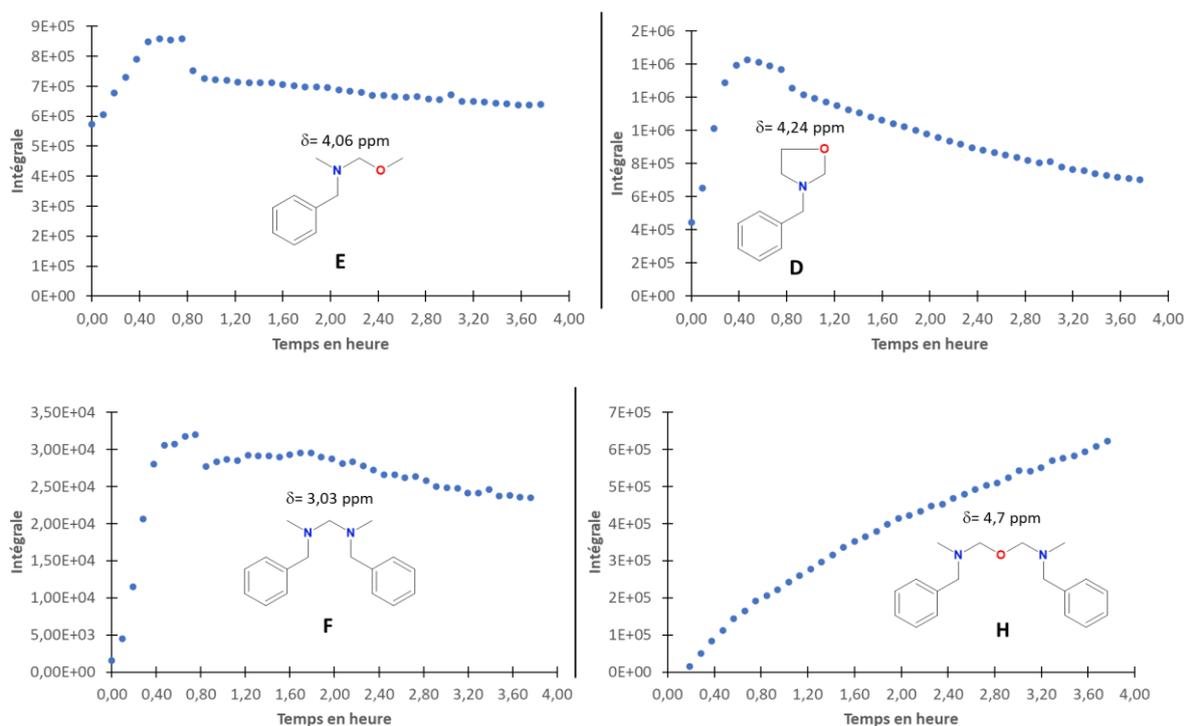


Figure 33. Courbes cinétiques des molécules D, E, F et H obtenues pour un milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine et 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile sous une illumination à $\lambda = 520$ nm, à 293 K et à 500 MHz.

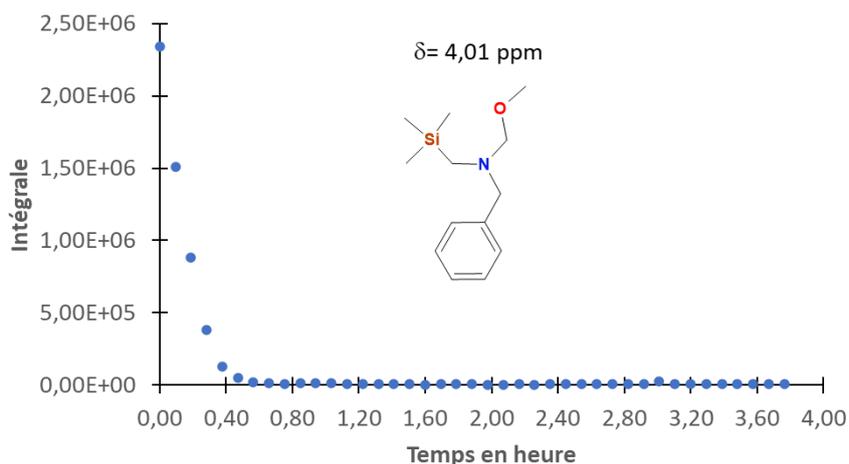


Figure 34. Courbe cinétique de la dégradation de l'éther d'hémi-aminal obtenue pour un milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine et 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile sous une illumination à $\lambda = 520$ nm, à 293 K et à 500 MHz.

Cette accélération de la réaction peut être attribuée à l'augmentation de la puissance d'illumination, qui intensifie considérablement le rapport de photons incidents par mole de rose bengale. Cette cinétique de conversion rapide a également permis de suivre le déroulement de la réaction jusqu'à son terme, éclaircissant ainsi les mécanismes responsables de la production des intermédiaires et des produits. En effet, nos observations montrent que les composés **D** et **E** ne sont pas des produits de dégradation de l'éther de l'hémi-aminal, mais plutôt des intermédiaires. Les concentrations de ces composés augmentent avec la conversion de l'éther de l'hémi-aminal, atteignent un maximum lorsque ce dernier est totalement consommé, puis diminuent dans le temps, indiquant que la réaction se poursuit même après l'épuisement complet de l'éther d'hémi-aminal. Ce comportement suggère que les composés **D** et **E** sont très probablement générés via l'oxydation de l'éther de l'hémi-aminal.

En ce qui concerne le composé **F**, sa formation se poursuit même après la consommation totale du réactif, avant de voir sa concentration diminuer, ce qui indique que le composé **F** est probablement généré à partir des intermédiaires réactionnels issus de l'oxydation de l'éther d'hémi-aminal. Quant au composé **H**, il est évident que sa cinétique correspond à celle d'un produit, et sa formation débute non pas dès le début de la réaction, mais après un certain délai, pour se poursuivre bien après la conversion totale du réactif. Cela indique clairement que le composé **H** n'est pas directement issu de l'oxydation de l'éther d'hémi-aminal, mais plutôt par recombinaison des intermédiaires réactionnels présents dans le milieu. Un phénomène inhabituel est observé sur les cinétiques des molécules **D**, **E** et **F** où l'on peut constater une discontinuité sur l'évolution de l'intégration en fonction du temps de la réaction après la consommation totale du réactif. L'une des explications possibles réside dans la présence de radicaux générés au cours de la photocatalyse. Ces radicaux peuvent en effet polariser les protons des espèces présentes dans le milieu réactionnel et induire une modification de l'intégration des signaux. La

validation de cette hypothèse nécessite l'utilisation de l'expérience ^1H photo-CIDNP pour confirmer la formation de radicaux dans le milieu au cours du processus photocatalytique.

Les informations tirées des suivis cinétiques utilisant l'illumination *ex situ* montrent l'importance que peut avoir ce type de suivi en complément de l'illumination *in situ*. La méthodologie s'avère extrêmement efficace pour recueillir des informations mécanistiques dans les conditions les plus proches de celles de la synthèse.

3- Dégradation photo-induite de l'éther de l'hémiaminal : mise en évidence de la voie radicalaire.

Dans le cadre des travaux menés par le groupe du professeur Thierry Lequeux, sur la réaction de cycloaddition désaromatisante (3+2) contrôlées, à partir de dérivés aromatiques appauvris diversement substitués, deux mécanismes sont postulés pour le déroulement de la réaction conduisant à la formation d'un monocycloadduit (Schéma 16). Le premier mécanisme fait intervenir une espèce zwitterionique, tandis que le second implique potentiellement une espèce réactive de type radical-cation, menant à la formation d'une pyrrolidine radical-cationique. Afin de valider ou réfuter ces mécanismes hypothétiques, nous avons mené des expériences ^1H photo-CIDNP. Ces expériences sont capables d'identifier un mécanisme radicalaire d'un mécanisme ionique en détectant la polarisation, résultant de la présence de paires de radicaux dans le milieu réactionnel.

Les expériences ^1H photo-CIDNP ont été réalisées sur un échantillon à 0,2 M d'éther d'hémiaminal contenant 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile, sous une illumination à $\lambda = 520$ nm. Le premier constat est l'indéniable transfert de polarisation observé sur le spectre ^1H photo-CIDNP (Figure 35), ce qui démontre que le mécanisme photo-induit de la réaction de dégradation est radicalaire. Cela vient confirmer les hypothèses formulées concernant la possible polarisation des molécules **D**, **E** et **F** lors du suivi cinétique *ex situ* (Figure 33).

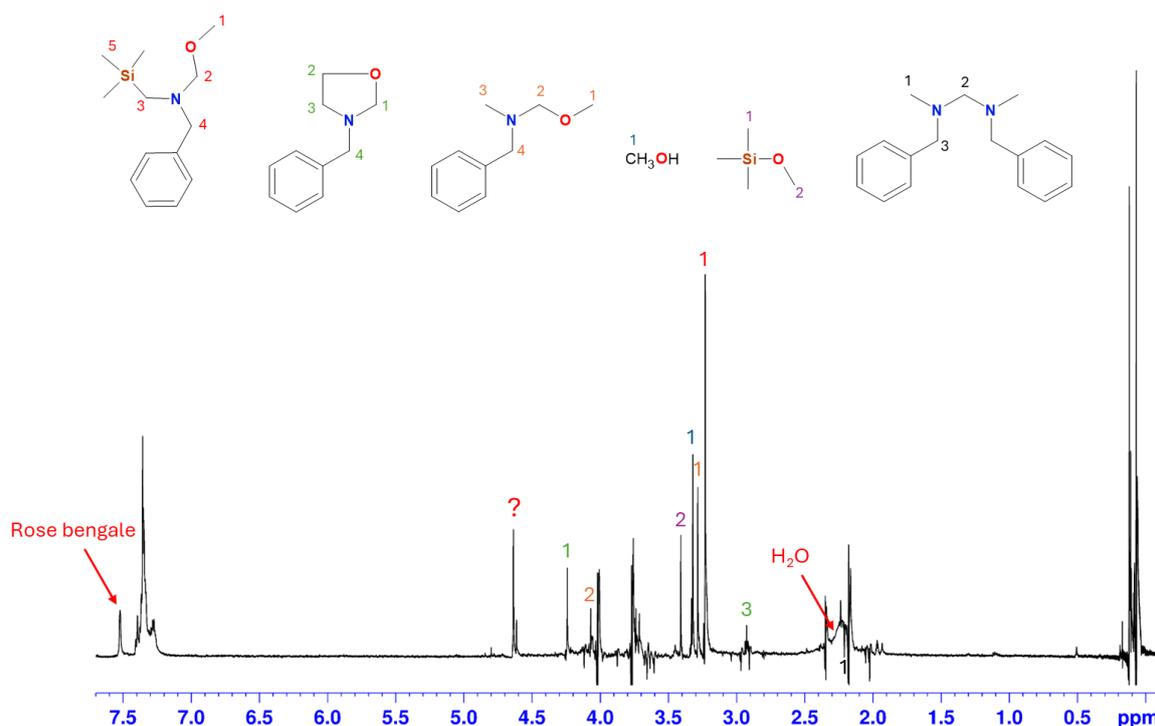


Figure 35. Spectre ^1H photo-CIDNP d'un milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine et 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile sous une illumination à $\lambda=520$ nm, à 293 K et à 600 MHz.

Par ailleurs, une forte polarisation est observée au niveau d'un signal proton de la rose bengale à 7,52 ppm, indiquant clairement que cette dernière joue son rôle de photocatalyseur, car elle doit passer à l'état de radical et être régénérée ultérieurement. Nous notons également la présence de polarisation sur les protons de l'éther d'hémiaminal, ce qui suggère que la réaction de photo-oxydation est réversible. Le motif de polarisation observé sur les protons de l'éther d'hémiaminal fournit également des informations précieuses sur le mécanisme de la dégradation. En effet, nous constatons de la polarisation uniquement sur les protons du groupement méthoxy, ce qui implique une labilité de ce groupe après la photo-oxydation (Schéma 21). La polarisation observée uniquement sur le groupement méthoxy, alors qu'aucune polarisation n'est notée sur les protons $-\text{CH}_2-$ de l'éther d'hémiaminal, suggère que le départ de ce groupe se produit dans un laps de temps plus court que l'émergence de la polarisation CIDNP. De plus, la présence de la polarisation sur le groupement méthoxy indique que le départ de ce groupe se fait de manière réversible. Nous observons également de la polarisation sur les signaux des composés dérivés formés après la dégradation de l'éther d'hémiaminal, notamment les signaux des groupes triméthylsilyles (0-0,5 ppm) et méthoxy (3-3,5 ppm), ainsi qu'une polarisation plus faible des protons avec les signaux du groupe $-\text{NCH}_2\text{O}-$ (4-4,5 ppm). En nous basant sur ces observations, nous pouvons conclure que puisque la polarisation des produits est localisée sur les $-\text{NCH}_2\text{O}-$ et que l'on n'observe pas de polarisation de l'espèce zwitterionique, il est possible de considérer que les produits et sous-produits de dégradation de l'éther d'hémiaminal sont formés selon

la voie radicalaire avec la formation du radical-cation, en contradiction avec la possibilité d'une voie impliquant le dipôle zwitterionique.

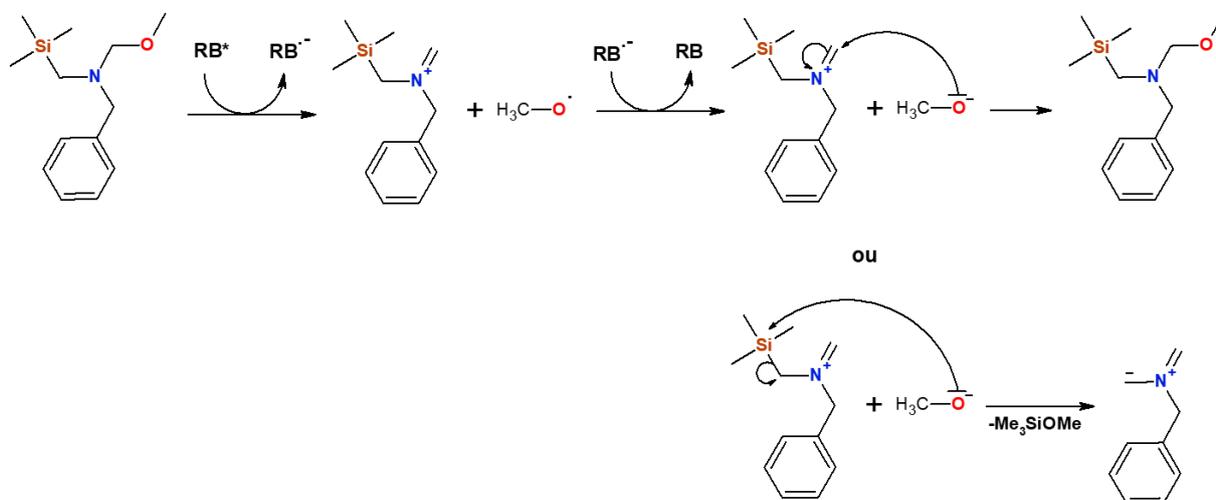


Schéma 21

De plus, une résonance à 4,63 ppm, non détectée sur le spectre 1D 1H , apparaît fortement polarisée sur le spectre 1D 1H photo-CIDNP (Figure 35). Cette résonance peut être assignée à un proton d'un intermédiaire très réactif, dont la durée de vie est extrêmement courte. Pour élucider la structure de cet intermédiaire, nous avons significativement ralenti la vitesse de réaction en utilisant de l'acétonitrile distillée et de l'éther de l'hémiaminal conservé sous argon. Dans ces conditions, nous avons pu identifier la structure de cet intermédiaire comme étant celle du méthoxyméthanol (Figure 36 et 37). Il convient également de souligner la forte polarisation observée sur les protons de l'eau, qui résonnent à 2,2 ppm (signal large). Cette observation suggère que le méthoxyméthanol est probablement généré par la réaction de l'eau avec l'éther d'hémiaminal (Schéma 22).

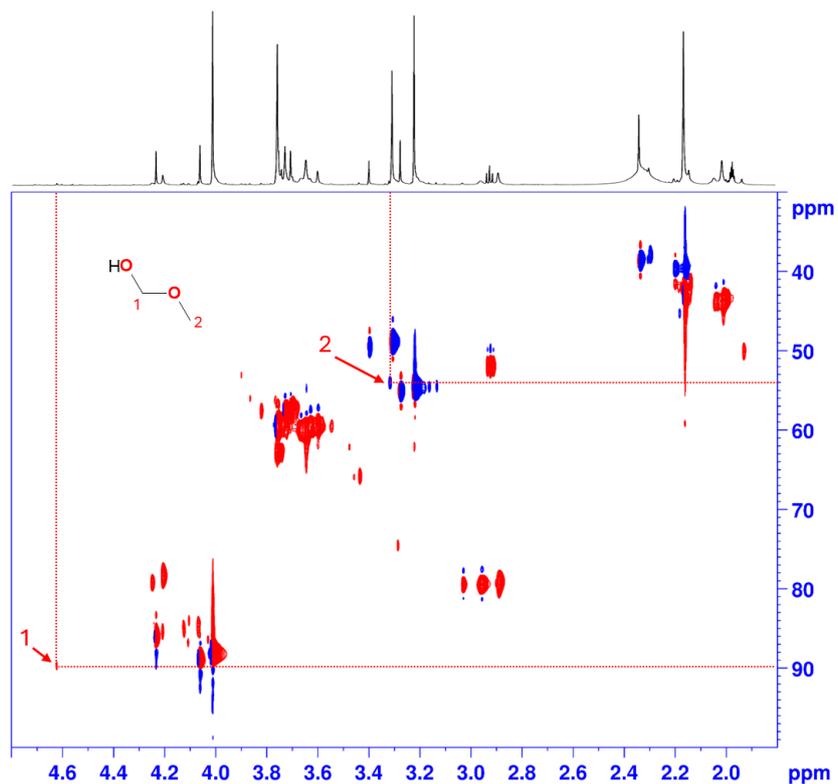


Figure 36. Agrandissement de la carte 2D ^1H - ^{13}C HSQC d'un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile en début de réaction, à 293 K et à 600 MHz.

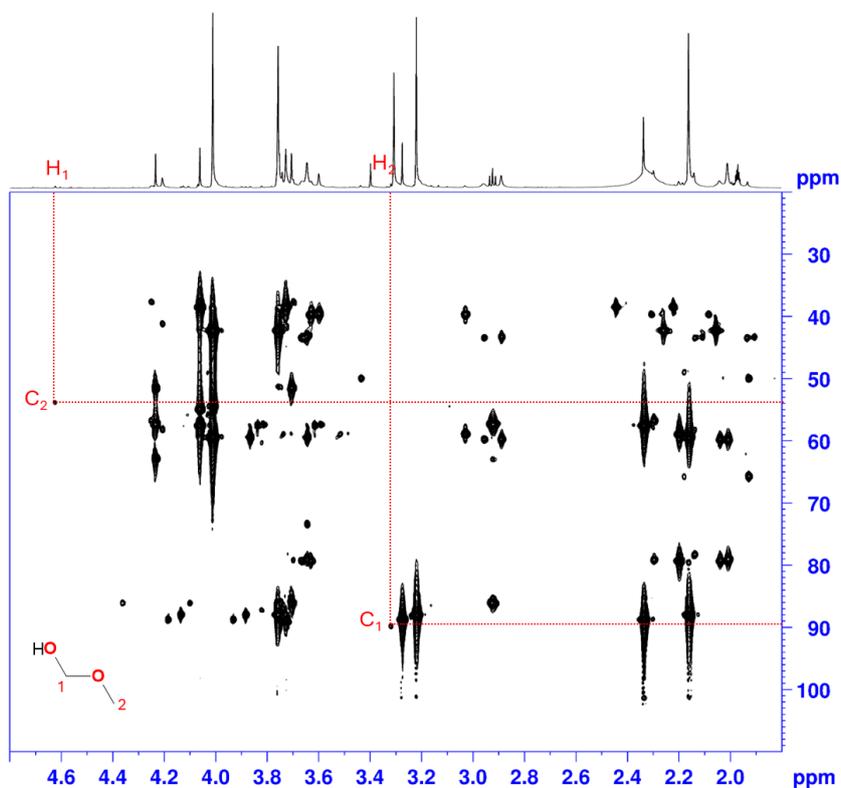


Figure 37. Agrandissement de la carte 2D ^1H - ^{13}C HMBC d'un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile en début de réaction, à 293 K et à 600 MHz.

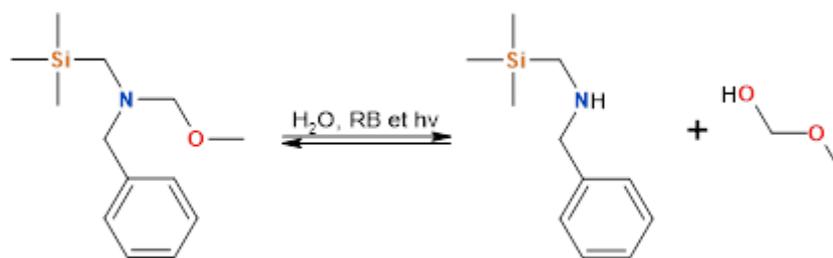


Schéma 22

Pour vérifier l'impact de la présence de l'eau sur les différentes étapes du mécanisme de dégradation de l'éther de l'hémiacétal, nous avons décidé de réaliser un spectre ^1H photo-CIDNP et d'effectuer un suivi cinétique sur une solution l'éther de l'hémiacétal à 0,2 M, préparée à partir d'un flacon de réactif neuf dans de l'acétonitrile soigneusement distillé avant son utilisation. Le spectre ^1H photo-CIDNP révèle des différences significatives par rapport à celui obtenu en présence d'eau (Figure 38), notamment une diminution marquée de la polarisation des protons du méthoxyméthanol et de la rose bengale, ainsi qu'une forte polarisation des protons de la molécule **K**, alors que cette dernière était très faiblement produite en milieu aqueux. Ces observations soulignent le fait que l'éther de l'hémiacétal réagit rapidement avec l'eau, entraînant la formation de méthoxyméthanol. Ainsi, deux voies de dégradation de l'éther d'hémiacétal émergent, dont l'une dépend de la présence d'eau.

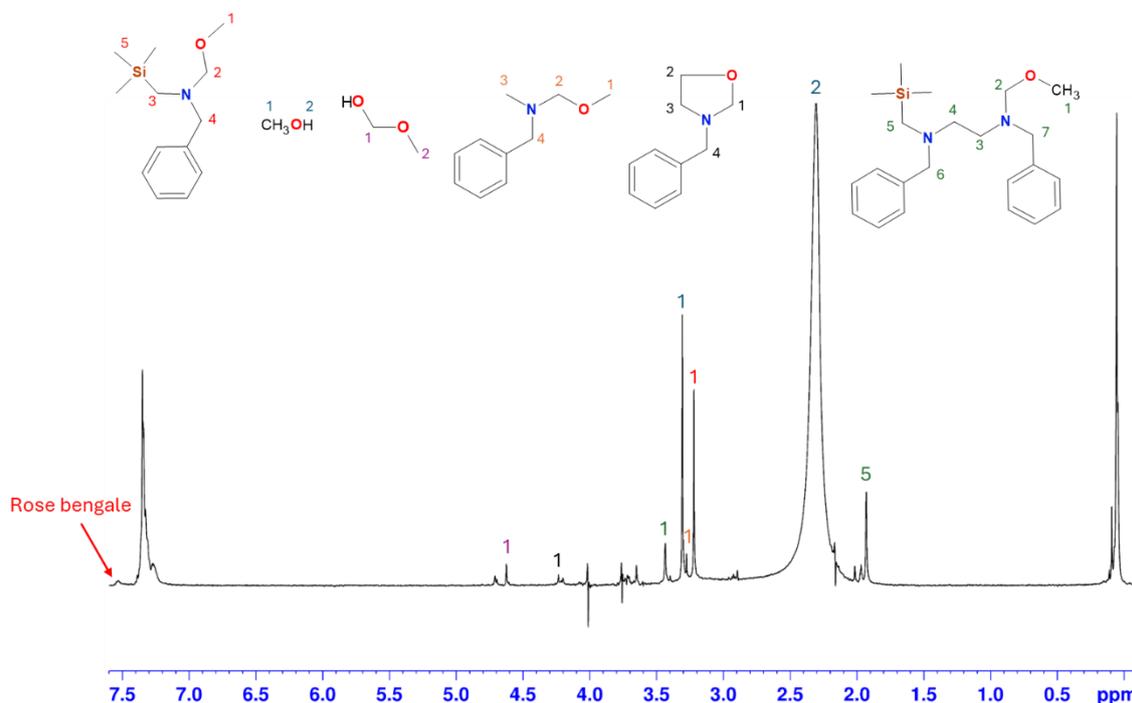


Figure 38. Spectre 1D ^1H photo-CIDNP d'un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine et 4% M dans l'acétonitrile distillé sous une illumination à $\lambda = 520$ nm, à 293 K et à 600 MHz.

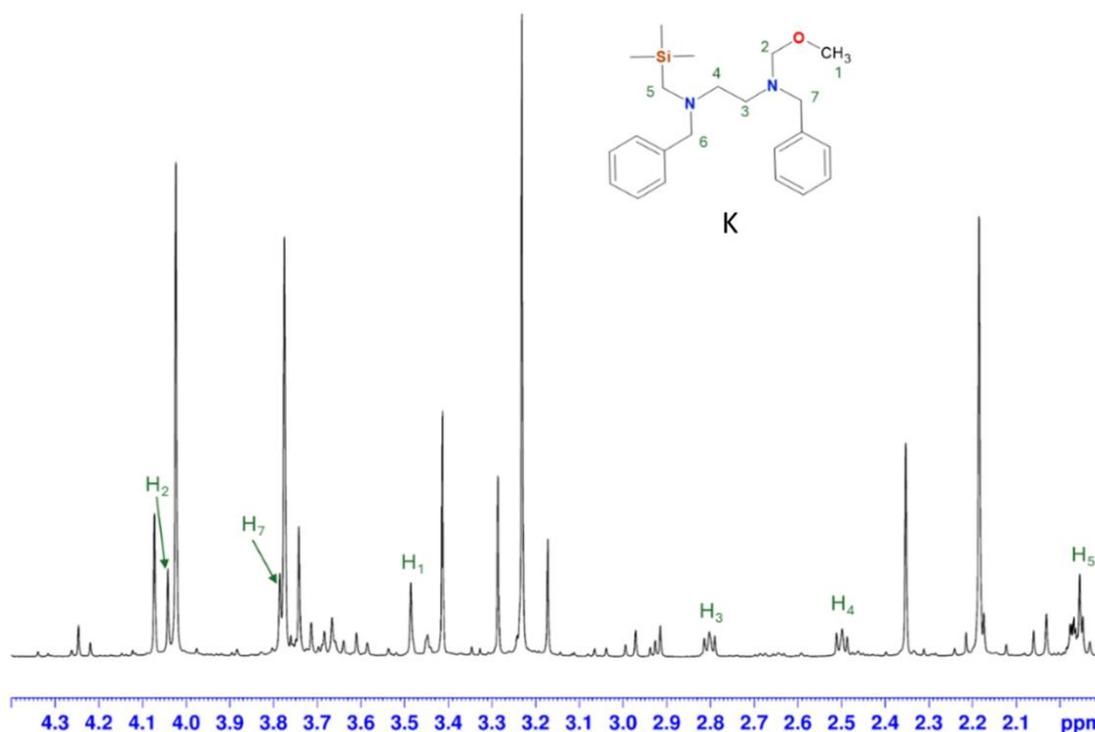


Figure 39. Spectre 1D ^1H d'un milieu réactionnel de 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine et 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile distillé après 3 heures sous une illumination à $\lambda = 520 \text{ nm}$, à 293 K et à 600 MHz.

Cette situation soulève des questions importantes concernant les conditions de stockage de l'éther d'hémiaminal et l'influence que cela peut avoir sur les résultats de la réaction impliquant ce réactif. En effet, les résultats de notre étude montrent clairement que la cinétique de conversion de l'éther de l'hémiaminal est significativement ralentie en l'absence d'eau. Nous avons également noté que la molécule **K**, peu formée en milieu aqueux, est majoritairement produite en conditions anhydres. Il est donc essentiel d'utiliser l'éther de l'hémiaminal dans des conditions anhydres, afin de minimiser la formation de produits de dégradation, d'assurer une stabilité accrue de l'éther d'hémiaminal oxydé et de favoriser sa réactivité sélective lors des réactions de cycloaddition (3+2).

4- Mécanisme de la dégradation de l'éther de l'hémiaminal en présence et en absence d'eau.

L'ensemble des informations que nous avons collectées nous a permis de mieux comprendre les différentes étapes du processus de dégradation de l'éther d'hémiaminal en présence de la rose bengale en tant que photocatalyseur sous illumination à $\lambda = 520 \text{ nm}$. Nous avons identifié deux voies

en compétition : la première dans laquelle l'éther d'hémiacétal oxydé ne réagit pas avec l'eau, et la seconde où il engage une réaction avec l'eau (Schéma 23).

Dans le premier cas, nous avons observé qu'après oxydation de l'éther d'hémiacétal, les groupements méthoxy et triméthylsilyle deviennent labiles, ce qui conduit à la formation d'un pseudo-dipôle sous forme de radical (radical iminium). Dans le second cas, l'eau réagit avec l'éther d'hémiacétal avant que les groupes méthoxy ou triméthylsilyle ne se détachent, produisant du méthoxyméthanol à l'état radicalaire. Cette formation est confirmée par la polarisation observée sur le spectre ^1H photo-CIDNP et par l'étude de la N-triméthylsilylméthyl-N-benzylamine, dont l'absence des signaux sur le spectre proton indique une très forte réactivité.

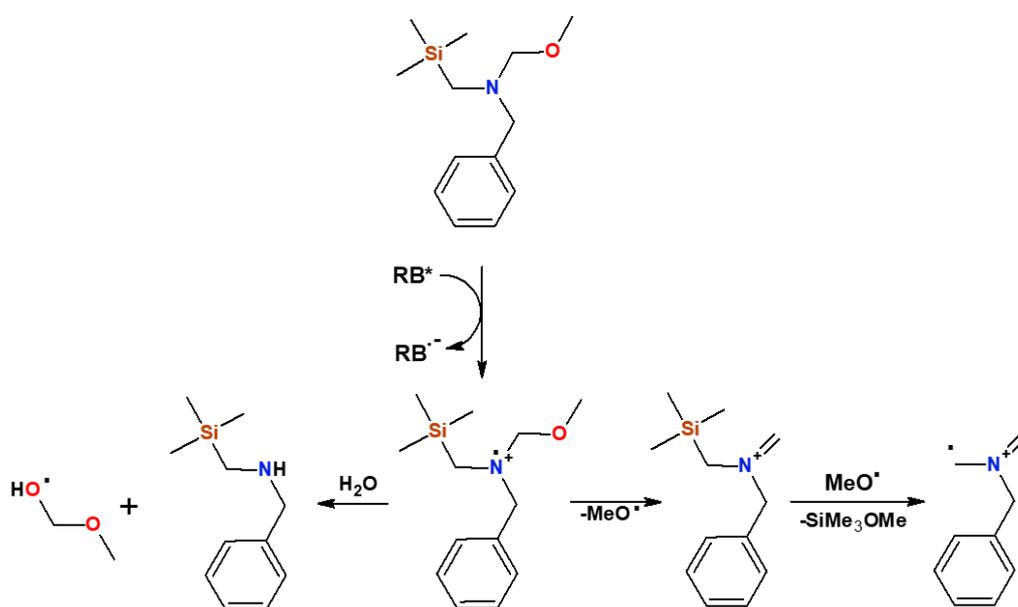


Schéma 23

De plus, étant donné la rapidité de la réaction avec l'eau, nous pouvons supposer qu'elle se déroule à une vitesse comparable à celle du départ des groupements méthoxy et triméthylsilyle. Par conséquent, cette réaction s'effectue plus rapidement que l'apparition de la polarisation CIDNP, ce qui explique l'absence de polarisation des protons de cette molécule sur les spectres ^1H photo-CIDNP.

Pour approfondir l'établissement du mécanisme de la réaction, il est pertinent de s'interroger sur la réactivité de la N-triméthylsilylméthyl-N-benzylamine vis-à-vis des espèces présentes dans le milieu. Compte tenu de sa grande réactivité, il est essentiel de comprendre de quelle manière cette molécule est consommée au cours du processus car il est probable qu'elle joue un rôle clé dans la formation des intermédiaires réactionnels. En effet, il semble qu'elle puisse réagir avec l'éther d'hémiacétal oxydé, comme le montre le schéma 24. Le groupement méthoxy en tant que radical partant pourrait arracher un proton au N-triméthylsilylméthyl-N-benzylamine, entraînant ainsi la formation de méthanol. Le

nouveau radical formé serait alors en mesure de réagir avec le carbone de la fonction iminium, aboutissant à la création de la molécule **A**. De manière similaire, si le N-triméthylsilylméthyl-N-benzylamine interagit avec un dipôle à l'état radicalaire, le mécanisme de réaction devrait être analogue ; dans ce cas, le radical arrachera un proton pour former un autre radical qui interagira avec la fonction iminium, produisant ainsi la molécule **B**.

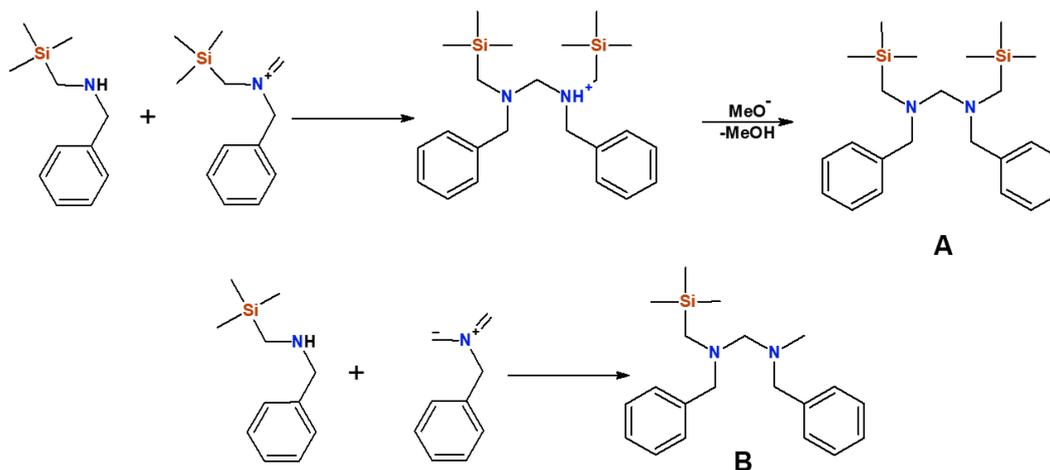


Schéma 24

En approfondissant notre analyse, nous pouvons constater que les molécules **A** et **B** ne seront probablement pas très stables dans un milieu contenant de l'eau et du méthanol. En effet, leurs fonctions triméthylsilyle sont sensibles à ces deux composés, ce qui pourrait entraîner la libération de triméthylsilyléméthoxy ou de triméthylsilanol, conduisant à la formation de la molécule **F** (Schéma 25).

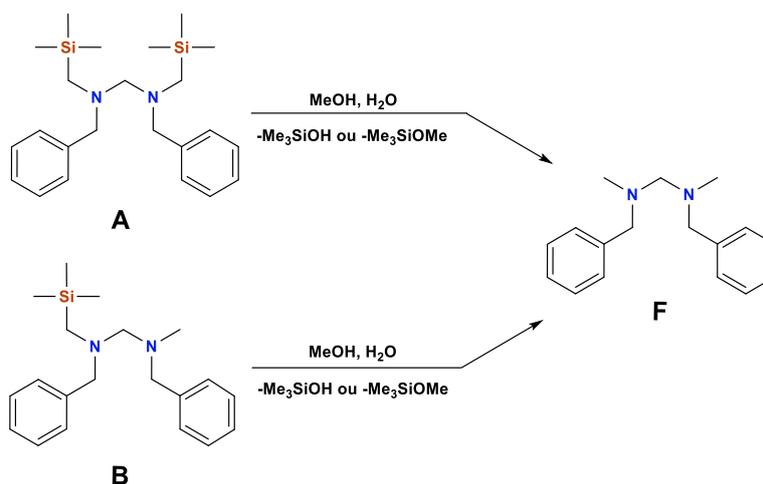


Schéma 25

Comme discuté précédemment, les molécules **D** et **E** se forment directement à partir d'un dipôle à l'état radicalaire, ce qui explique la polarisation CIDNP observé sur leurs protons. En effet, si le pseudo-

dipôle réagit avec du méthanol, nous obtiendrons la molécule **E**. En revanche, si la réaction se produit avec le formol présent dans le milieu, nous devrions obtenir la molécule **D** (Schéma 26).

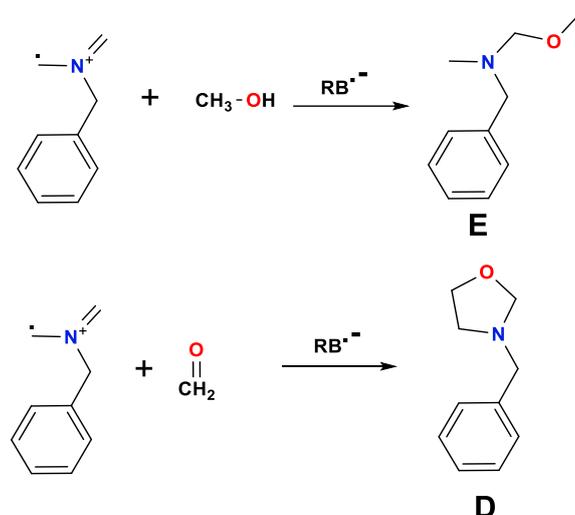


Schéma 26

Tout comme l'éther d'hémiaminal réagit avec l'eau, la molécule **E** peut également interagir avec de l'eau pour générer de la N-méthyl-N-benzylamine et du méthoxyméthanol (Schéma 27).

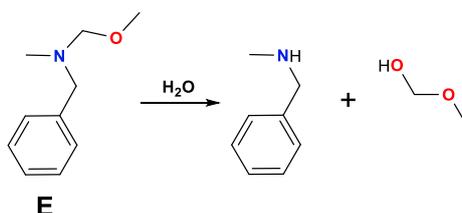


Schéma 27

Nous avons précédemment identifié à partir d'une expérience 2D ^1H - ^1H NOESY que les molécules **E** et **F** participent à un échange chimique. La molécule **E** peut se transformer en N-méthyl-N-benzylamine, qui, à son tour, peut réagir avec une autre molécule **E** pour produire du méthanol et la molécule **F** (schéma 28). Cet échange chimique indique que cette transformation est réversible. Ainsi, il est aisé de comprendre que la molécule **F** peut réagir avec du méthanol pour régénérer la molécule **E**, ainsi que du N-méthyl-N-benzylamine, lequel est également capable de conduire à la formation de la molécule **H**. Cela illustre clairement que les molécules **D**, **E** et **F** agissent comme des intermédiaires dans la synthèse de la molécule **H**.

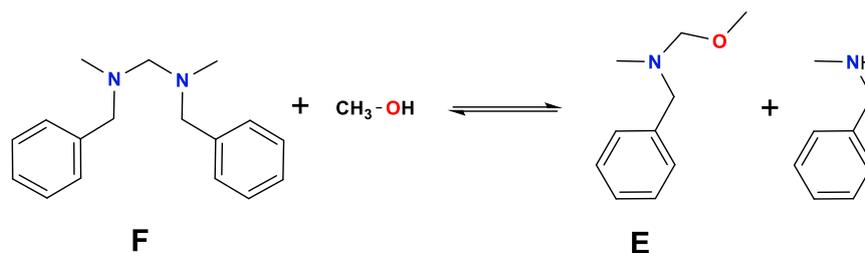


Schéma 28

Dans des conditions anhydres, nous observons la formation de la molécule **K** et la présence de la polarisation CIDNP sur les protons de cette molécule, suggérant qu'elle est formée en l'absence d'eau par un mécanisme radicalaire. Il est donc très probable que la molécule **K** soit dérivée d'un éther d'hémiamine ayant subi une oxydation, entraînant la perte de son groupe méthoxy. Le radical méthoxy peut alors attaquer le groupement triméthylsilyl d'un autre éther d'hémiamine. L'espèce radicalaire ainsi formée peut ensuite réagir avec l'iminium pour générer le précurseur radicalaire de la molécule **K** et la rose bengale réduite peut finalement restituer son électron excédentaire, conduisant à la formation de la molécule **K** (Schéma 29). La formation de ce précurseur radicalaire explique la polarisation CIDNP observée sur les protons de la molécule. Cependant, cette réaction semble moins favorable par rapport aux autres voies de réaction évoquées précédemment, ce qui explique la très faible quantité de la molécule **K** produite en présence d'eau.

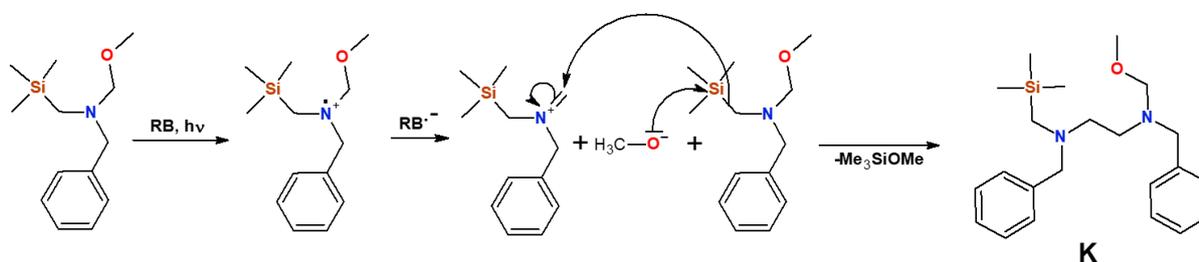


Schéma 29

D'autres réactions, bien que très minoritaires, peuvent contribuer à expliquer la formation des molécules **M** et **N**. Il s'agit de la réaction du méthoxyméthanol avec l'iminium pour donner la molécule **N**, ainsi qu'avec le pseudo dipôle radicalaire pour aboutir à la molécule **M** (Schéma 30).

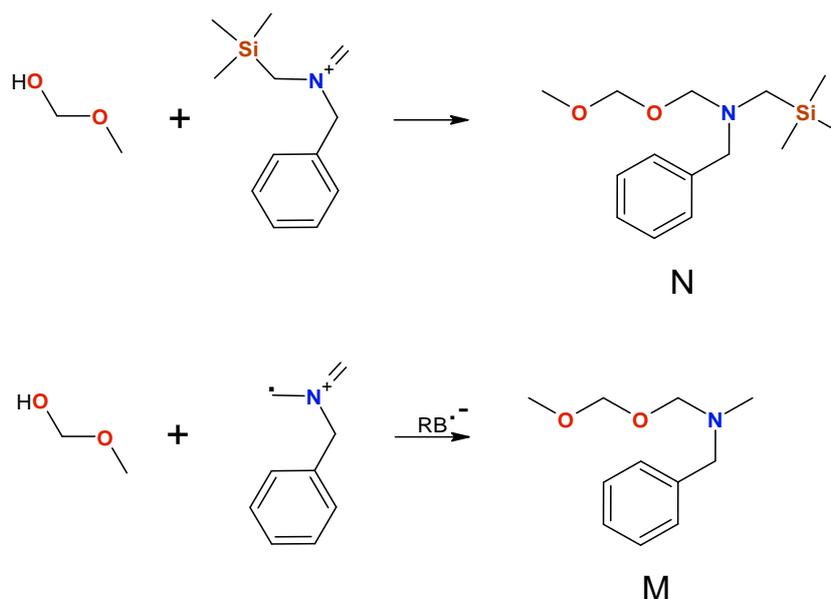


Schéma 30

Cette étude mécanistique a mis en lumière la réaction de l'éther d'hémiaminal avec l'eau suite à son oxydation par la rose bengale, soulignant ainsi l'importance de mener les expériences dans des conditions anhydres lors de l'utilisation de cet éther dans les réactions de cycloaddition (3+2) photo-induites. Nous avons démontré qu'après oxydation, l'éther d'hémiaminal ne génère pas un dipôle, mais plutôt un radical iminium, lequel peut être interprété comme un pseudo-dipôle en raison de sa réactivité similaire dans les cycloadditions. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour l'optimisation des conditions réactionnelles et pourraient contribuer à la conception de stratégies innovantes en chimie organique.

III- Conclusion.

Les travaux que nous avons exposé dans ce chapitre ont été consacrés à l'étude de la réaction de dégradation de la N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine en présence de rose bengale comme photocatalyseur, dans l'acétonitrile et sous illumination à $\lambda = 520$ nm.

L'étude a été réalisée dans un premier temps par RMN sous l'illumination *in situ* et nous avons pu déterminer la structure d'un grand nombre d'intermédiaires réactionnels et de produits. Cette première étape a permis de proposer des pistes sur le mécanisme réactionnel, que nous avons par la suite approfondies par des expériences d'illumination *ex situ* via un système à flux continu. L'utilisation du système à flux continu a permis de travailler sur l'étude par RMN de la dégradation de l'éther de l'hémiaminal dans des conditions proches de ceux de la synthèse, révélant ainsi des différences

significatives entre les approches *in situ* et *ex situ* et clarifiant plusieurs étapes du mécanisme réactionnel.

Nous avons démontré la complémentarité entre les méthodes d'illumination *in situ* et *ex situ* pour l'étude des mécanismes réactionnels photo-induits. L'illumination *in situ* se révèle être une méthode directe et facile à mettre en œuvre, fournissant une riche quantité d'informations, tandis que l'illumination *ex situ*, bien que plus complexe, permet de valider les données obtenues *in situ* dans des conditions proches de la synthèse.

Les expériences de CIDNP ont prouvé leur apport très important dans cette étude, en fournissant de nombreuses informations sur le mécanisme et en établissant que la réaction de photodégradation de l'éther d'hémiaminal suit un processus radicalaire. Elles ont également permis de mettre en lumière les différences mécanistiques entre des conditions réactionnelles totalement anhydres et celles comportant de l'eau.

Deux points à retenir pour la suite de notre étude sont la grande réactivité de l'éther d'hémiaminal avec l'eau après oxydation par le rose bengale, ainsi que l'absence de formation d'un dipôle zwitterionique de manière radicalaire. En revanche, l'éther d'hémiaminal oxydé forme un radical iminium, qui peut être considéré comme l'espèce réactive dans les réactions de cycloadditions (3+2).

L'analyse de la dégradation de l'éther d'hémiaminal constitue la première étape dans notre exploration de la réaction de cycloaddition (3+2) déaromatisante photo-induite. La prochaine phase de l'étude impliquera l'introduction du substrat aromatique et l'application des méthodologies RMN développées, telles que les expériences CIDNP et la RMN en flux continu, pour l'analyse de cette réaction de cycloaddition déaromatisante. En effet, une compréhension approfondie de la relation entre la structure des intermédiaires et leur réactivité, à travers une approche analytique RMN incluant toutes les techniques que nous avons déjà mises en place, sera essentielle pour optimiser un protocole de synthèse robuste et innovant, permettant ainsi d'accéder à des molécules d'intérêt.

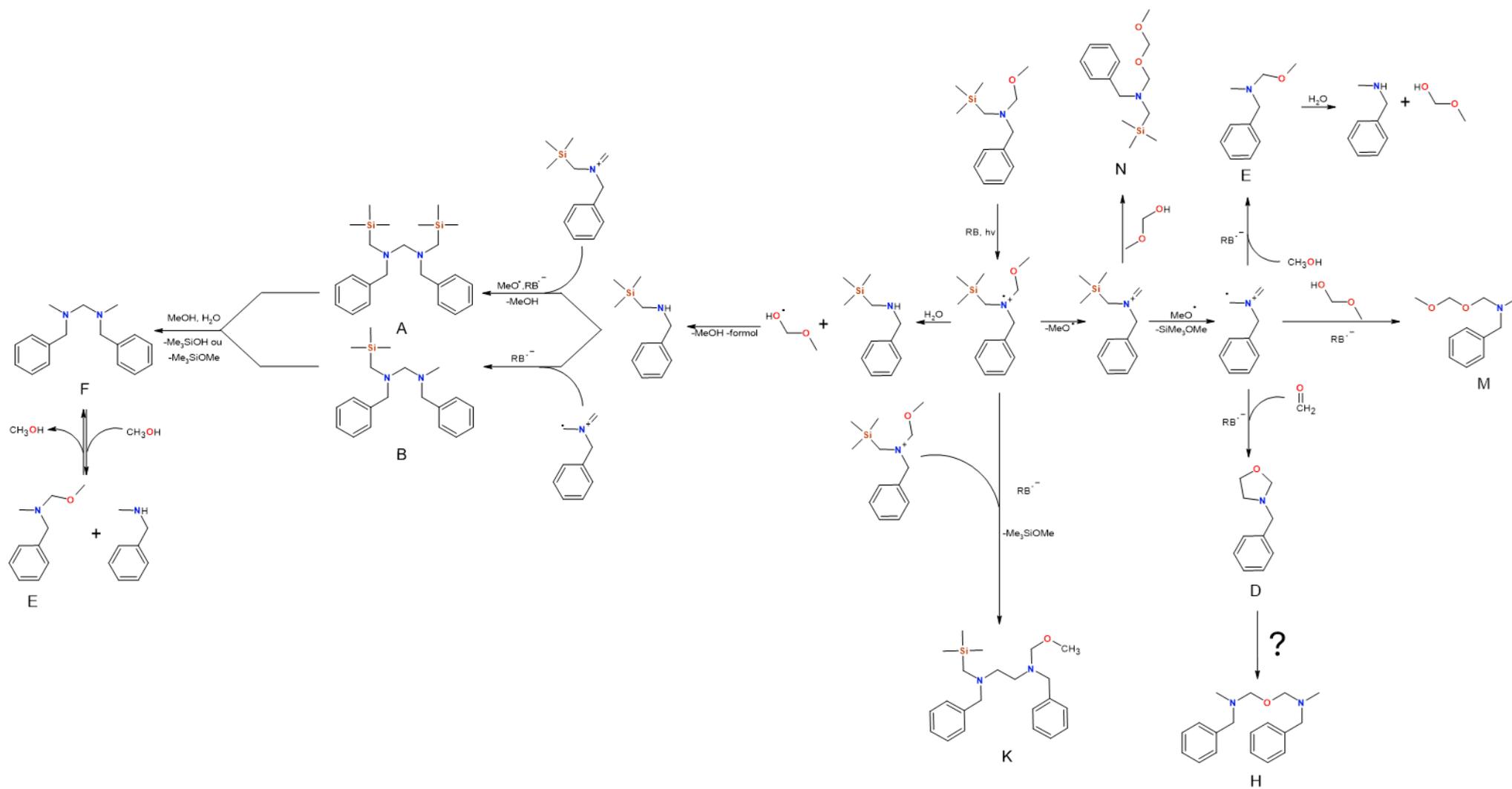


Schéma 31

Chapitre 3

Couplage de la RMN et de l'illumination *in situ* : Application à l'étude mécanistique de la réaction d'alkylation photo-induite *via* un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA)

I- Contexte de l'étude

Les complexes donneur-acceptor d'électrons (EDA), connus depuis au moins cinq décennies, ont plusieurs applications en supraconductivité.⁷⁹ Ils offrent une alternative aux réactions induites par la lumière traditionnelle dans la lumière visible, qui nécessitent des colorants ou des chromophores, ou différents types de complexes métalliques dans le cas des réactions photo rédox. Le donneur et l'accepteur créent une nouvelle structure (la distance entre le donneur et l'accepteur est généralement inférieure à 4 Å), où l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du donneur interagit avec l'orbitale moléculaire la plus basse non occupée (LUMO) de l'accepteur. Cette interaction crée une nouvelle bande d'absorption (décalage bathochromique) dans la lumière visible, indiquant un transfert d'électrons unique du donneur à l'accepteur.

Les complexes EDA (Electron Donor-Acceptor) suscitent un intérêt croissant dans divers types de synthèses, notamment les réactions d'arylation, d'alkylation et de perfluoroalkylation.^{88,90,91,226} Leur attrait réside dans le fait qu'ils sont non métalliques et présentent un avantage économique en tant que photosensibilisateurs. Bien que leur utilisation en synthèse organique soit encore à ses débuts, les résultats obtenus jusqu'à présent sont prometteurs et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche.

Cependant, il est crucial de développer une compréhension approfondie des mécanismes d'action sous-jacents à l'utilisation de ces complexes EDA. Actuellement, cette connaissance demeure limitée et nécessite des investigations plus approfondies. Dans ce contexte, la résonance magnétique nucléaire se révèle être un outil précieux pour analyser un large éventail de réactions induites par la lumière. En permettant de suivre en temps réel les interactions moléculaires, la RMN pourrait éclaircir les mécanismes complexes impliqués dans ces réactions, contribuant ainsi à l'optimisation des procédés de synthèse et à l'exploration de nouvelles applications.

Le sel de Katritzky a été synthétisé pour la première fois par le professeur Katritzky en 1984²²⁷. Son objectif était d'élaborer la synthèse d'une nouvelle classe de sels de pyridinium, qui se sont révélés plus stables que les ynamines précédemment utilisées comme synthons. Ces sels, appelés sels de Katritzky, sont couramment employés comme complexe EDA en chimie organique, notamment en raison de la liaison C-N, qui peut être constituée d'une vaste gamme de groupes alkyles différents. Cette liaison se distingue par sa grande stabilité, tout en permettant une activation facile. De ce fait, ils constituent donc des synthons idéaux pour servir de donneurs de groupes alkyles.

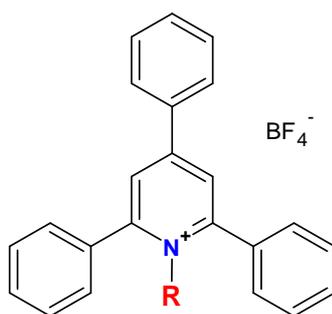


Figure 40. Structure chimique du sel de Katritzky.

Il y a donc un intérêt croissant ces dernières années pour les sels de Katritzky, notamment en ce qui concerne l'activation de leur liaison C-N par divers procédés, tels que la catalyse métallique²²⁸, l'électrochimie²²⁹⁻²³¹, le transfert d'électrons^{232,233}, ou encore leur utilisation en photocatalyse^{234,235}. En effet, le sel de Katritzky, en tant qu'hétéro-aromatique chargé positivement, favorise la formation d'un complexe avec d'autres molécules riches en électrons. Cela permet de stabiliser la charge positive de l'hétéro-aromatique. De plus, ces complexes, grâce à des interactions orbitales favorables, peuvent, avec un apport d'énergie adéquat, transférer un électron du site riche en électrons (donneur) vers le site appauvri en électrons (accepteur). Ce processus forme des complexes Donneur-Accepteur d'Électrons (EDA)^{232,233}. La formation d'un complexe EDA permet la rupture de la liaison C-N du sel de Katritzky, entraînant la libération d'un radical alkyle (Schéma 32).

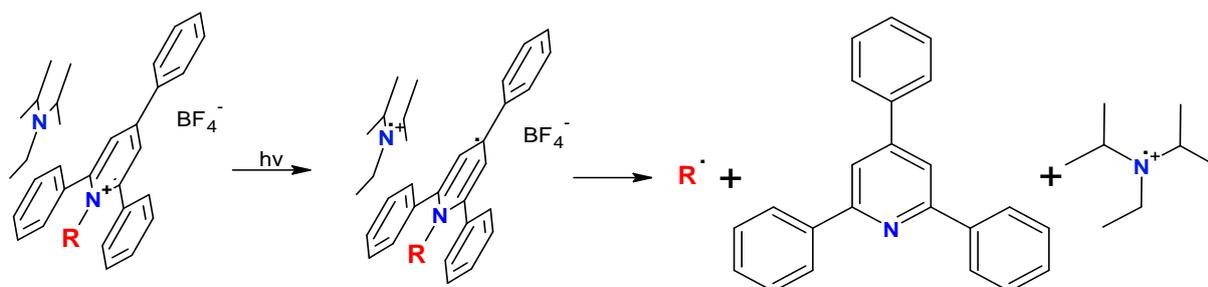


Schéma 32

Pour approfondir notre compréhension des mécanismes des réactions photochimiques impliquant des complexes EDA, il est crucial de clarifier les étapes de formation des radicaux et d'analyser les conditions de réaction optimales. Ces précisions devraient contribuer à éclaircir les mécanismes sous-jacents de ces réactions, ouvrant la voie à de nouvelles applications en synthèse et à l'optimisation des procédés existants

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons exploré en profondeur le mécanisme d'une réaction photo-initiée impliquant le complexe EDA formé entre la N,N-Diisopropylethylamine (DIPEA), en tant

que donneur, et un sel de Katritzky, servant d'accepteur. Le complexe EDA étudié vise à générer des groupes alkyles radicaux, qui jouent un rôle crucial dans la substitution d'alcyne (1-Méthyl-4-[(phényléthynyl)sulfonyl]benzène, schéma 33).

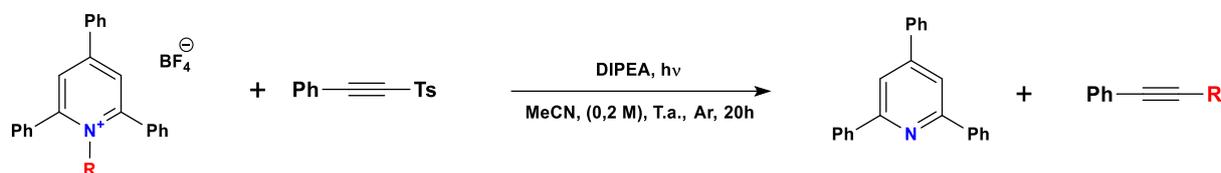


Schéma 33

Les meilleures conditions de la réaction, optimisées par le Dr. Romain Lapierre pendant ses travaux de thèse (Thèse soutenue à l'INSA de Rouen Normandie, le 3 novembre 2023), ont été obtenues pour trois équivalents de DIPEA en utilisant la lampe large spectre Kessil® 34 W ($\lambda = 400-500$ nm), indépendamment de la stœchiométrie du sel pyridinium ou de l'alcyne. L'ajout d'une quantité plus faible de DIPEA a diminué la formation du produit souhaité, tandis qu'une plus grande quantité de base n'a pas significativement augmenté le rendement de la réaction. Une diminution du rendement de la réaction a été observée lorsque trop d'alcyne a été ajouté. La formation du produit désiré ne semble pas être fortement affectée par la longueur d'onde utilisée. Cependant, l'irradiation dans la gamme bleue permet d'obtenir des résultats optimaux, en particulier avec la lampe Kessil® 34 W. Une dégradation du substrat tosylé est observée lorsque des apports d'énergie plus élevés sont utilisés ($\lambda = 365$ nm).



| Pyridinium | Alcyne | DIPEA | Irradiation | Rendement RMN (%) |
|------------|--------|-------|-------------|-------------------|
| 1 | 1,5 | 3 | Kessil | 70 |
| 1 | 1,5 | 3 | 365 nm | 51 |
| 1 | 1,5 | 3 | 425 nm | 67 |
| 1 | 1,5 | 3 | 450 nm | 63 |
| 1 | 1,5 | 3 | 525 nm | 70 |

Tableau 1. Etudes de la longueur d'onde d'irradiation et des équivalences relatives en réactifs²³⁷.

| Concentration (M) | Rendement RMN (%) |
|-------------------|-------------------|
| 0,05 | 30 |
| 0,1 | 75 |
| 0,2 | 71 |
| 0,5 | 60 |
| 1 | 77 |

Tableau 2. Effet de la concentration sur le rendement de la réaction²²⁶.

Intrigué par cette réactivité particulière, nous avons réalisé des expériences pour dévoiler le mécanisme de cette transformation. En effet, les sels de Katritzky sont bien connus pour former facilement un complexe EDA en présence d'une base de Lewis et les travaux précédents en collaboration avec le groupe des professeurs Th. Poisson et P. Jubault, utilisant la RMN et des calculs TD-DFT, ont proposé la formation de deux complexes EDA distincts de stœchiométrie 1:1 et 1:2 affichant des bandes d'absorption visibles calculées par TD-DFT à $\lambda = 450$ et 590 nm. Par ailleurs, le spectre UV/visible d'une solution contenant de la DIPEA et du sel de Katritzky a révélé une bande d'absorption à $\lambda = 520$ nm différente des bandes d'absorption des composants individuels et suggère que la bande d'absorption à 520 nm est due à la formation d'un complexe EDA²²⁶.

Dans un premier temps, Il nous a paru important d'identifier avec précision la structure des complexes EDA associés aux bandes d'absorption UV/visible et de suivre attentivement le comportement des radicaux qu'ils génèrent lors de l'illumination afin de comprendre pleinement le mécanisme de la réaction. Dans ce travail, nous avons étudié la structure et l'interaction du complexe EDA du sel de Katritzky et du DIPEA à la lumière visible en utilisant les expériences de RMN 1D et 2D homo et hétéro nucléaires classiques que nous avons complété par des expériences ¹H photo-CIDNP et de diffusion (¹H DOSY).

II- Etude du mécanisme de la réaction d'alkylation photo-induites du 1-Méthyl-4-[(phényléthynyl)sulfonyl]benzène.

À la suite d'un transfert d'électrons (SET), un complexe EDA produit une paire de radicaux qui existent initialement sous forme d'une paire de singlet. Grâce à un Croisement InterSystèmes, cette paire de singlet peut se convertir en une paire de triplet. Il faut souligner que la multiplicité électronique de la paire radicalaire influence sa réactivité, les paires de singlet étant les seules capables de subir une recombinaison pour former une liaison covalente entre les deux radicaux, conformément à la règle de Hund. En revanche, les paires de triplet sont plus susceptibles de générer deux radicaux libres qui peuvent diffuser dans le milieu et interagir avec d'autres radicaux, créant ainsi de nouvelles paires radicalaires. Les paires de radicaux de triplet et de singlet peuvent également subir un retour du transfert d'électrons (BET). En utilisant la RMN ^1H photo-CIDNP, il est possible de déterminer si un mécanisme réactionnel est radicalaire ou non et d'accéder indirectement au comportement d'un radical formé en solution. Ces données autrement inaccessibles sont essentielles pour comprendre le mécanisme d'une réaction radicalaire.

1- Expérience ^1H photo-CIDNP sous illumination *in situ*.

Dans un premier temps, les spectres ^1H photo-CIDNP d'un mélange de sel de Katritzky à 0,1 M et de DIPEA à 0,4 M dans le CD_2Cl_2 ont été acquis sous illumination aux longueurs d'onde déterminées lors de l'étude précédente c.à.d. à $\lambda = 450$ nm, 520 nm et 596 nm.

Le spectre ^1H photo-CIDNP réalisé sous illumination à $\lambda = 596$ nm ne montre pas de polarisation, tandis que les spectres obtenus sous illumination à $\lambda = 450$ nm et 520 nm ont révélé une polarisation, tant pour les signaux des protons de la DIPEA que pour ceux du sel de Katritzky. Ces observations montrent que les complexes EDA formés en solution absorbent uniquement aux longueurs d'onde $\lambda = 450$ nm et 520 nm et aucun transfert électronique n'est possible à $\lambda = 596$ nm. A la longueur d'onde $\lambda = 450$ nm, de la polarisation a également été observée pour les protons de certains sous-produits, tels que la 1,3,5-triphenylpyridine, le 1,2-diphényléthane et l'éthanal (Figure 41, 42, 43). On note immédiatement que la polarisation résultant du transfert électronique dans le complexe EDA est très différente selon que l'illumination se fait à $\lambda = 450$ nm ou à $\lambda = 520$ nm. De plus, l'intensité de la polarisation est beaucoup plus importante sous illumination à $\lambda = 450$ nm qu'à $\lambda = 520$ nm (Figure 41). La différence de polarisation est particulièrement marquée sur les signaux des protons de la DIPEA (Figure 42). Sous illumination à $\lambda = 450$ nm, nous observons une polarisation très intense en émission des protons $-\text{CH}_2$, tandis que la polarisation des protons $-\text{CH}$ est modérément intense. Les protons -

CH₃ de la DIPEA présentent une polarisation très faible. Ce motif de polarisation suggère une abstraction lente d'hydrogène de la DIPEA après le transfert électronique. Cette abstraction est corroborée par la forte polarisation observée sur le proton de la fonction aldéhyde de l'éthanal (Figure 43), un sous-produit de la DIPEA formé après abstraction d'hydrogène et formation d'eau (Schéma 34).

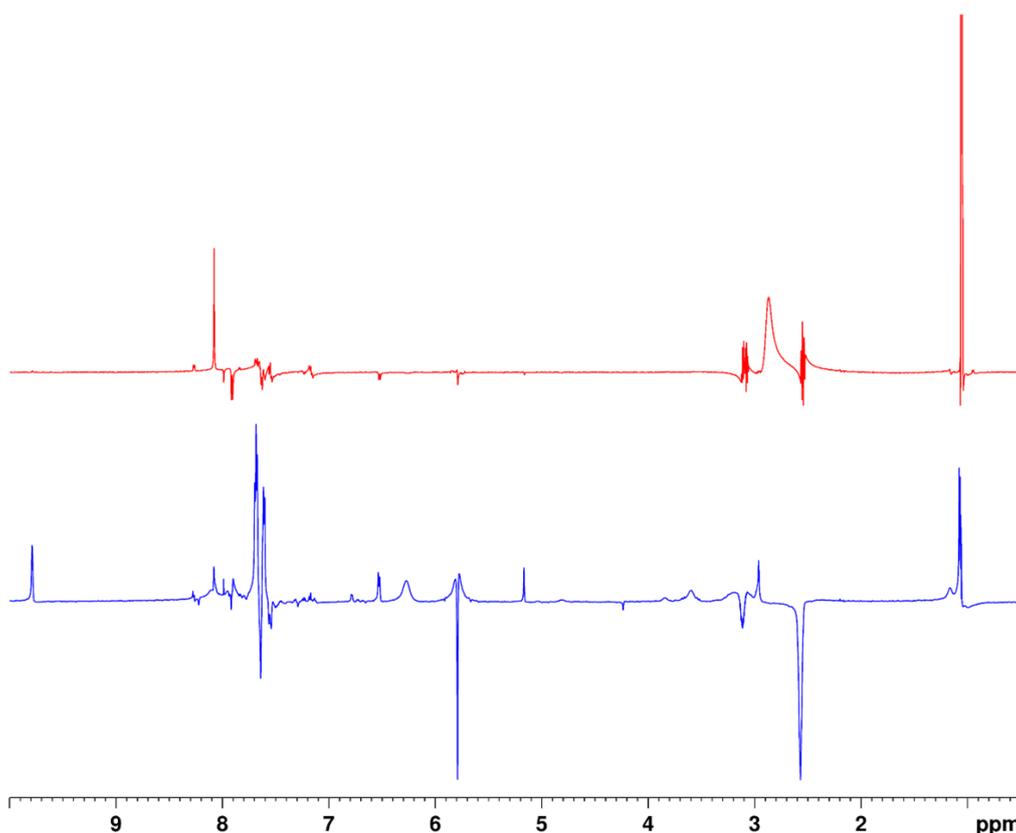
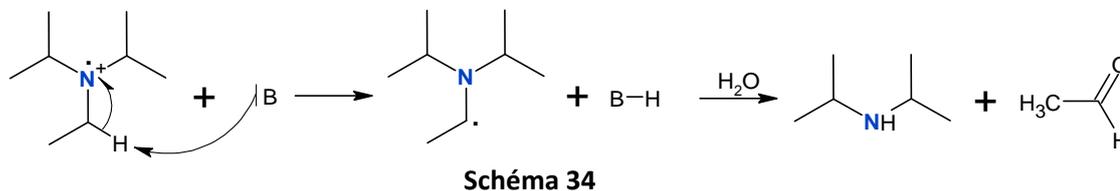


Figure 41. Spectres 1D ¹H photo-CIDNP obtenus avec des illuminations à $\lambda = 520$ nm (rouge), et $\lambda = 450$ nm (bleu), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

En revanche, l'illumination à $\lambda = 520$ nm, la polarisation des protons -CH₂ et -CH de la DIPEA n'est pas observable, alors qu'une polarisation très forte en absorption apparaît sur les protons -CH₃, indiquant une abstraction rapide d'hydrogène sur le -CH de la DIPEA. Par ailleurs, une polarisation élevée du proton -NH d'une DIPEA protonée est également observé, ce qui suggère que l'abstraction d'hydrogène dans ce cas pourrait se faire par l'approche d'une autre molécule de DIPEA dans la sphère de solvation (Schéma 35).

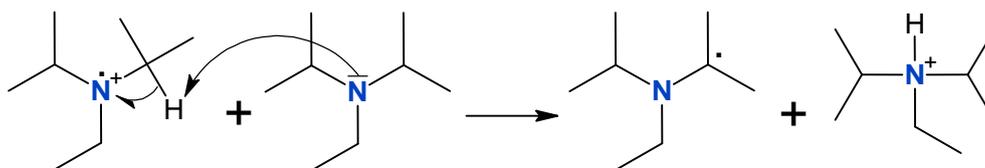


Schéma 35

Le fait que le transfert électronique n'entraîne pas la même abstraction d'hydrogène constitue un des premiers indices suggérant que les transferts électroniques observés sous illumination aux longueurs d'ondes $\lambda = 450$ nm et 520 nm se produisent *via* deux complexes EDA distincts.

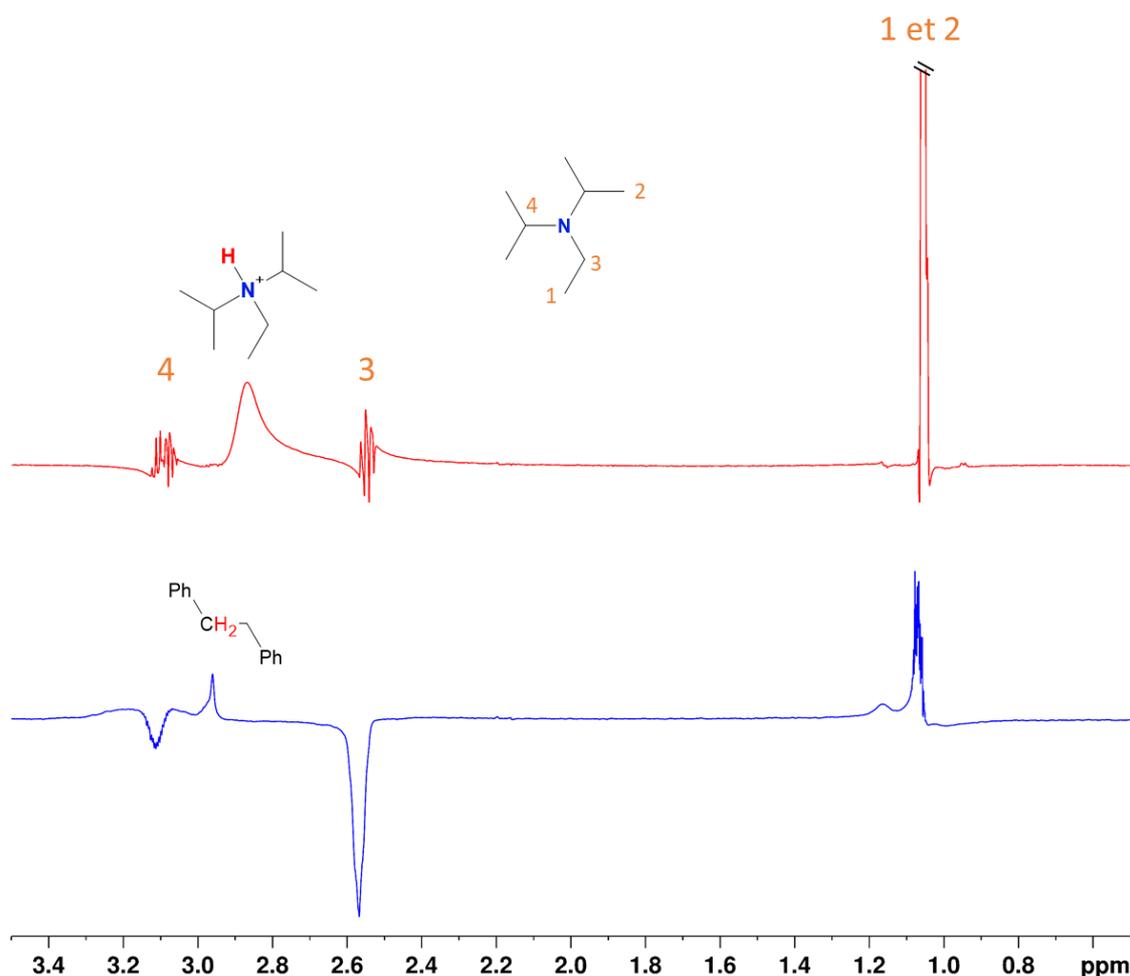


Figure 42. Agrandissements des spectres 1D ^1H photo-CIDNP obtenus avec des illuminations à $\lambda = 520$ nm (rouge), et $\lambda = 450$ nm (bleu), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

En approfondissant l'analyse des spectres ^1H photo-CIDNP (Figure 43), nous notons des différences significatives de polarisation sous illumination à $\lambda = 450$ nm et 520 nm. Sous illumination à $\lambda = 450$ nm, les signaux des protons -N-CH₂ du sel de Katritzky présente une forte polarisation en émission, tandis qu'à $\lambda = 520$ nm, cette polarisation est nettement moindre. À l'inverse, les protons -CH du sel de

Katritzky affichent une polarisation très faible en absorption sous illumination à $\lambda = 450$ nm, alors qu'ils montrent une polarisation marquée en absorption sous illumination à $\lambda = 520$ nm.

Sous illumination à $\lambda = 450$ nm, la rupture homolytique de la liaison C-N semble être favorable, ce qui explique la polarisation observée sur le signal du -N-CH₂. Ce phénomène est néanmoins réversible. En revanche, sous illumination à $\lambda = 520$ nm, la polarisation observée sur les -CH du sel de Katritzky semble particulièrement favoriser la forme radicalaire (Schéma 36), ce qui limite la rupture de la liaison C-N. L'illumination à $\lambda = 450$ nm semble donc activer de manière significative la liaison C-N. De plus, sous une illumination à $\lambda = 450$ nm, la polarisation des protons des sous-produits, le 1,2-diphényléthane et 2,4,6-phényl-1-benzyl-4-benzyl-1,4-dihydropyridine (Figure 43), indique que leur formation se déroule en partie dans la sphère de solvatation.

Il convient également de noter que le spectre ¹H photo-CIDNP obtenu sous illumination à $\lambda = 450$ nm présente des signaux élargis aux déplacements chimiques de 1,15 ppm, 3,36 ppm, 3,59 ppm, 4,81 ppm, 5,8 ppm et 6,27 ppm (Figure 41). Ces signaux, qui ne sont pas détectables sur le spectre 1D ¹H, seront abordés plus en détail dans la section 3b.

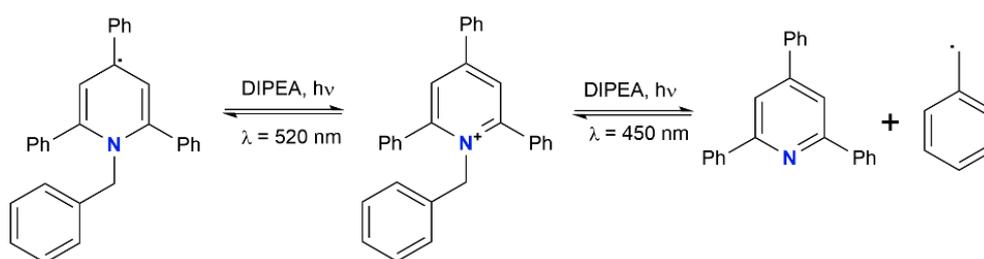


Schéma 36

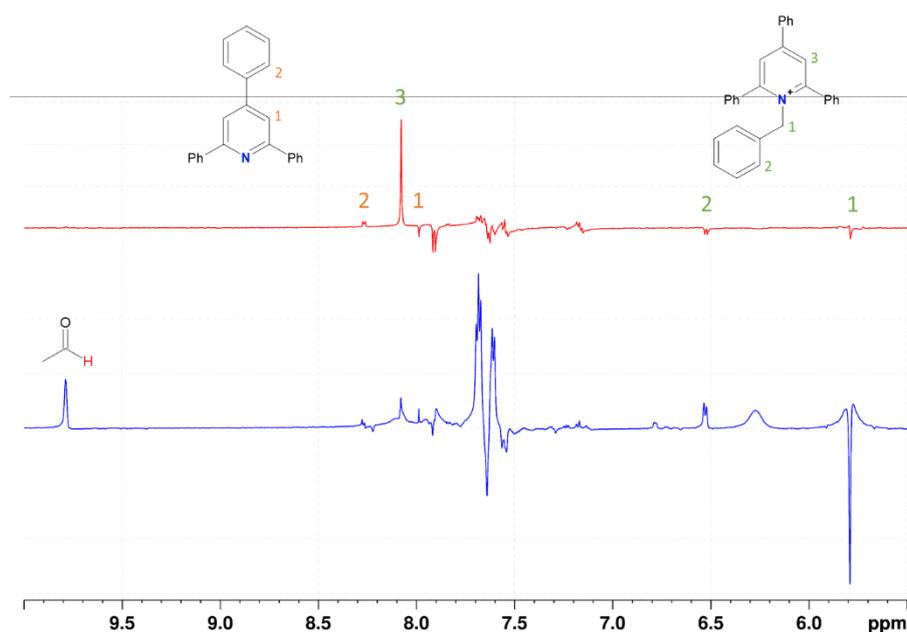


Figure 43. Agrandissements des spectres 1D ¹H photo-CIDNP obtenus sous des illuminations à $\lambda = 520$ nm (rouge) et $\lambda = 450$ nm (bleu), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

Dans un deuxième temps, les spectres ^1H photo-CIDNP ont été acquis pour un mélange réactionnel contenant du sel de Katritzky à 0,1 M, de la DIPEA à 0,4 M dans le CD_2Cl_2 et en présence d'un équivalent de l'alcyne (Figure 44). Pour le spectre obtenu sous illumination à $\lambda = 450$ nm, aucune différence majeure n'a été observée concernant la polarisation des protons du sel de Katritzky et de la DIPEA, que ce soit en présence ou en l'absence de l'alcyne. Cela suggère que sous une illumination à $\lambda = 450$ nm, l'alcyne n'a pas d'influence significative sur le transfert électronique du complexe EDA. En revanche, une différence notable entre les deux spectres est l'apparition de la polarisation au niveau du signal des protons CH_2 benzyle du 1,3-diphénylpropyne à 3,83 ppm (Figure 44b). Cela indique que le produit d'alkylation doit se former dans la sphère de solvation.

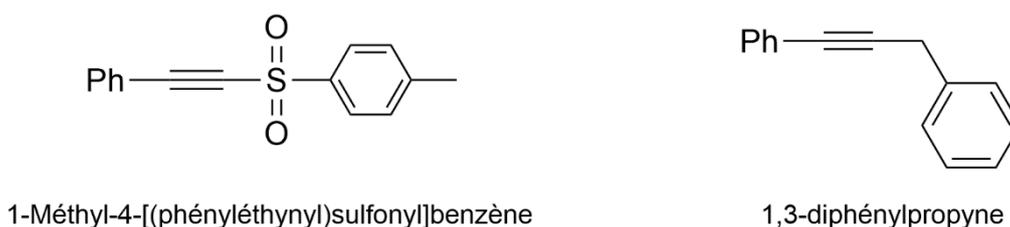


Figure 44. Structures chimiques du 1-Méthyl-4-[(phényléthynyl)sulfonyl]benzène et 1,3-diphénylpropyne

Sous une illumination à $\lambda = 520$ nm, l'addition d'un équivalent de l'alcyne provoque des modifications notables sur le spectre ^1H photo-CIDNP (Figure 45). La polarisation au niveau des protons de la DIPEA et des protons du sel de Katritzky a disparu, à l'exception de la polarisation du $-\text{CH}$ et des $-\text{N}-\text{CH}_2$ du pyridinium. Néanmoins, la polarisation au niveau du $-\text{NH}$ de la DIPEA protonée demeure bien visible. La polarisation résiduelle sur les protons du sel de Katritzky et de la DIPEA protonée démontre clairement que, dans ces conditions, le transfert électronique sous une illumination à $\lambda = 520$ nm se produit toujours. Cela indique qu'à $\lambda = 520$ nm, le transfert électronique retour du complexe est significativement diminué avec l'ajout de l'alcyne, suggérant une interaction entre l'alcyne et le complexe EDA absorbant à cette longueur d'onde.

Le transfert électronique se manifeste clairement sous les illuminations à $\lambda = 450$ nm et 520 nm, ce qui nous amène à l'étape suivante concernant l'examen approfondi de l'influence des conditions réactionnelles sur l'alkylation de l'alcyne. Pour ce faire, nous avons entrepris une série d'études cinétiques en utilisant la RMN 1D ^1H dans diverses conditions et à différentes longueurs d'onde d'illumination, spécifiques aux processus d'alkylation. L'analyse des données cinétiques devrait nous permettre d'identifier les paramètres optimaux influençant la réaction. Parallèlement, une élucidation structurale des sous-produits formés, à l'aide de techniques de RMN 1D et 2D appropriées, nous offrira une vue de l'ensemble du mécanisme réactionnel sous-jacent.

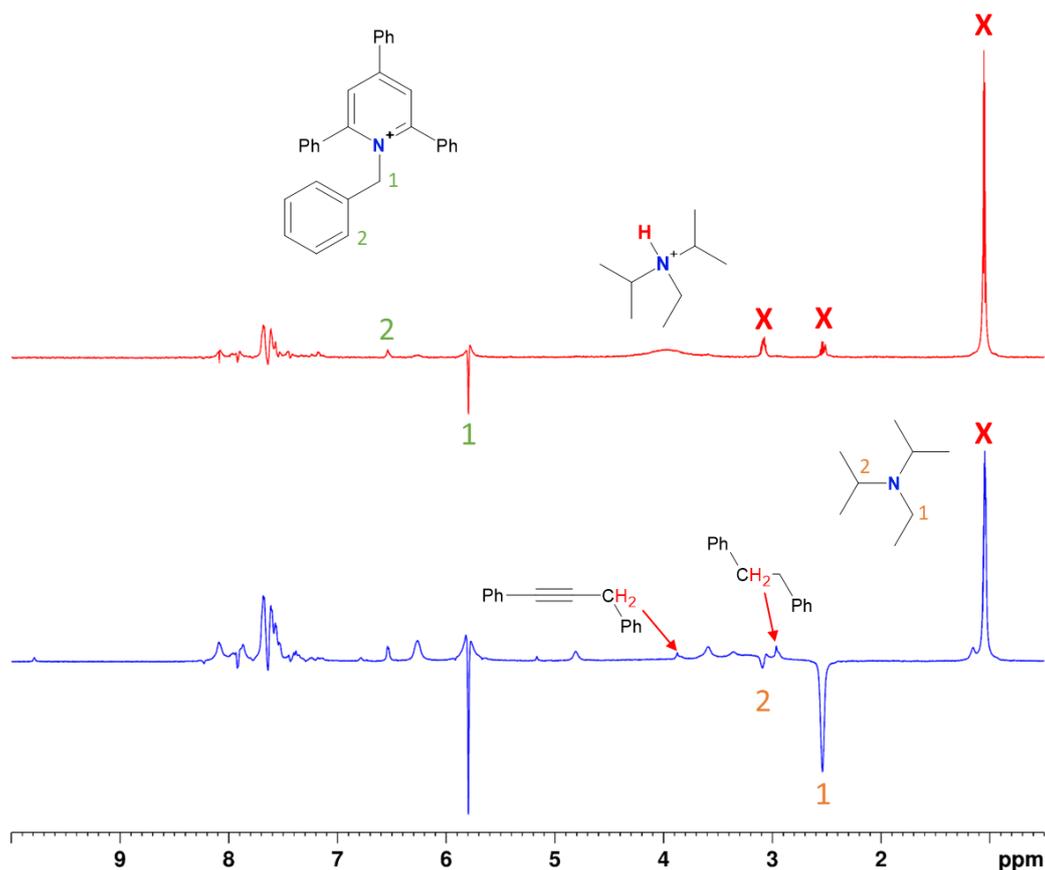


Figure 45. Spectres 1D ¹H photo-CIDNP sous des illuminations à $\lambda = 520$ nm (rouge) et à $\lambda = 450$ nm (bleu), du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alkyne dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz. (X = signaux non totalement supprimés par la présaturation)

2- Cinétiques de la réaction d'alkylation d'alkyne sous illumination *in situ*.

Des suivis cinétiques ont été réalisées sous illumination *in situ* à $\lambda = 450$ nm, 520 nm pour des solutions de sel de Katritzky et DIPEA avec des rapports molaires 1:1 et 1:4 en présence de 1 ou 3 équivalents d'alkyne. L'objectif de cette étude est de mieux comprendre l'influence du nombre d'équivalents de DIPEA et d'alkyne sur les résultats de la réaction et de déterminer l'impact de la longueur d'onde utilisée.

Les suivis cinétiques effectués sous illumination *in situ* ont d'abord été réalisés sur un mélange contenant 0,1 M de sel de Katritzky en présence d'un équivalent de DIPEA et d'un équivalent d'alkyne. Sous des illuminations à $\lambda = 450$ nm et 520 nm, nous avons noté deux choses : premièrement, la conversion du sel de Katritzky n'est pas totale et deuxièmement, la formation de deux sous-produits, le 1,2-diphényléthane ainsi qu'une molécule inconnue, en plus du produit d'alkylation. Cette conversion incomplète du sel de Katritzky en présence d'un équivalent de DIPEA est en parfaite adéquation avec les conclusions tirées des analyses des expériences de ¹H photo-CIDNP. En effet, une

partie des molécules de DIPEA ne peut réagir avec le sel de Katritzky, car elles agissent comme base, facilitant l'abstraction d'un hydrogène de la DIPEA au cours de la réaction. De plus, nous avons constaté que la réaction sous illumination à $\lambda = 450$ nm se déroule de manière significativement plus rapide que celle à $\lambda = 520$ nm, affichant une vitesse de réaction entre 15 et 20 fois supérieure (Figure 46).

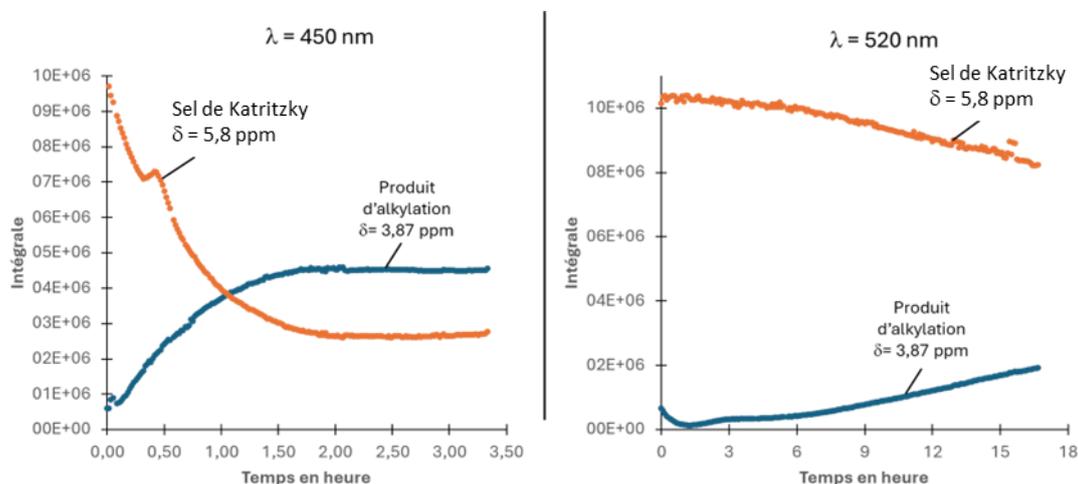


Figure 46. Courbes cinétiques de la réaction d'alkylation de l'alcyne *via* un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA) obtenues sous une illumination à $\lambda = 450$ nm (gauche) et $\lambda = 520$ nm (droite), pour un milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 1 équivalent de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne, dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

Pour la solution de sel de Katritzky à 0,1 M et avec 4 équivalents de DIPEA en présence d'un équivalent d'alcyne, nous observons une conversion totale du sel de Katritzky, ce qui confirme qu'un excès de DIPEA est nécessaire pour atteindre une réaction complète aux deux longueurs d'ondes et que la réaction demeure significativement plus lente qu'à $\lambda = 520$ nm (Figure 47). De plus, avec quatre équivalents de DIPEA, la cinétique de la réaction s'accélère considérablement tant sous une illumination à $\lambda = 450$ nm qu'à $\lambda = 520$ nm. En effet, la réaction d'alkylation se termine après seulement 2 heures d'illumination à $\lambda = 450$ nm, contre 25 heures à $\lambda = 520$ nm. En outre, les rendements de la réaction d'alkylation varient également selon la longueur d'onde, atteignant environ 70% à $\lambda = 520$ nm contre $\sim 50\%$ à $\lambda = 450$ nm. Ces observations suggèrent que l'ajout d'un excès de DIPEA favorise la formation des complexes EDA. L'augmentation de la proportion des complexes EDA se manifeste par une augmentation du rendement de la réaction (voir Tableau 1). Par conséquent, l'utilisation de quatre équivalents de DIPEA sera privilégiée pour la suite de notre étude.

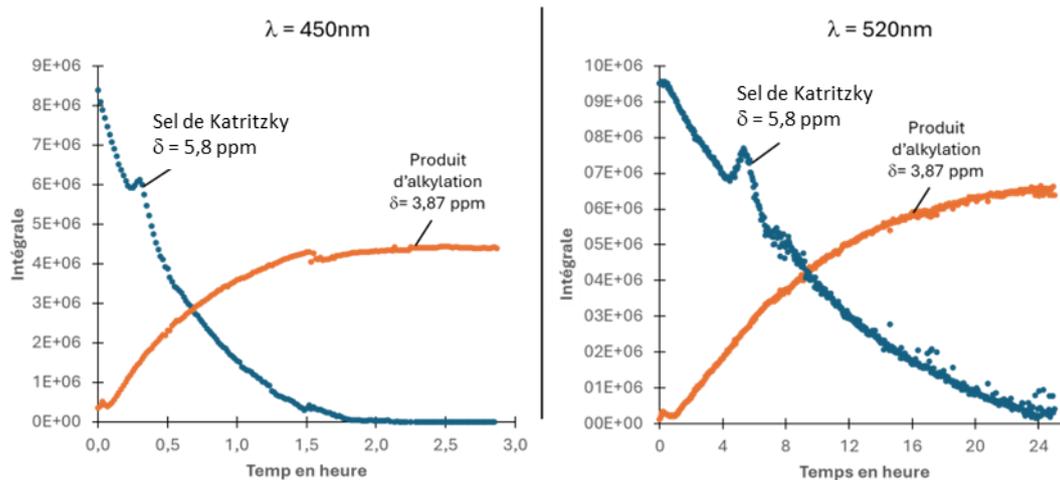


Figure 47. Courbes cinétiques de la réaction d'alkylation de l'alcyne *via* un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA), obtenues sous une illumination à $\lambda = 450$ nm (gauche) et $\lambda = 520$ nm (droite), pour un milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne, dans le dichlorométhane, à 293K et à 600 MHz.

La courbe cinétique obtenue sur la solution de sel de Katritzky à 0,1 M avec 4 équivalents de DIPEA et en présence de trois équivalents d'alcyne, montre que l'augmentation du nombre d'équivalents d'alcyne entraîne un accroissement significatif du rendement d'alkylation à $\lambda = 450$ nm, atteignant 75%. Ces observations montrent que l'ajout d'un excès d'alcyne a un impact considérable sur la chimio-sélectivité de la réaction, favorisant la formation du 1,3-diphénylpropyne

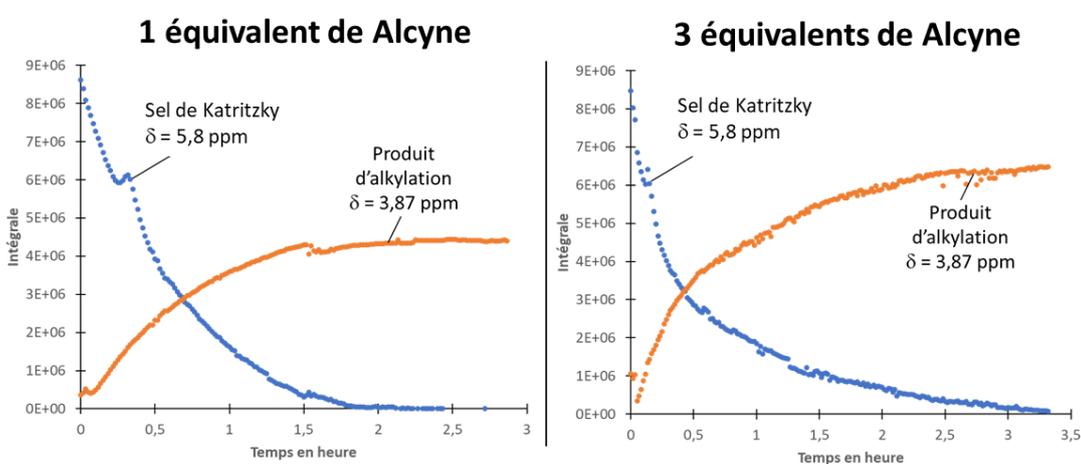


Figure 48. Courbes cinétiques de la réaction d'alkylation de l'alcyne *via* un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA), obtenues sous une illumination à $\lambda = 450$ nm, pour un milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne (gauche), 3 équivalents d'alcyne (droite) dans le dichlorométhane, à 293K et à 600 MHz.

L'ensemble des résultats obtenus suggère qu'un milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, un excès de DIPEA (4 éq.) et de l'alcyne (3eq.) et une illumination à $\lambda = 520$ nm sont des conditions optimales pour un bon rendement de la réaction d'alkylation photo-induite.

3- Réaction d'alkylation d'alcyne sous illumination *in situ* : Voies mécanistiques

La synthèse des données issues des expériences ^1H photo-CIDNP et des différentes études cinétiques montrent que le mécanisme réactionnel varie selon que l'illumination est réalisée à $\lambda = 450 \text{ nm}$ ou à $\lambda = 520 \text{ nm}$. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par la présence de deux complexes EDA distincts, en accord avec nos travaux antérieurs²²⁶. En effet, des calculs théoriques ont révélé la possibilité de formation de deux complexes EDA : un complexe de stœchiométrie 1:1, qui possède une bande d'absorption UV théorique à $\lambda = 420 \text{ nm}$, et un second complexe de stœchiométrie 1:2, dont la bande d'absorption théorique est située à $\lambda = 590 \text{ nm}$.²³⁷ Cependant, ces calculs peuvent manquer de précision si les méthodes employées ne sont pas dûment calibrées et corrigées. De plus, étant donné que le milieu réactionnel ne réagit pas à une illumination à $\lambda = 596 \text{ nm}$, il est essentiel de réévaluer les longueurs d'onde d'absorption des complexes EDA 1:1 et 1:2 en nous appuyant sur les données fournies par les expériences ^1H photo-CIDNP réalisées sous illumination aux longueurs d'onde de $\lambda = 450 \text{ nm}$ et $\lambda = 520 \text{ nm}$.

Sous illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$, l'analyse du transfert électronique indique l'existence d'un important transfert électronique retour, suggérant que le processus de rupture de la liaison C-N est à la fois très favorable et réversible. De plus, nous pouvons constater que la DIPEA, après avoir perdu un électron, forme un cation radical $-\text{N}^{\bullet+}$ relativement stable puisque l'abstraction de l'hydrogène dans ce milieu est plutôt lente. Par ailleurs, étant donné que le milieu étudié n'est pas anhydre, la DIPEA, après avoir perdu un hydrogène, réagit avec l'eau pour former de l'éthanal (Schéma 34). L'absence de polarisation de l'alcyne de départ montre que l'alkylation en elle-même est irréversible.

L'ensemble de ces observations nous permet d'établir le mécanisme réactionnel du transfert électronique sous illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$ comme suit :

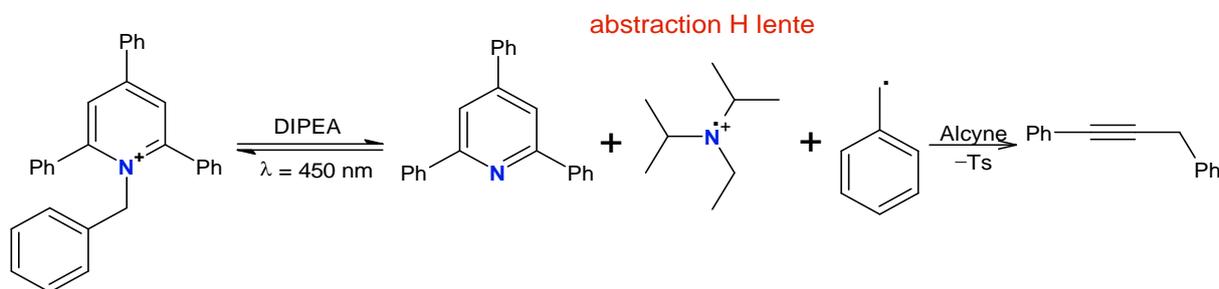


Schéma 37

Sous illumination à $\lambda = 520 \text{ nm}$, tout comme à $\lambda = 450 \text{ nm}$ (Figure 45), la forte polarisation observée sur les protons de la DIPEA ainsi que ceux du sel de Katritzky traduit un fort transfert électronique retour (BET). En revanche, la faible polarisation des protons du groupe $-\text{N}-\text{CH}_2$ indique qu'après sa

rupture, la liaison C-N se reforme beaucoup moins à $\lambda = 520$ nm qu'à $\lambda = 450$ nm. De plus, la très forte polarisation des protons -CH du sel de Katritzky suggère que la forme la plus stable du radical pyridinium est celle représentée dans le schéma 37.

De même, la forte polarisation des protons du groupe -CH₃ et l'absence de polarisation des -CH et -CH₂ de la DIPEA indiquent que dans ce cas, l'abstraction d'hydrogène est très rapide et se produit au niveau du groupement -CH. De même, la forte polarisation du proton -NH démontre que la DIPEA joue un rôle actif dans le processus d'abstraction d'hydrogène.

Ainsi, nous pouvons établir que le mécanisme réactionnel du transfert électronique sous illumination à $\lambda = 520$ nm se déroulerait comme suit :

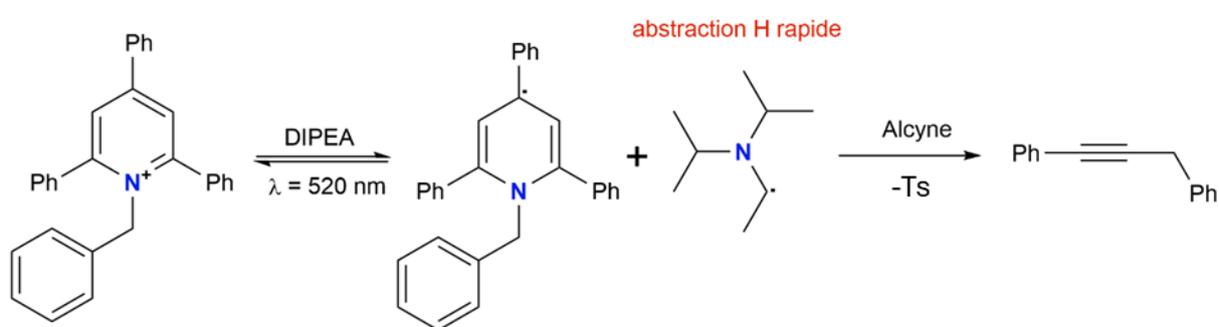


Schéma 38

De plus, sous illumination à $\lambda = 520$ nm, nous avons observé que l'ajout d'alcyne entraîne une diminution significative de la polarisation sur le spectre ¹H photo-CIDNP (Figure 45). Toutefois, la polarisation des protons -NH et -N-CH₂, telle qu'observée dans le spectre ¹H photo-CIDNP, indique que le transfert électronique se produit toujours. En revanche, il est probable que le transfert électronique retour (BET) soit nettement moins efficace dans ce contexte. D'autant plus, les suivis cinétiques, à travers la formation du 1,3-diphénylpropyne, montre que l'alkylation de l'alcyne fonctionne à la longueur d'onde de 520 nm.

a. Longueur d'onde d'absorption des complexes EDA.

L'attribution de la longueur d'onde d'absorption des complexes 1:1 et 1:2 est désormais facilitée par la compréhension du mécanisme réactionnel induit par le transfert électronique sous illumination à $\lambda = 450$ nm et 520 nm. Sous illumination à $\lambda = 450$ nm, le fait que l'abstraction d'hydrogène soit relativement lente laisse supposer qu'il n'y a pas de molécule de DIPEA à proximité. En revanche, sous illumination à $\lambda = 520$ nm, la polarisation du -NH d'une DIPEA protonée et une abstraction d'hydrogène

très rapide, témoigne de la présence d'une seconde molécule de DIPEA à proximité qui sert de base pour l'abstraction d'hydrogène.

L'ensemble de ces observations suggèrent que, lors d'une illumination à $\lambda = 450$ nm, le mécanisme réactionnel correspond à un transfert électronique ayant lieu dans un complexe EDA Sel de Kartrizky/DIPEA de stœchiométrie 1:1. En revanche, pour une illumination à $\lambda = 520$ nm, le mécanisme réactionnel se rapporte à un transfert électronique se produisant dans un complexe EDA Sel de Kartrizky/DIPEA de stœchiométrie 1:2 (Schéma 39).

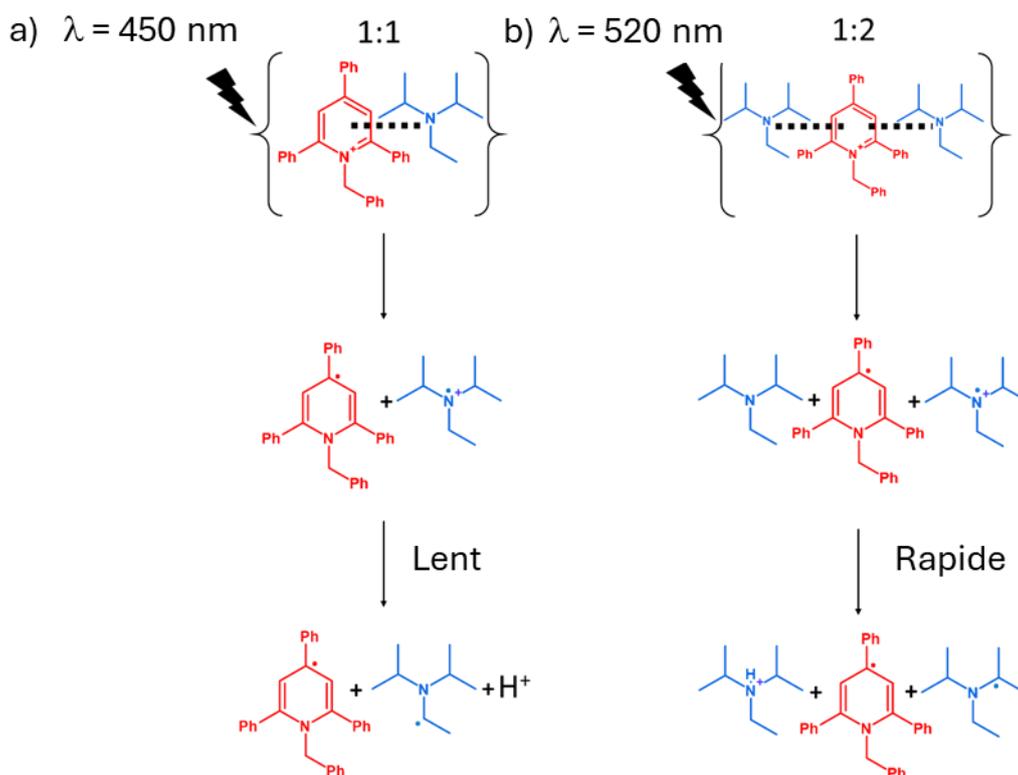


Schéma 39

b. Sous-produits de la réaction d'alkylation d'alcyne photo-induite.

Dans le cas de la réaction de l'alkylation de l'alcyne, des signaux d'un sous-produit formé lors du transfert électronique des complexes EDA ou lors de l'étape d'alkylation de l'alcyne restent non identifiés sur le spectre 1D ^1H . Une élucidation structurale a été réalisée grâce aux expériences RMN 1D ^1H et 2D, notamment les expériences 2D ^1H - ^{13}C HSQC-dept et ^1H - ^{13}C IMPACT-HMBC (Figures en Annexe 2). L'ensemble des informations obtenus (Tableau A2-1 en Annexe 2) sont en faveur d'une attaque d'un radical benzyle sur le carbone 4 d'un pyridinium donnant la structure 2,4,6-phényl-1-benzyl-4-benzyl-1,4-dihydropyridine ou encore l'association de deux radicaux benzyles pour former le

1,2-diphenylethane. Le mécanisme sous-jacent à la formation de ces deux sous-produits implique inévitablement deux transferts d'électrons, comme l'illustre le schéma 40.

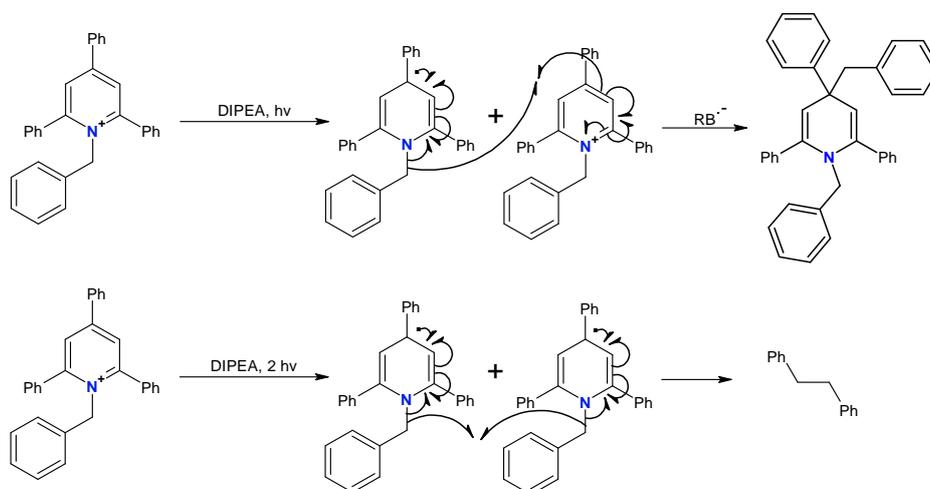


Schéma 40

Certaines zones d'ombre subsistent concernant l'interprétation de certains signaux présents sur les spectres ^1H photo-CIDNP acquis sous illumination à $\lambda = 450$ nm. En effet, plusieurs signaux larges observés à 1,15 ppm, 3,36 ppm, 3,59 ppm, 4,81 ppm et 6,27 ppm demeurent inexpliqués (Figure 49). Une explication à ces observations serait la formation d'une espèce intermédiaire résultant de la combinaison de deux radicaux. L'instabilité de cette espèce, pourrait alors expliquer la largeur des signaux sur le spectre ^1H photo-CIDNP et l'absence de ces signaux sur le spectre 1D ^1H .

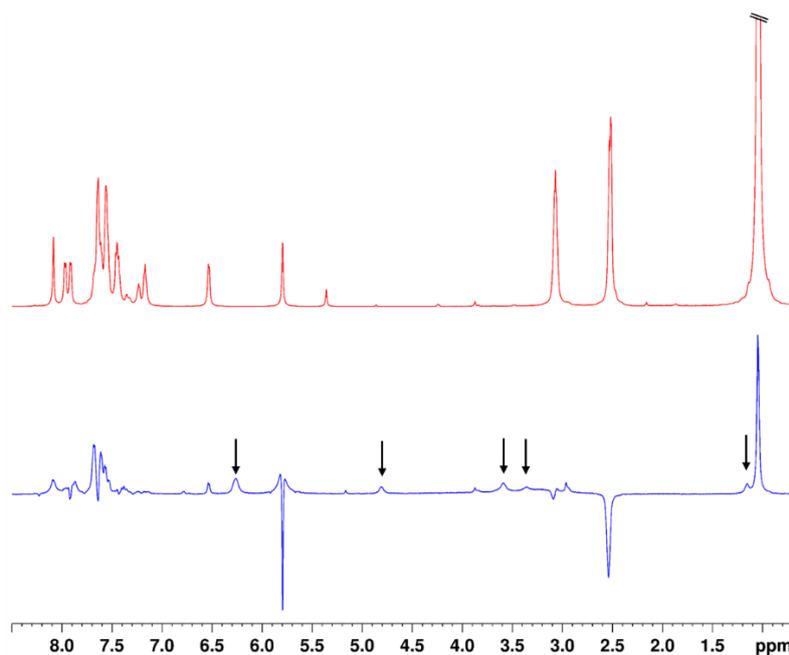


Figure 49. Spectres 1D ^1H (rouge) et 1D ^1H photo-CIDNP obtenu sous illumination à $\lambda = 450$ nm (bleu) du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

L'observation de ces signaux sur le spectre ^1H photo-CIDNP acquis sous une illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$ et leur absence sous une illumination à $\lambda = 520 \text{ nm}$ peut s'expliquer par la grande stabilité du radical $-\text{N}^+$ à $\lambda = 450 \text{ nm}$ et cette stabilité offre la possibilité de recombinaison avec ce radical. Une des recombinaisons possibles que nous avons envisagé avec ce radical pourrait impliquer le radical issu du pyridinium, entraînant ainsi la formation d'une liaison covalente entre l'azote de la DIPEA et le carbone 4 du pyridinium (Schéma 41).

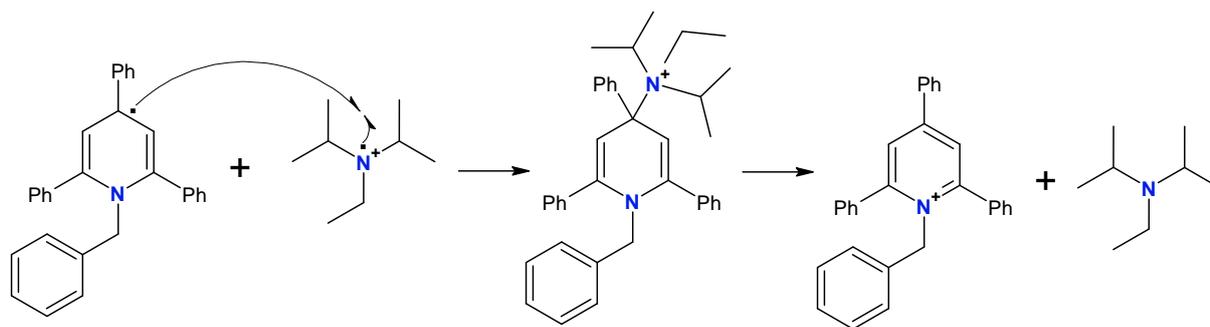


Schéma 41

Pour vérifier la validité de cette hypothèse, des calculs DFT ont été menés afin de déterminer si une telle liaison est effectivement envisageable. Les calculs ont été réalisés au niveau M06-2X/6-31++G** en utilisant le dichlorométhane comme solvant (SMD). Les différentes conformations et approches ont été prises en compte, menant à deux principaux "chemins" : le premier avec l'approche de l'ammonium du même côté que le groupe benzyle, le second du côté opposé. Selon les résultats de nos calculs, un état de transition correspondant à l'association du radical ammonium et du radical pyridine a été identifié. De plus, l'énergie d'activation libre estimée ($+13,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$) indique une faible stabilité du produit ce qui est en accord avec l'hypothèse d'une instabilité de cette espèce rendant l'observation de ces signaux caractéristiques sur le spectre 1D ^1H impossible.

La formation d'une liaison C-N résultant d'une recombinaison entre la DIPEA et le sel de Katritzky, après un transfert électronique, semble donc possible mais reste très instable, ce qui concorde avec la largeur des signaux observés sur le spectre RMN ^1H photo-CIDNP. Cette hypothèse demeure donc plausible et pourrait induire la réaction secondaire décrite dans le schéma 40, accompagnée d'un transfert électronique retour. Cette réaction secondaire pourrait également entraîner une diminution de la réactivité globale de la réaction d'alkylation, et par conséquent, une réduction du rendement quantique.

c. Comportement du radical benzyle

Une des informations clés que nous pouvons tirer de l'étude du mécanisme de la réaction d'alkylation photo-induite de l'alcyne est l'absence de diffusion du radical benzyle. En effet, les cinétiques mesurées sous illumination à $\lambda = 450$ nm et 520 nm révèlent qu'il n'y a pas de latence entre le début de la conversion du pyridinium et la formation du produit d'alkylation. De plus, la formation du produit d'alkylation s'arrête dès que le pyridinium est entièrement consommé. De même, l'absence de diffusion du radical benzyle est également confirmé par l'observation de la polarisation sur le spectre ^1H photo-CIDNP sous illumination à $\lambda = 450$ nm liée à la formation des sous-produits générés par la réaction du radical provenant du groupement partant. Par ailleurs, le produit d'alkylation montre également une polarisation avec des signaux fins, qui suggèrent que le groupement partant ne diffuse pas dans le milieu avant de réagir. En effet, le temps de relaxation T_1 d'un radical est très court ; si celui-ci diffusait avant de réagir, sa polarisation aura relaxée et aucune polarisation ne devrait être observée sur le spectre ^1H photo-CIDNP.

De même, sous illumination à $\lambda = 520$ nm, l'absence de polarisation sur le spectre ^1H photo-CIDNP pour les protons des sous-produits et du produit de la réaction d'alkylation n'est pas due à une diffusion du groupement benzyle. En effet, nous n'observons pas d'élargissement des signaux, qui pourrait résulter d'une accumulation d'espèces paramagnétiques dans le milieu, et aucune diffusion manifeste n'apparaît dans les courbes des suivis cinétiques. L'absence de polarisation sur le spectre ^1H photo-CIDNP sous illumination à $\lambda = 520$ nm peut s'expliquer par la faible cinétique de la réaction.

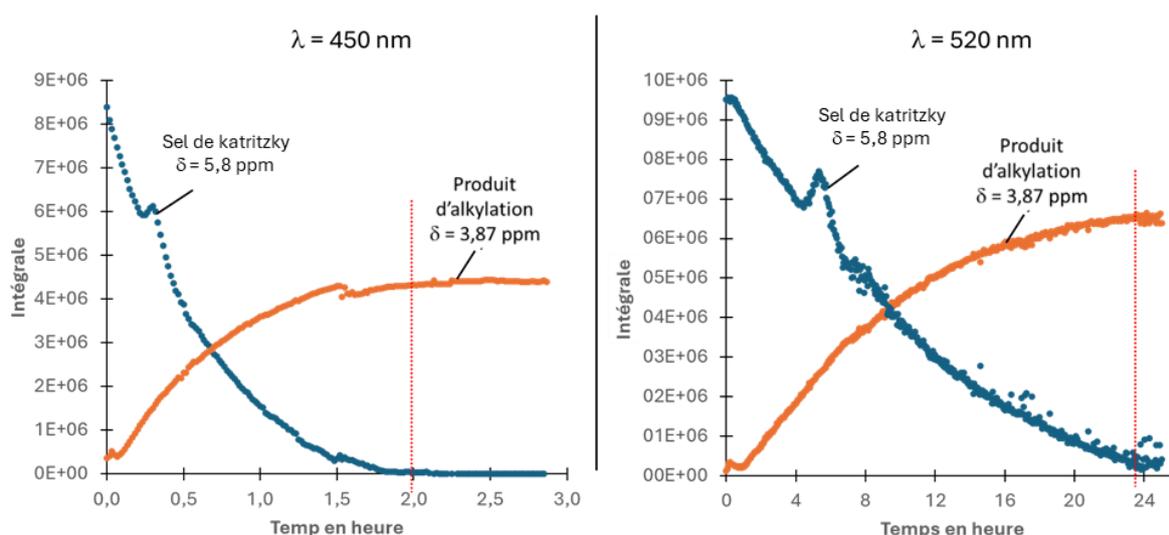


Figure 50. Courbes cinétiques de la réaction d'alkylation de l'alcyne via un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA) obtenues sous illumination à $\lambda = 450$ nm (gauche) et à $\lambda = 520$ nm (droite), pour un milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne, dans le dichlorométhane, à 293K et à 600 MHz.

À la lumière de ces observations, il nous a semblé pertinent de postuler que la réaction d'alkylation photo-induite de l'alcyne s'effectue au sein d'une cage de solvant, empêchant ainsi les différents radicaux formés de s'échapper. Cela suppose que le complexe EDA, à lui seul, ne suffit pas à favoriser la formation du produit d'alkylation. Par conséquent, il est crucial de mener une étude approfondie afin de mieux appréhender les divers états d'agrégation possibles et d'établir le lien qui peut exister entre l'agrégation et la réactivité. Cette analyse constitue la seconde partie de ce travail.

III- Caractérisation des agrégats « complexe EDA/alcyne ».

La RMN est une méthode particulièrement utile pour l'étude de l'agrégation, car elle fournit des informations précieuses sur la structure, la dynamique et les interactions au niveau moléculaire, contribuant ainsi à la compréhension des processus d'agrégation. En effet lorsqu'une molécule passe de l'état dissocié à un état agrégé, la taille des molécules et les champs magnétiques locaux autour des noyaux subissent des changements. Ces variations peuvent être mises en évidence par RMN, notamment par la mesure du coefficient de diffusion et le déplacement chimique.

1- Influence de la concentration du sel de Katritzky.

Dans le cas du sel de Katritzky, des solutions de concentrations 0,2 M, 10 mM, 5 mM, 2,5 mM, 1 mM, 0,5 mM, 0,25 mM et 0,1 mM ont été préparées dans du CD_2Cl_2 , et des spectres RMN 1D 1H ainsi que des cartes 1H DOSY ont été réalisés sur chaque solution. Les spectres RMN 1D 1H montrent pour chaque signal proton de la molécule, des déplacements chimiques variant légèrement en fonction de la concentration (figure 51). Ces observations sont compatibles avec un phénomène d'agrégation faible en solution du sel de Katritzky, suggérant un équilibre rapide entre les formes libres et agrégées. Ces observations ont été confirmées par les calculs des masses molaires, basés sur les coefficients de diffusion mesurés sur les cartes 1H DOSY (Figure 52). En effet, les masses molaires calculées montrent qu'à mesure que la concentration de sel de Katritzky augmente, la masse estimée à l'aide de la méthode de calibration externe s'accroît également (Tableau 3). Il est à noter qu'une surestimation de la masse molaire du sel de Katritzky a été observée pour les concentrations supérieures à 0,25 mM. Ainsi, nous pouvons conclure que pour des concentrations inférieures à 0,25 mM, les interactions intermoléculaires peuvent être négligées et le sel de Katritzky est sous la forme de monomère très majoritaire.

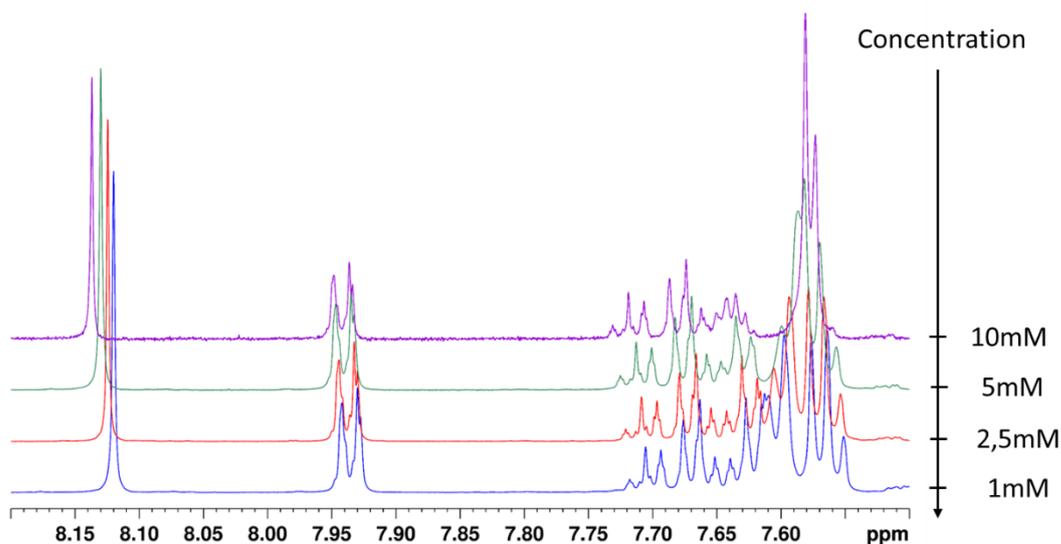


Figure 51. Superposition de spectres 1D ¹H d'une solution de sel de Katritzky avec des concentrations à 10 mM, 5 mM, 2,5 mM et 1 mM.

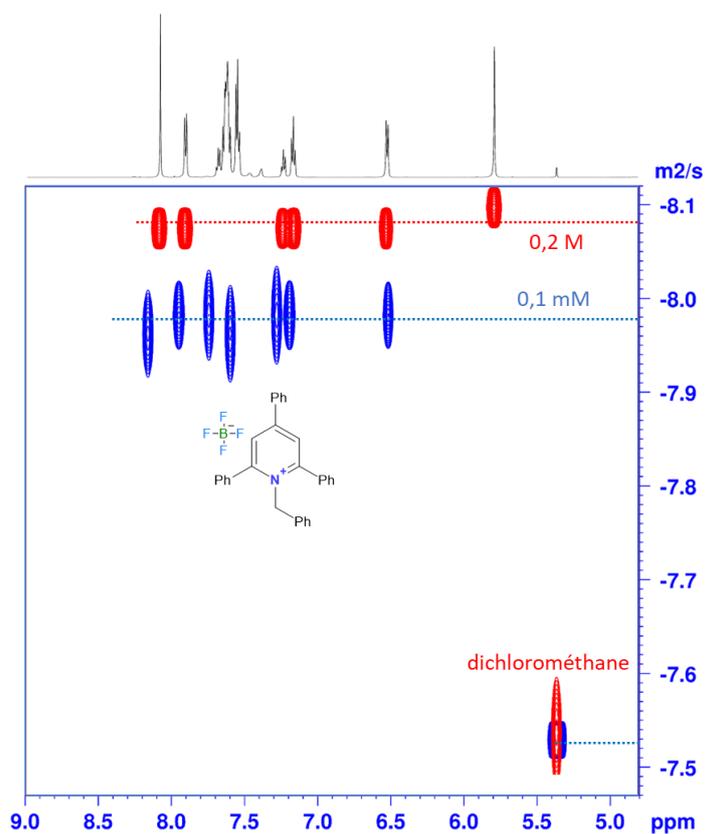


Figure 52. Superpositions des cartes ¹H DOSY-PROJECTED d'une solution sel de Katritzky à 0,1 mM (bleu) et à 0,2 M (rouge), à 293 K et 600 MHz. La référence est le dichlorométhane.

| Concentration en sel de Katritzky | 0,2 M | 0,5 mM | 0,25 mM | 0,1 mM |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Masse estimée du sel de Katritzky | 803 g.mol ⁻¹ | 564 g.mol ⁻¹ | 508 g.mol ⁻¹ | 477 g.mol ⁻¹ |

Tableau 3. Masse molaire estimée du sel de Katritzky en fonction de la concentration de la solution.

a. Réactivité du sel de Katritzky à basse concentration.

La question de la réactivité du sel de Katritzky dans des conditions de concentration inférieures à 0,25 mM mérite d'être examinée. Pour y répondre, des expériences de ^1H photo-CIDNP et des études cinétiques ont été réalisées à une concentration de 0,1 mM. Les expériences ^1H photo-CIDNP, effectuées à $\lambda = 450$ nm et 520 nm sur un mélange réactionnel contenant 0,1 mM de sel de Katritzky et 4 équivalents de DIPEA dans le CH_2Cl_2 ont révélé, dans les deux cas, une polarisation des protons -CH du sel de Katritzky ainsi que les protons des groupes - CH_3 de la DIPEA (Figure 53, 55). Cela indique qu'il y a bien un transfert électronique sous illumination à ces deux longueurs d'ondes, prouvant la formation des complexes EDA à cette concentration. Cependant, après trois heures d'illumination, aucune conversion du sel de Katritzky ni formation de sous-produits, tels que le 1,2-diphényléthane, n'a été observée (Figure 54, 56).

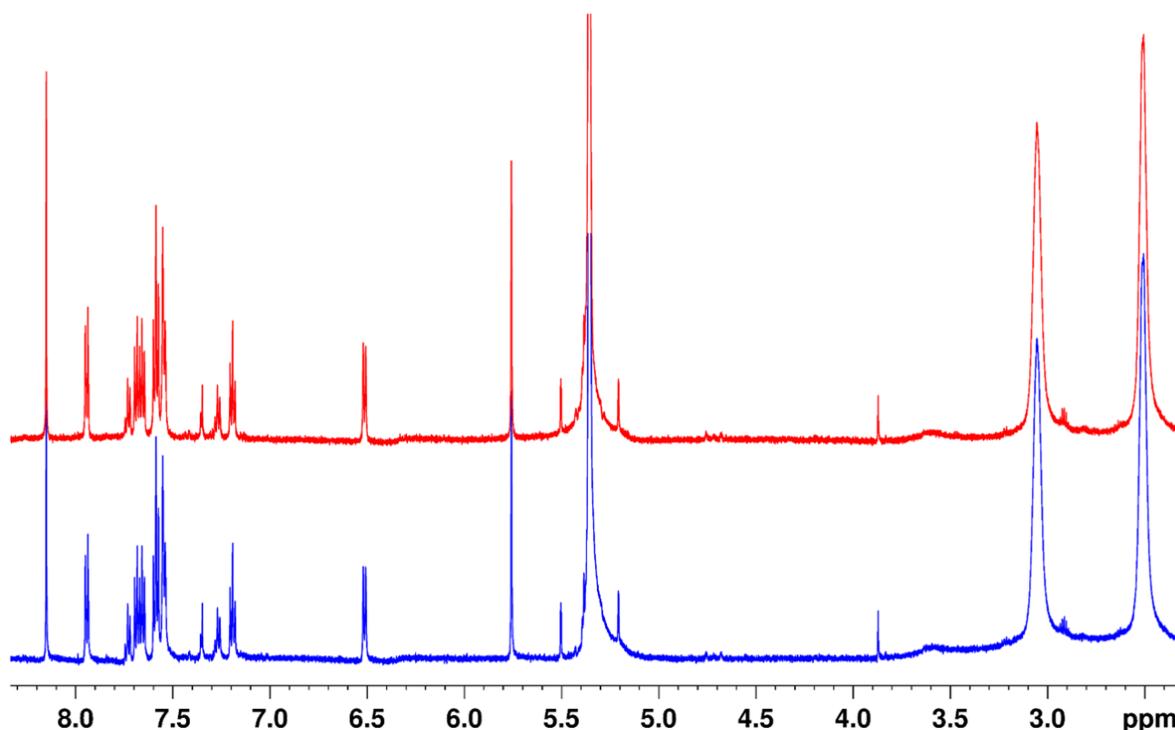


Figure 53. Spectres 1D ^1H après 3h d'illumination à $\lambda = 520\text{nm}$ (haut), et avant illumination (bas), du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

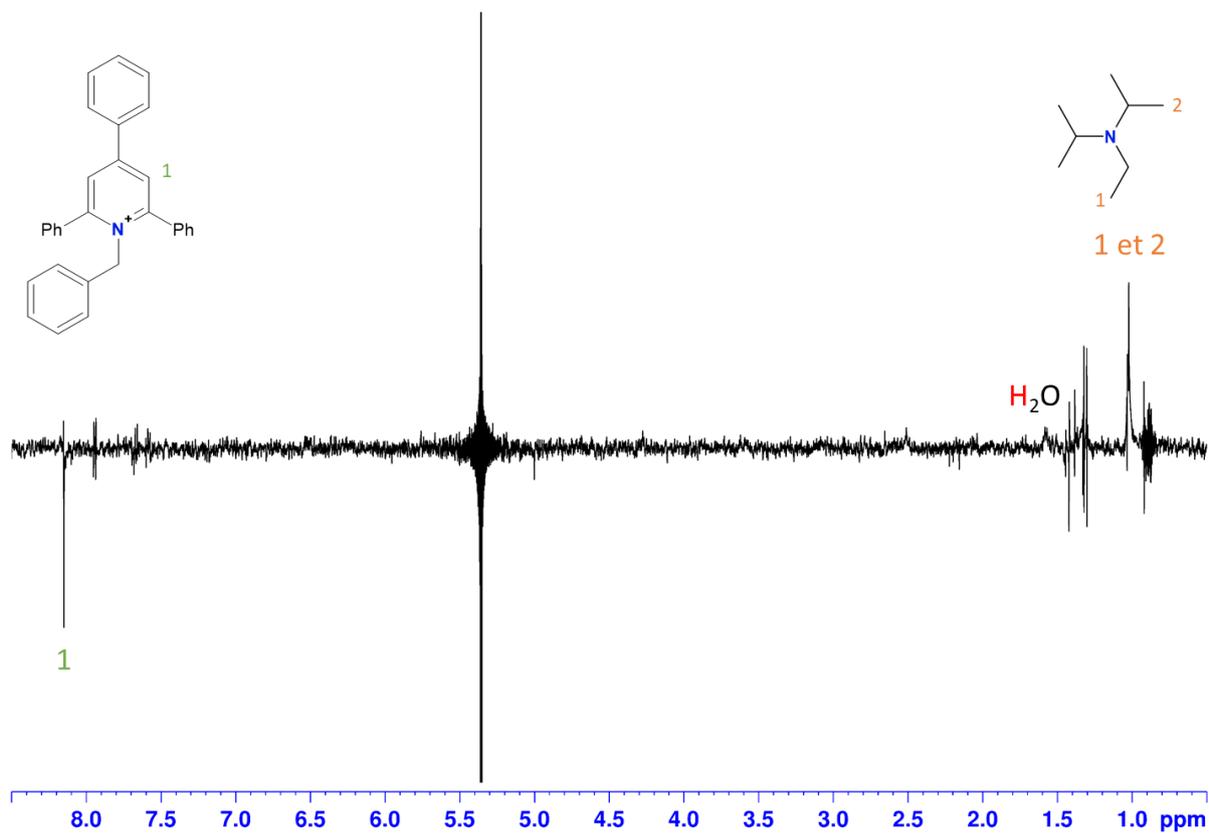


Figure 54. Spectre ^1H photo-CIDNP sous illumination à $\lambda = 520$ nm, du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

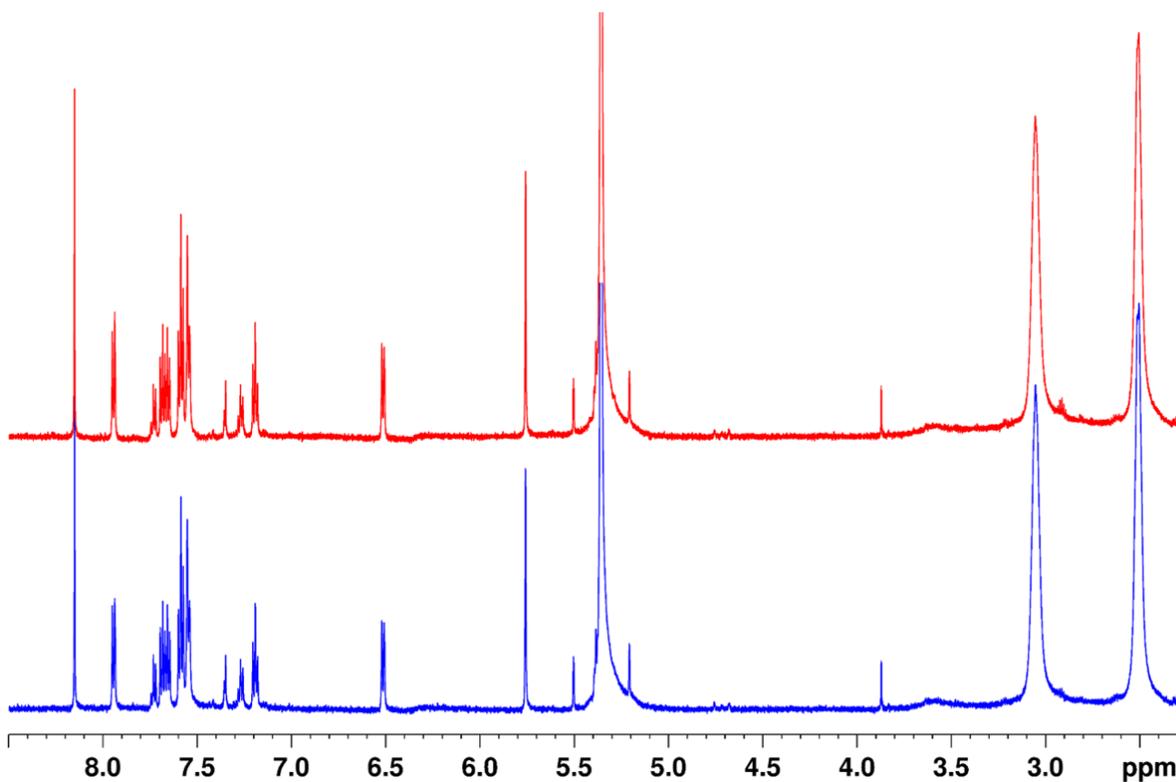


Figure 55. Spectres 1D ^1H après 3h d'illumination à $\lambda = 450$ nm (haut) et avant illumination (bas), du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

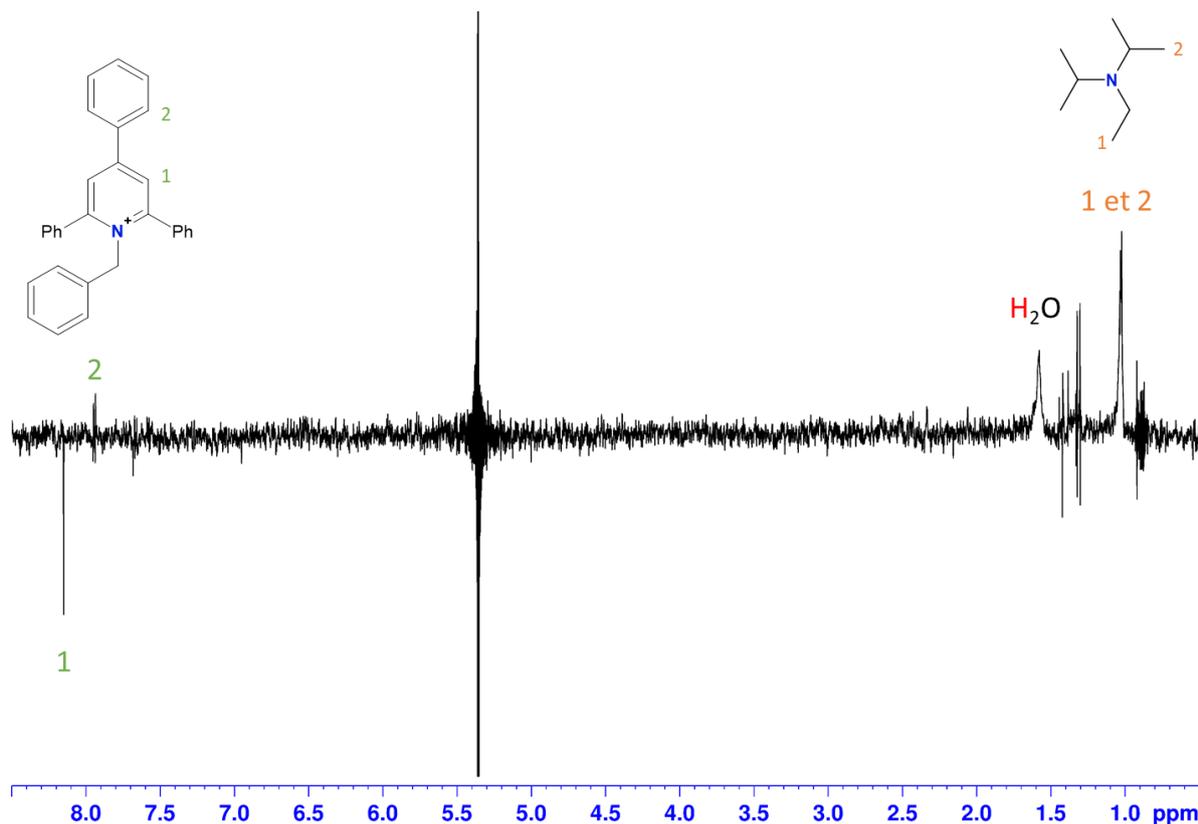


Figure 56. Spectre ^1H photo-CIDNP sous illumination à $\lambda = 450\text{nm}$, du milieu réactionnel avec $0,1\text{ mM}$ de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz .

Pour déterminer si un complexe EDA en l'absence de tout état d'agrégation est réactif, nous avons ajouté 2 équivalents d'alcyne à une solution de $0,1\text{ mM}$ de sel de Katritzky contenant 4 équivalents de DIPEA dans le CH_2Cl_2 . Nous émettons l'hypothèse qu'à cette concentration aucune interaction n'est possible entre l'alcyne et le complexe EDA. Dans ces conditions, les spectres ^1H photo-CIDNP obtenus sous illumination à $\lambda = 450\text{ nm}$ et 520 nm montrent qu'à $\lambda = 520\text{ nm}$, il y a une polarisation marquée sur la DIPEA et le sel de Katritzky, tandis qu'à $\lambda = 450\text{ nm}$, seule la polarisation de l'eau est observée (Figure 58, 60). La polarisation de l'eau est possible suite à sa réaction avec la DIPEA pour former de la diisopropylamine. Les expériences de ^1H photo-CIDNP démontrent que dans ces conditions très diluées et en présence de l'alcyne, le transfert électronique des complexes EDA se produit aux longueurs d'ondes $\lambda = 450\text{ nm}$ et 520 nm . Cependant, après une nuit d'illumination à $\lambda = 450\text{ nm}$, aucune conversion de l'alcyne n'est observée et seulement une légère conversion du sel de Katritzky a été notée, tandis que la DIPEA a réagi de manière significative (Figure 57). Sous illumination à $\lambda = 520\text{ nm}$, après un week-end d'illumination, aucune conversion de l'alcyne ou du sel de Katritzky n'a été constatée, alors que la conversion de la DIPEA en diisopropylamine est clairement observée (Figure 59).

Ces résultats confirment une nouvelle fois la non-réactivité du sel de Katritzky dans des conditions très diluées, où la formation d'agrégats autres que les complexes EDA peut être considérée comme

négligeable. Il apparaît donc que la réaction d'alkylation d'alcyne nécessite la formation d'agrégats de tailles plus importantes issus des complexes EDA pour se réaliser.

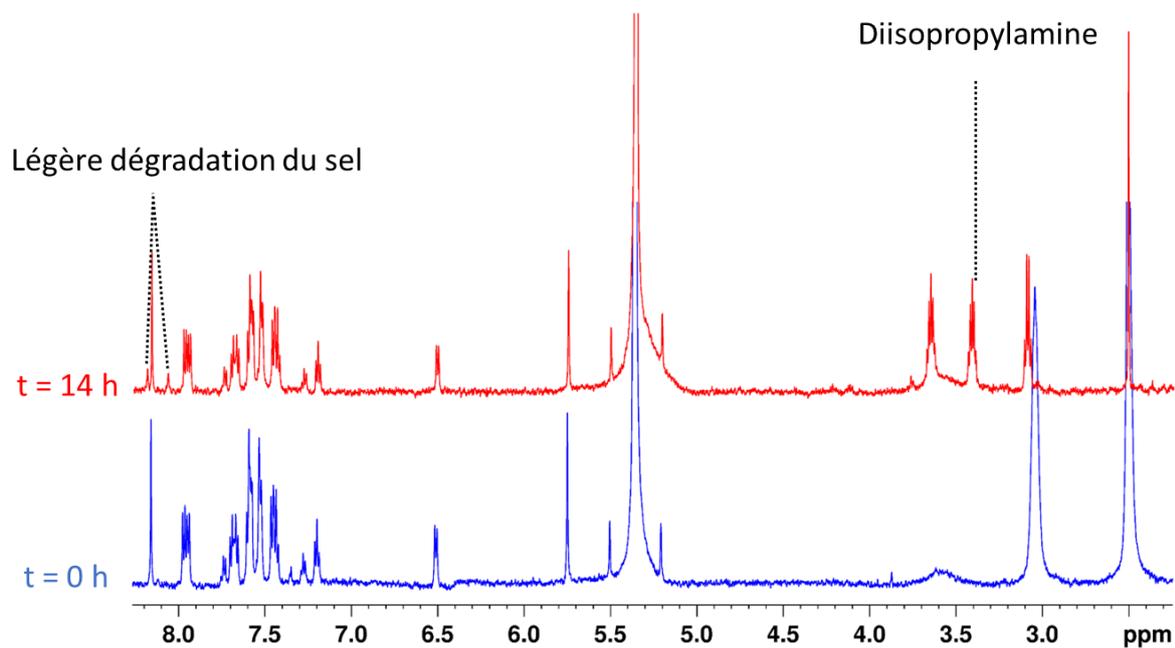


Figure 57. Spectres 1D ^1H après 14h sous illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$ (haut) et avant illumination (en bas), du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

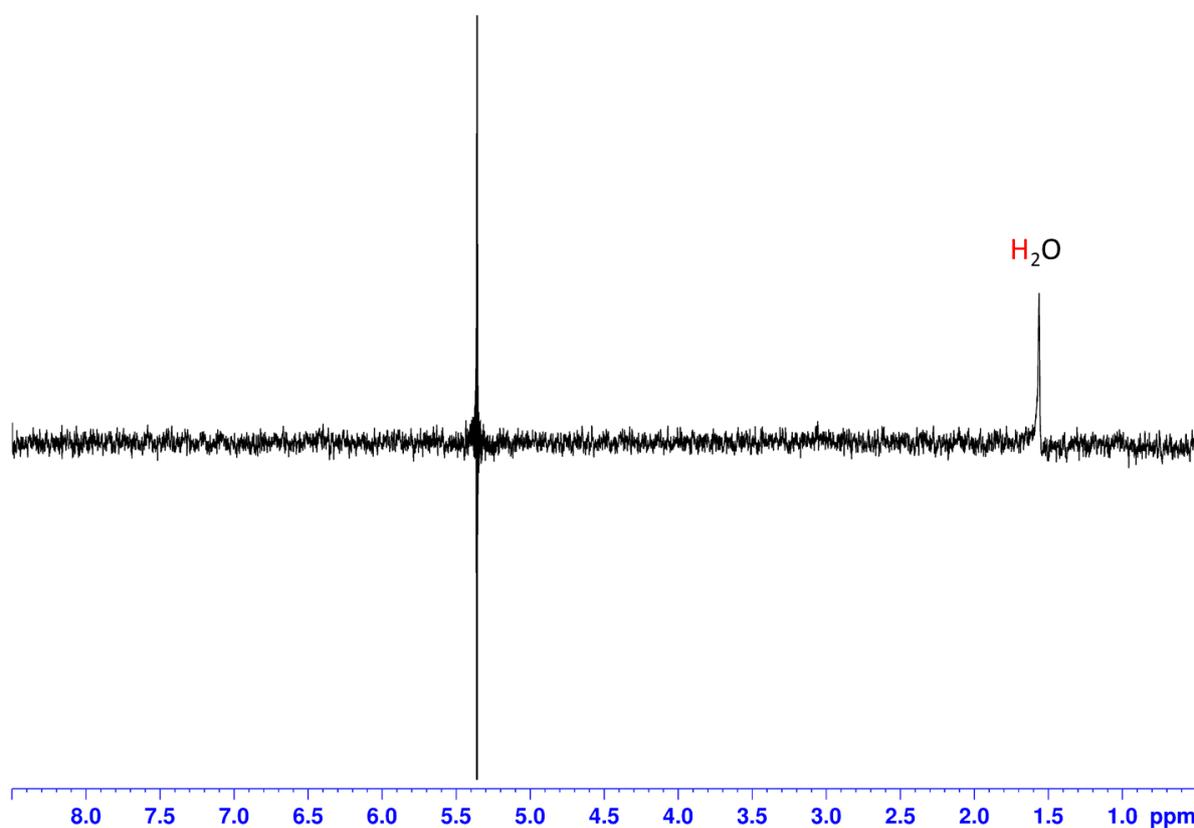


Figure 58. Spectre ^1H photo-CIDNP sous une illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$, du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne dans le dichlorométhane, à 293K et à 600MHz.

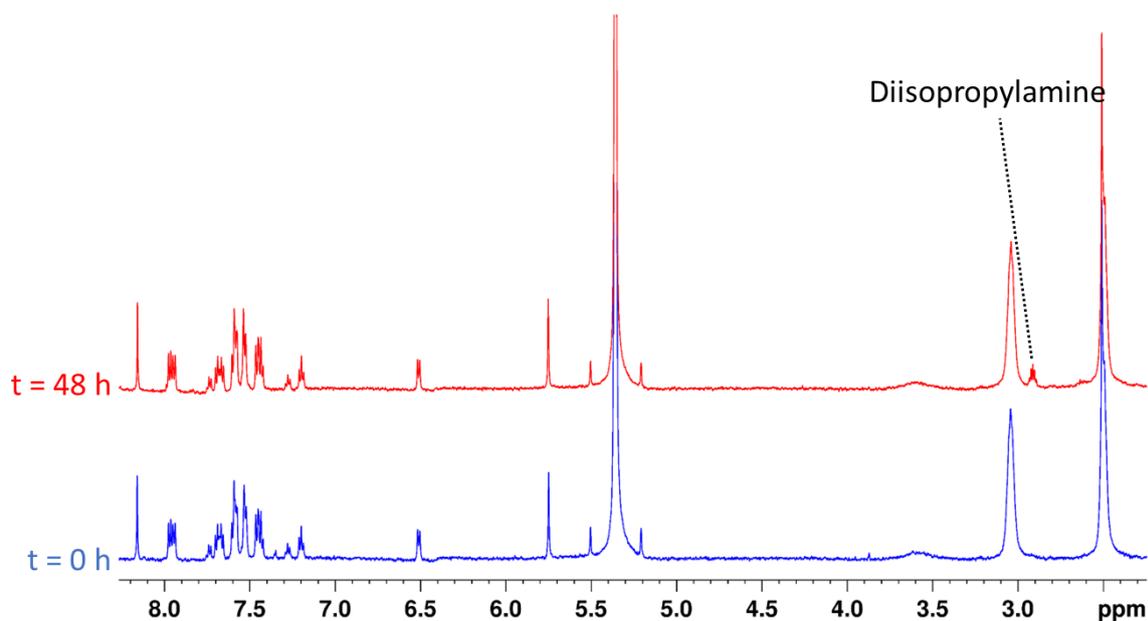


Figure 59. Spectres 1D ^1H après deux jours sous illumination à $\lambda = 520\text{nm}$ (haut) et avant illumination (en bas), du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne dans le dichlorométhane, à 293K et à 600MHz.

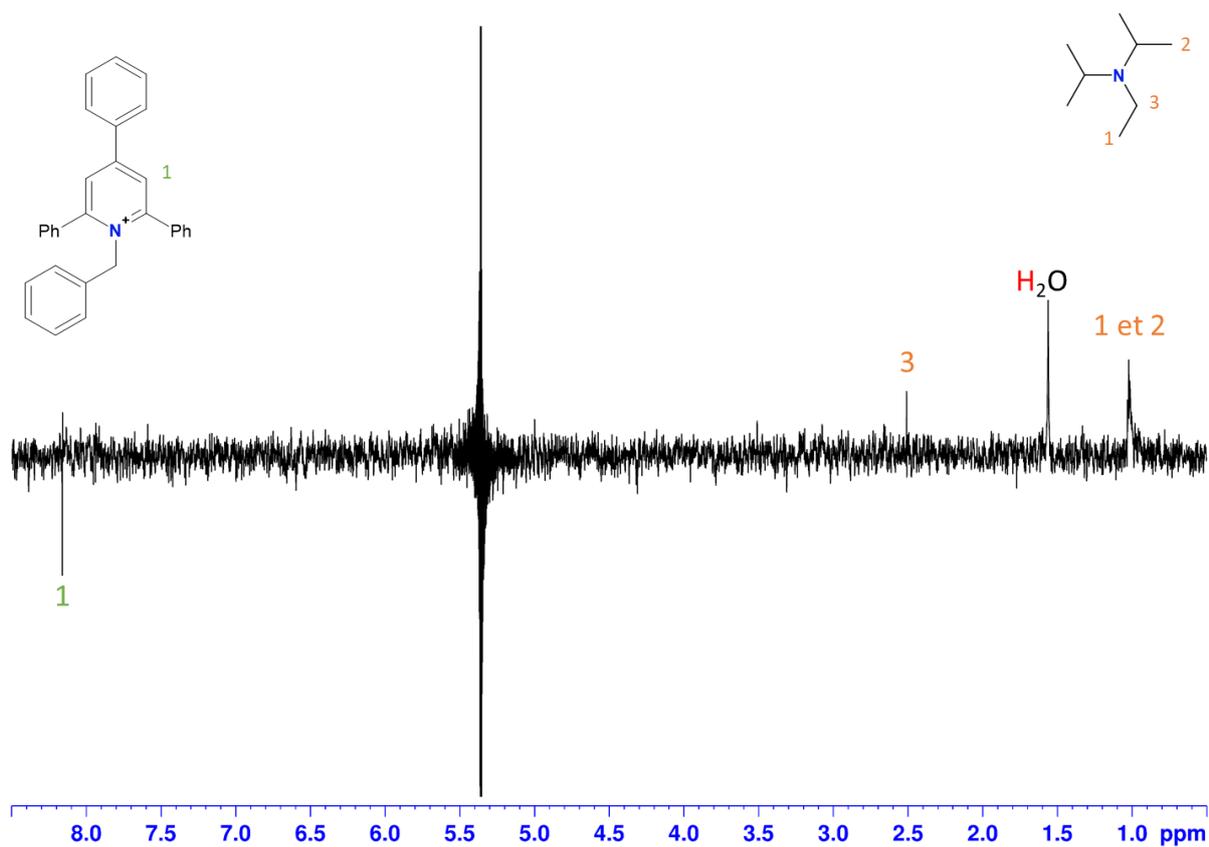


Figure 60. Spectre 1D ^1H photo-CIDNP sous illumination à $\lambda = 520\text{nm}$, du milieu réactionnel avec 0,1 mM de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz .

2- Interaction de l'alcyne avec le complexe EDA.

Pour déterminer si le substrat contribue à la formation d'agrégats avec les complexes EDA, nous avons utilisé les mêmes méthodes que précédemment, s'appuyant sur des expériences RMN de diffusion (^1H DOSY) et des spectres 1D ^1H réalisés à différentes concentrations de substrat. Les résultats obtenus à partir de l'analyse des spectres 1D ^1H montrent que l'ajout de 1, 2 ou 3 équivalents d'alcyne à des solutions de sel de Katritzky à 0,1 M contenant 4 équivalents de DIPEA entraîne un déplacement des résonances des signaux des protons du sel de Katritzky, de la DIPEA et de l'alcyne (Figure 61). Ces changements indiquent une modification de l'environnement chimique des protons, ce qui prouve clairement que, dans les conditions de concentrations étudiées, l'alcyne interagit avec le sel de Katritzky et la DIPEA, contribuant ainsi à la formation d'agrégats avec les complexes EDA.

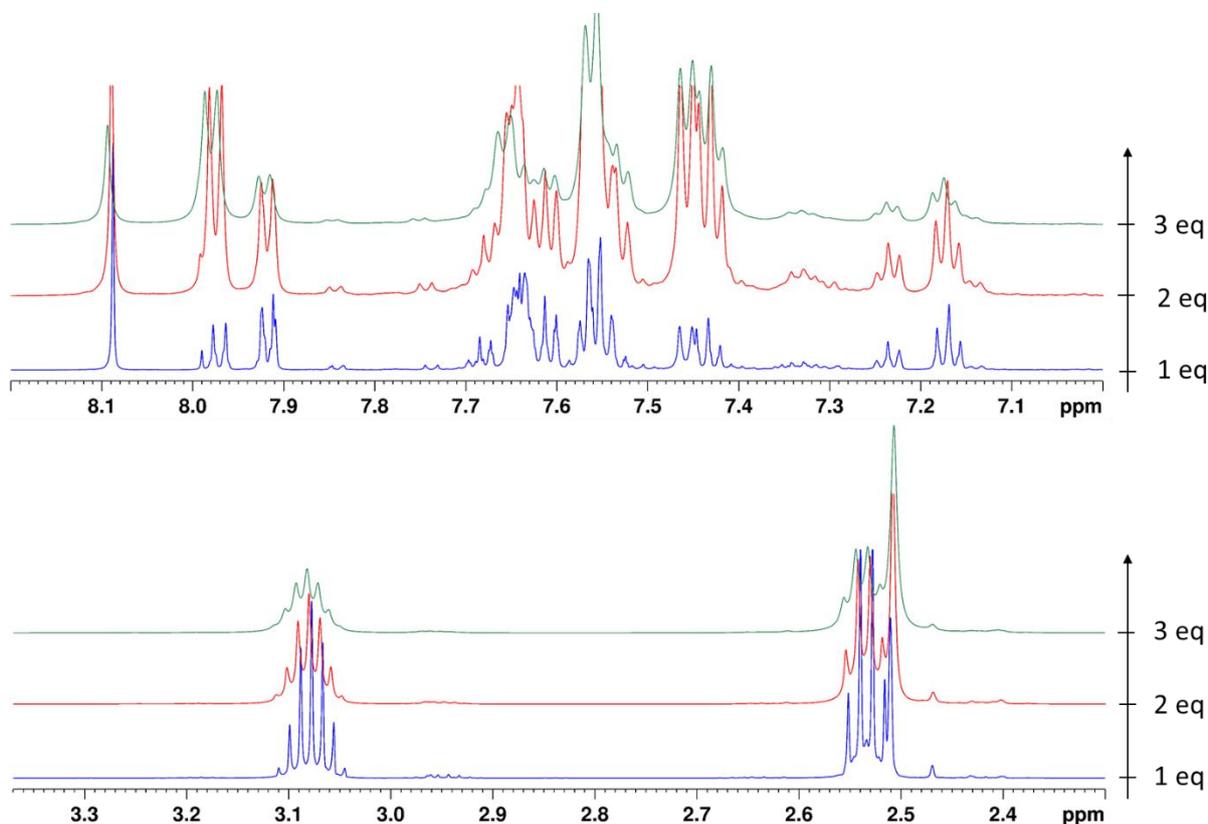


Figure 61. Agrandissements des spectres 1D ^1H du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1, 2 ou 3 équivalents d'alcyne, à 293 K et 600M Hz. Zones de déplacement chimique entre 8,20 et 7,00 ppm (haut) et entre 3,40 et 2,30 ppm (bas).

De plus, les masses molaires calculées à partir des coefficients de diffusion mesurés à l'aide des expériences ^1H DOSY (Figure 62 et Annexe A3-1 et A3-2) viennent corroborer nos observations. En effet, les masses molaires du sel de Katritzky et de l'alcyne, estimées à partir des coefficients de diffusion extraits des cartes ^1H DOSY obtenues pour des solutions contenant 1 et 3 équivalents d'alcyne, montrent une augmentation d'environ 100 g/mol et 60 g/mol respectivement (Tableau 4). Ces données sont significatives et indiquent que l'ajout d'une quantité croissante d'alcyne favorise

l'augmentation de la proportion d'agrégats (sel de Katritzky : DIPEA : alcyne) dans le milieu, ce qui semble être à l'origine de l'augmentation des rendements expérimentaux observés (Figure 48).

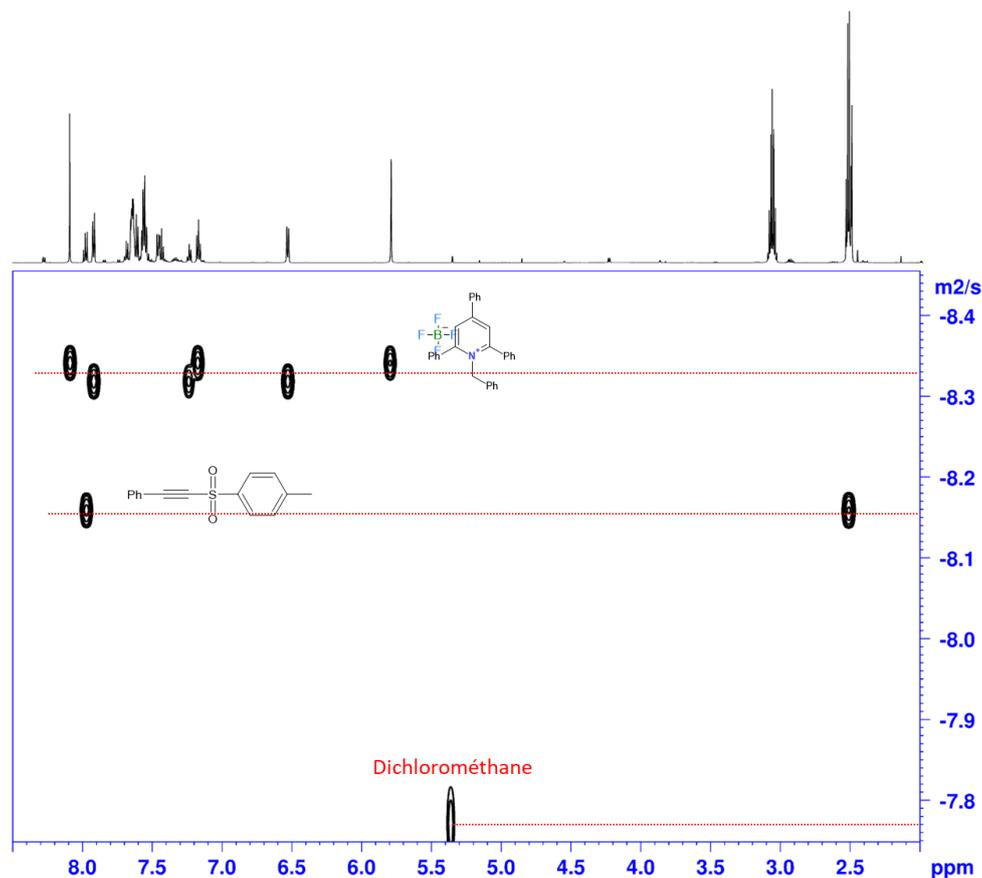


Figure 62. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent d'alcyne, à 293 K et à 600 MHz. Le dichlorométhane est choisi comme référence pour la calibration externe.

| Nombre d'équivalent d'alcyne | 1 | 2 | 3 |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Estimation de la masse du sel | 795 g.mol ⁻¹ | 847 g.mol ⁻¹ | 894 g.mol ⁻¹ |
| Estimation de la masse de l'alcyne | 306 g.mol ⁻¹ | 352 g.mol ⁻¹ | 366 g.mol ⁻¹ |

Tableau 4. Masse molaire estimée du sel de Katritzky et du 1-Méthyl-4-[(phényléthyne)sulfonyl]benzène, en fonction du nombre d'équivalent d'alcyne ajouté.

3- Mise en évidence de la relation entre agrégation et réactivité

Nous avons montré que l'agrégation du substrat avec le complexe EDA joue un rôle central dans la réaction d'alkylation. En effet, l'absence de diffusion du groupe partant empêche l'alkylation en dehors de la sphère de solvatation. La proximité des réactifs au sein de cette sphère constitue ainsi le moteur de la réaction, tant pour la formation des sous-produits que pour le produit d'alkylation. Les états d'agrégation et leurs proportions dans le milieu exercent donc un impact direct sur la chimio-sélectivité

de la réaction. Il est par conséquent essentiel de comprendre la relation qui pourrait exister entre la structure des agrégats intermédiaires formés et les résultats de la réaction d'alkylation de l'alcyne.

Les états d'agrégation impliqués dans la formation des sous-produits 1,2-diphényléthane et de l'addition d'un benzyle sur le pyridinium sont les agrégats des complexes EDA de stœchiométrie 2:2 et 2:4. Ces agrégats constituent des dimères des complexes EDA 1:1 ou 1:2 qui doivent absorber deux photons pour permettre deux transferts électroniques. En effet, il est nécessaire que les deux transferts électroniques se produisent dans la même sphère de solvatation afin de libérer deux radicaux benzyles pour former le 1,2-diphényléthane, ainsi que d'ajouter un radical benzyle à un pyridinium pour donner le sous-produit 2,4,6-phényl-1-benzyl-4-benzyl-1,4-dihydropyridine. Nous avons délibérément choisi les états d'agrégation les plus simples pour mener à ces sous-produits, car ce sont vraisemblablement les agrégats les plus présents dans le milieu réactionnel (Schéma 42).

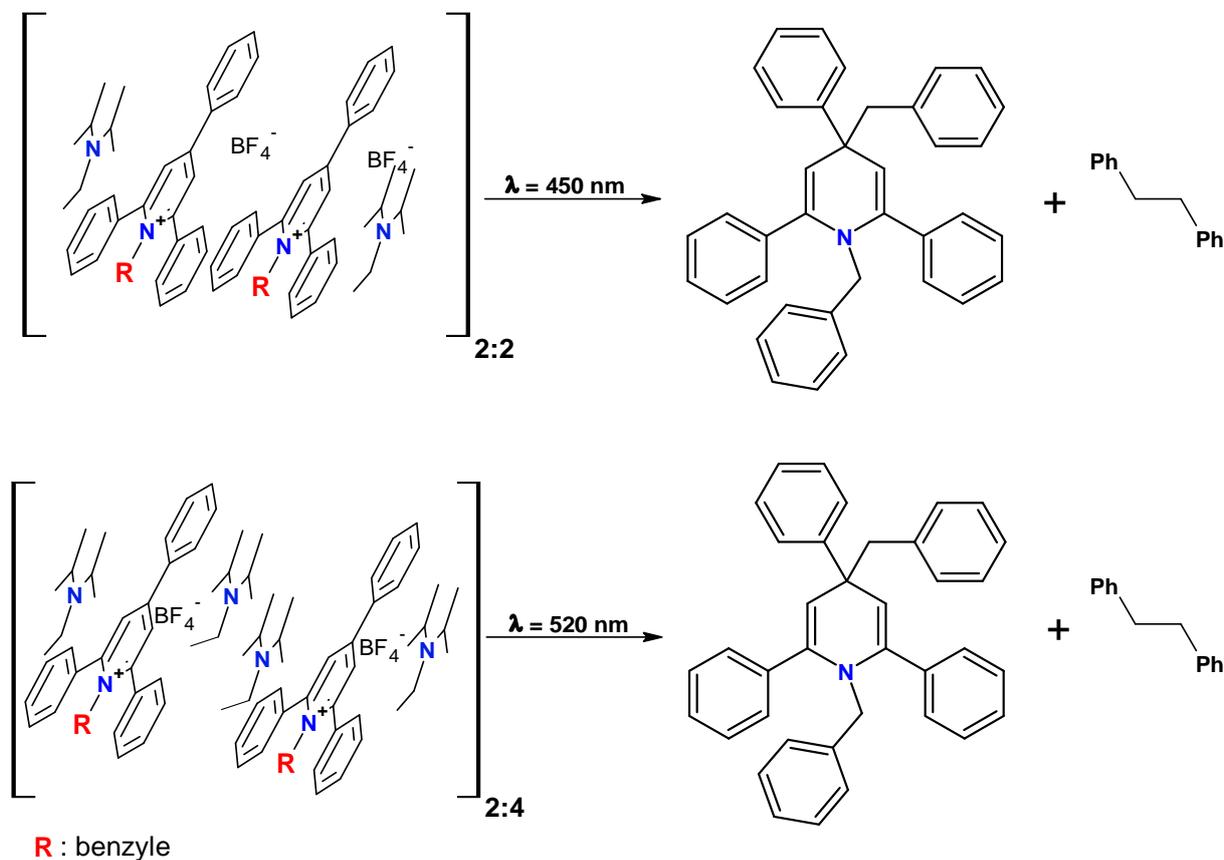


Schéma 42

Concernant les agrégats responsables de la formation du produit lors de la réaction d'alkylation de l'alcyne, il s'agit des agrégats sel de Katritzky : DIPEA : alcyne dans des rapports de 1:1:1 et 1:2:1 (pour des raisons déjà mentionnées, nous nous sommes concentrés exclusivement sur les agrégats les moins complexes). L'agrégation d'un alcyne avec un complexe EDA permet, après le transfert électronique, au groupe partant du pyridinium de réagir avec l'alcyne. La proximité spatiale entre ces espèces est suffisante pour favoriser cette réaction d'alkylation (Schéma 43).

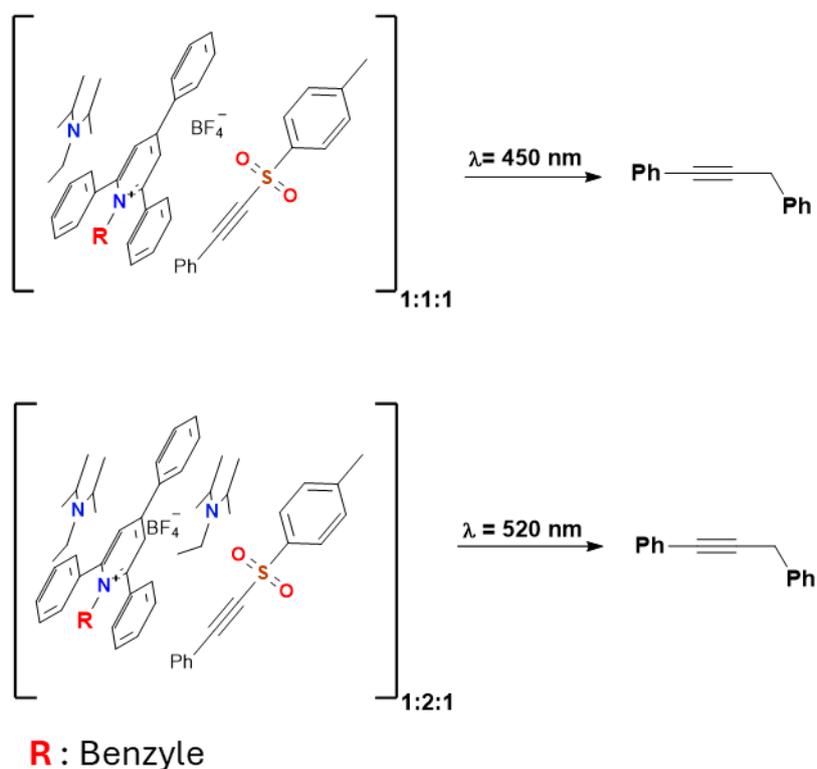


Schéma 43

IV- Exploration de nouveaux substrats pour la réaction d'alkylation photo-induite *via* le complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA).

Dans le cadre de notre étude sur le mécanisme de la réaction d'alkylation photo-induite de l'alkyne, nous avons démontré que cette réaction s'effectue par un processus radicalaire. L'étape d'alkylation de l'alkyne se déroule principalement dans la sphère de solvatation, faisant des interactions entre le substrat alkyne et les complexes EDA la force motrice de ce processus. Afin de vérifier si ce mode de réactivité peut être généralisé à d'autres substrats, nous avons décidé de mener des études similaires sur les substrats suivants : le β -nitrostyrène, le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, et le disulfure de diphényle. Ces molécules, bien que différentes, ont été décrites dans la littérature comme substrats pour des réactions d'alkylation photo-induites avec des réactivités différentes^{236,237}.

Pour disposer de données sur la réactivité de ces trois substrats dans des conditions similaires à celles de l'alkyne, le Dr Margaux post-doctorante dans l'équipe chimie du fluor, a soumis ces trois substrats

à la réaction d'alkylation photo-induite impliquant le complexe EDA formé entre le sel de Katritzky et la DIPEA dans un rapport de 1:4, conditions utilisées pour étudier le mécanisme de la réaction avec le substrat alcyne. Les résultats obtenus montrent une faible réactivité pour le β -nitrostyrène (Tableau 5) et le disulfure de diphenyle (Tableau 7), avec des rendements ne dépassant pas 16 % pour le β -nitrostyrène et 26 % pour le disulfure de diphenyle, quel que soit la longueur d'onde d'excitation ($\lambda = 520$ ou 450 nm) et la quantité de substrat impliquée dans la réaction (1 ou 3 équivalents). En revanche, le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate montre une réactivité modérée avec environ 46 % ($\lambda = 450$ nm) et 55 % ($\lambda = 520$ nm) pour l'ajout de 1 équivalent de substrat, ainsi qu'un rendement élevé de 88 % ($\lambda = 450$ nm) et 90 % ($\lambda = 520$ nm) lorsque 3 équivalents de substrats sont utilisés (Tableau 6).

| Sel de Katritzky/ DIPEA/ Substrat | Concentration (M) | Irradiation | Rendement en RMN (%) |
|-----------------------------------|-------------------|-------------|----------------------|
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 450 nm | 16 |
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 525 nm | 4 |
| 1/ 4/ 3 | 0,2 M | 525 nm | - |

Tableau 5. Effet de la longueur d'onde et des équivalences relatives pour l'alkylation photo-induite du β -nitrostyrène.

| Sel de Katritzky/ DIPEA/ Substrat | Concentration (M) | Irradiation | Rendement en RMN (%) |
|-----------------------------------|-------------------|-------------|----------------------|
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 450 nm | 46 |
| 1/ 4/ 3 | 0,2 M | 450 nm | 88 |
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 525 nm | 55 |
| 1/ 4/ 3 | 0,2 M | 525 nm | 90 |

Tableau 6. Effet de la longueur d'onde et des équivalences relatives pour l'alkylation photo-induite du méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate.

| Sel de Katritzky/ DIPEA/ Substrat | Concentration (M) | Irradiation | Rendement en RMN (%) |
|-----------------------------------|-------------------|-------------|----------------------|
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 450 nm | 10 |
| 1/ 4/ 1 | 0,2 M | 525 nm | 19 |
| 1/ 4/ 3 | 0,2 M | 525 nm | 23 |

Tableau 7. Effet de la longueur d'onde et des équivalences relatives pour l'alkylation photo-induite du disulfure de diphenyle.

1- Expériences ^1H photo-CIDNP : Mise en évidence des transferts électroniques

Notre étude a d'abord consisté à vérifier, pour chacun de ces substrats, que le transfert électronique se produisait. Des expériences de ^1H photo-CIDNP ont donc été réalisées pour chaque substrat sous illumination à $\lambda = 450$ nm et 520 nm dans des solutions de sel de Katritzky à $0,1$ M, comportant 4 équivalents de DIPEA et un équivalent de substrat.

Pour le β -nitrostyrène, sous illumination à $\lambda = 450$ nm, le spectre ^1H photo-CIDNP (Figure 63) montre une polarisation très intense des protons -CH éthyléniques, ainsi que de la polarisation des protons du

sel de Katritzky et de la DIPEA. En revanche, sous illumination à $\lambda = 520$ nm, seules les polarisations des protons éthyléniques du β -nitrostyrène, du $-\text{CH}_2$ du groupe benzyle, et une faible polarisation des protons de la pyridine sont observées. Ces résultats sont surprenants pour une réaction d'alkylation, car les protons éthyléniques du β -nitrostyrène devraient être moins polarisés comparé aux protons de la DIPEA et du sel de Katritzky. En effet, on pourrait s'attendre à observer les protons des composants des complexes EDA plus polarisés que les protons du β -nitrostyrène. Cette forte polarisation des protons éthyléniques du β -nitrostyrène pourrait s'expliquer par le fait que le β -nitrostyrène est également photosensible et absorbe dans le domaine du visible entre $\lambda = 450$ nm et 520 nm.

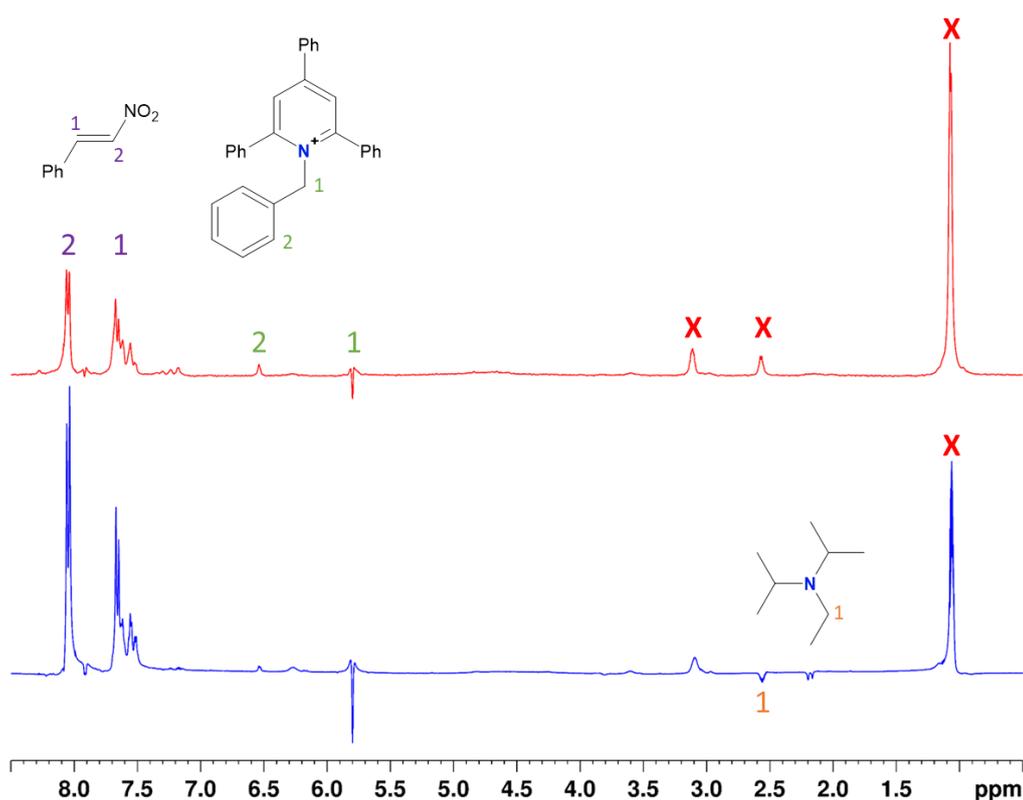


Figure 63. Spectres ^1H photo-CIDNP obtenus avec des illuminations à $\lambda = 520$ nm (haut) et $\lambda = 450$ nm (bas), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de β -nitrostyrène dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz. (X = signaux non totalement supprimés par la présaturation)

Pour le méthyl 2-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, les résultats de l'analyse du spectre ^1H photo-CIDNP indiquent qu'une polarisation du produit de la réaction d'alkylation est observée tant à $\lambda = 450$ nm qu'à $\lambda = 520$ nm. Cela suggère que la réaction pour ce substrat se déroule effectivement dans la sphère de solvatation et que la polarisation des protons du sel de Katritzky et de la DIPEA indique qu'il y a bien un transfert électronique ainsi qu'un transfert retour.

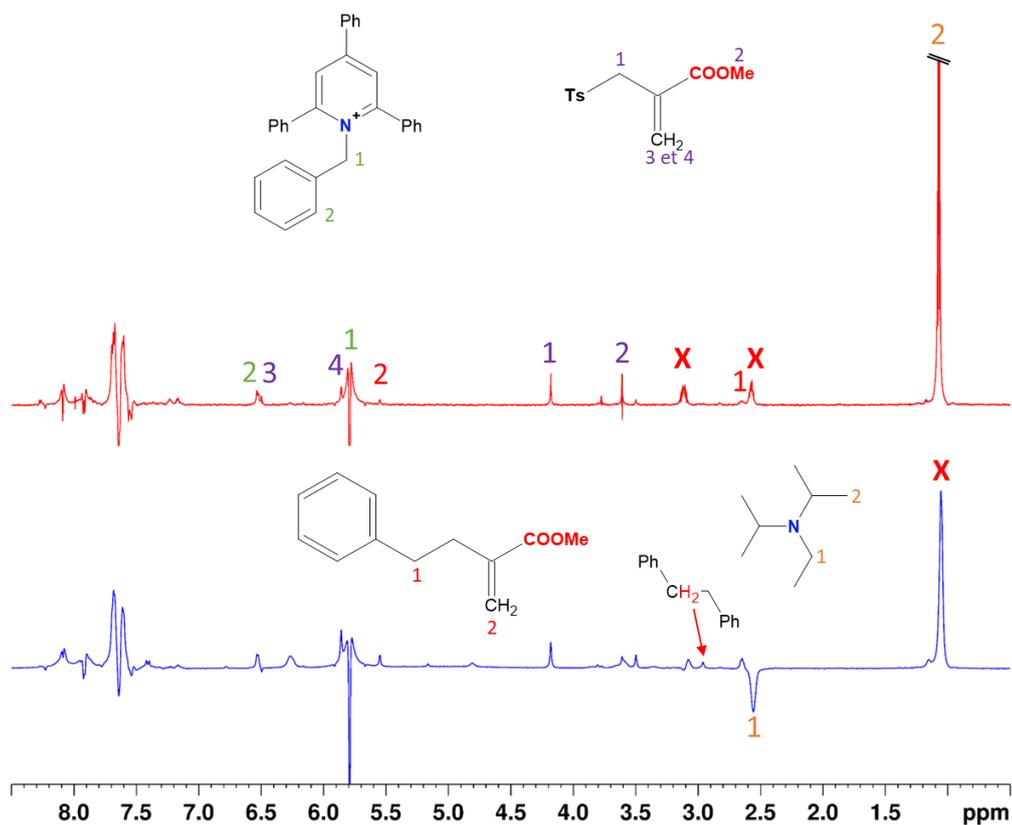


Figure 64. Spectres ^1H photo-CIDNP obtenus avec des illuminations à $\lambda = 520$ nm (haut) et $\lambda = 450$ nm (bas), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz. (X = signaux non totalement supprimés par la présaturation)

En ce qui concerne les expériences de ^1H photo-CIDNP sur la solution avec le disulfure de diphenyle, il n'y a pas de différence notable comparativement aux spectres observés avec les autres substrats. Nous n'avons pas observé de polarisation sur les signaux du produit d'alkylation, que ce soit sous illumination à $\lambda = 450$ nm ou 520 nm. Seul un signal à 7,36 ppm provenant du disulfure de diphenyle est détecté à $\lambda = 450$ nm.

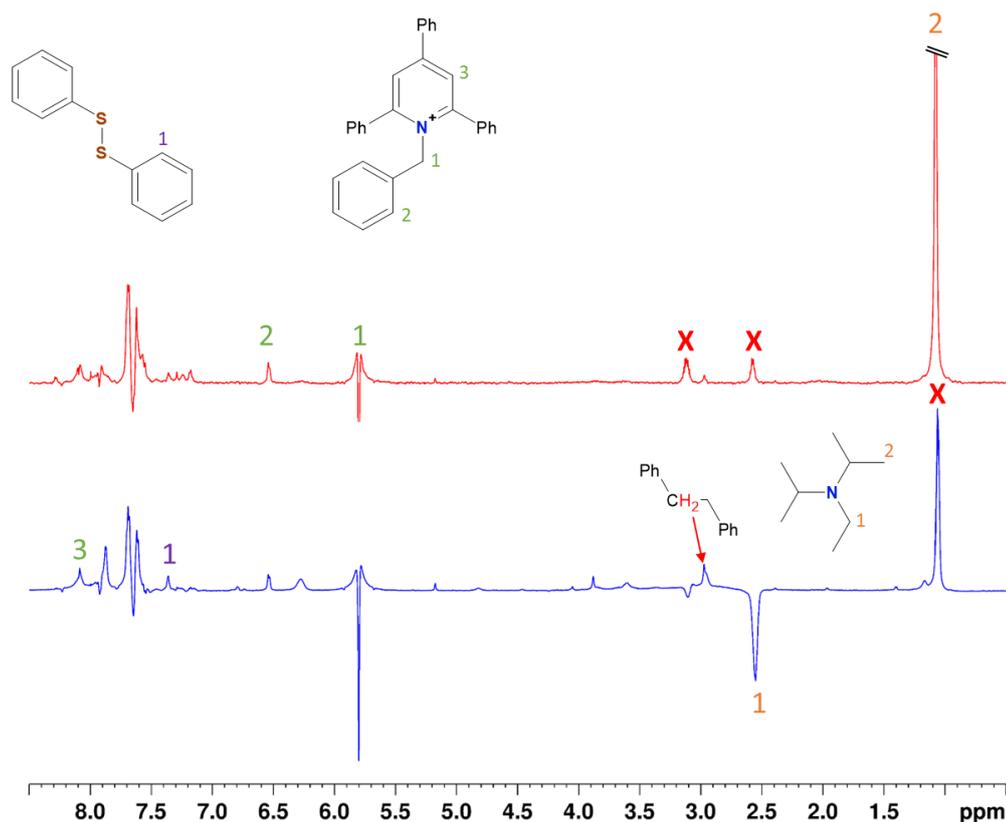


Figure 65. Spectres ^1H photo-CIDNP sous des illuminations à $\lambda = 520$ nm (haut) et $\lambda = 450$ nm (bas), du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de disulfure de diphenyle dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz. (X = signaux non totalement supprimés par la présaturation)

2- Etudes des Interactions substrats/complexes EDA

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude visant à déterminer l'existence d'interactions entre les substrats et les complexes EDA. Pour cela, nous avons mené des expériences de RMN à une dimension ^1H et ^1H DOSY sur trois solutions contenant du sel de Katritzky à 0,1 M, quatre équivalents de DIPEA et 1, 2 ou 3 équivalents de substrat dissous dans CH_2Cl_2 . L'objectif est d'analyser l'influence de l'ajout de quantités croissantes de substrat, tant sur la diffusion des espèces dans la solution que sur les déplacements chimiques des signaux des protons de chaque constituant.

Le β -nitrostyrène - Sur les spectres 1D ^1H de la solution contenant le β -nitrostyrène (Figure 66), seules les résonances du β -nitrostyrène ont montré des variations de déplacements chimiques, tandis que les signaux des groupes $-\text{N}-\text{CH}_2$ et $-\text{CH}$ aromatiques du sel de Katritzky ont présenté un très faible décalage. Ces résultats suggèrent une absence d'interactions entre le β -nitrostyrène et les complexes EDA. Cette hypothèse a été corroborée par les masses molaires, calculées à partir des coefficients de diffusion extraits des cartes ^1H DOSY (Figure 67 et Figures Annexe A3-3 et A3-4), qui restent inchangées quelques soit la quantité de β -nitrostyrène dans la solution (Tableau 8).

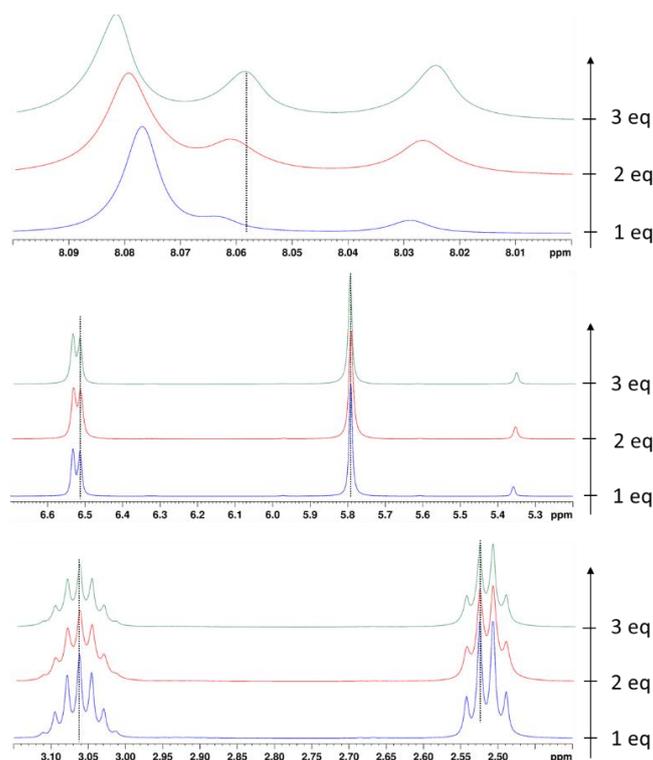


Figure 66. Agrandissements des spectres 1D ^1H du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1, 2 ou 3 équivalents de β -nitrostyrène, à 293 K et à 600 MHz. Zones des déplacements chimiques entre 8,10 et 8,00 ppm (haut), entre 6,70 et 5,20 ppm (milieu) et entre 3,15 et 2,40 ppm (bas).

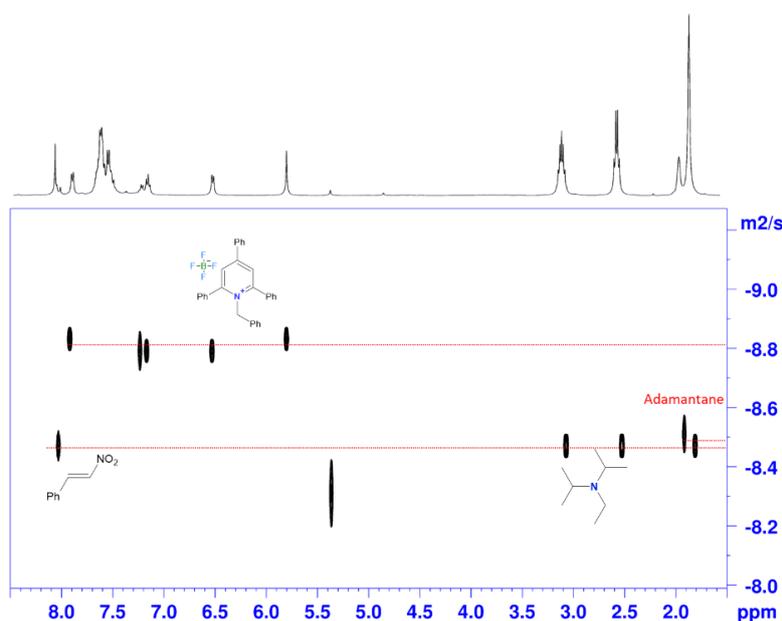


Figure 67. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de β -nitrostyrène, à 293 k et à 600 MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

| Nombre d'équivalent du β -nitrostyrène | 1 | 2 | 3 |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Estimation de la masse du sel | 679 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ | 670 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ | 714 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |
| Estimation de la masse du β -nitrostyrène | 176 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ | 173 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ | 169 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ |

Tableau 8. Masse molaire estimée pour le sel de Katritzky et le β -nitrostyrène, en fonction du nombre d'équivalent de β -nitrostyrène ajouté.

Des suivis cinétiques sous illumination à $\lambda = 450$ nm et à $\lambda = 520$ nm ont été réalisées sur un milieu réactionnel composé de 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de β -nitrostyrène. Nous observons une conversion complète du β -nitrostyrène, et ce, de façon beaucoup plus rapide que le sel de Katritzky et aucune formation du produit d'alkylation du β -nitrostyrène n'a été constatée, tant lors de l'illumination à $\lambda = 450$ nm qu'à $\lambda = 520$ nm. Cela semble confirmer l'hypothèse que le β -nitrostyrène est photoactif. Cette hypothèse a été confirmée par l'irradiation à $\lambda = 450$ nm d'une solution de 0,1 M de β -nitrostyrène dans le CH_2Cl_2 , où nous observons une photoisomérisation de la double liaison (Figure 68).

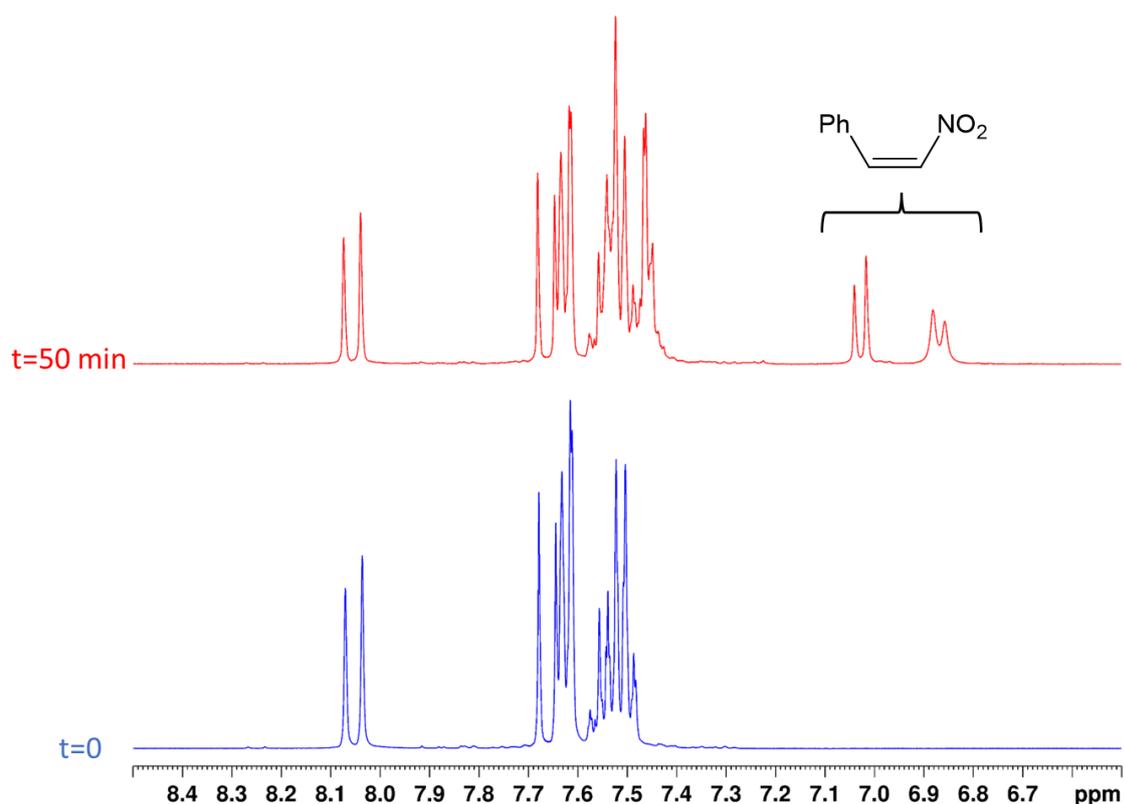


Figure 68. Spectres 1D ¹H, avant illumination (bleu) et après 50 minutes d'illumination à $\lambda = 450$ nm (rouge), d'une solution de β -nitrostyrène à 0,1 M dans le dichlorométhane, à 293 K et à 600 MHz.

Méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate - Les expériences 1D ¹H (Figure 69) réalisées sur des solutions contenant le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate ont montré des modifications des déplacements chimiques des résonances des protons de la DIPEA, du sel de Katritzky et du substrat, suggérant une interaction du substrat avec les complexes EDA. Les résultats de l'expérience ¹H DOSY (Figure 70 et Figures Annexe A3-5 et A3-6) ont également confirmé l'impact de la quantité de substrat sur la diffusion translationnelle, avec une variation significative des masses molaires estimées du sel de Katritzky et du substrat en fonction des équivalents du substrat utilisés (Tableau 9). Il est donc plausible que le substrat forme un agrégat réactif avec le ou les

complexes EDA, ce qui est en accord avec les observations des spectres ^1H photo-CIDNP, mettant en évidence la polarisation des protons du produit d'alkylation. Ces observations indiquent que l'alkylation du méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate se déroule dans la sphère de solvation du complexe EDA.

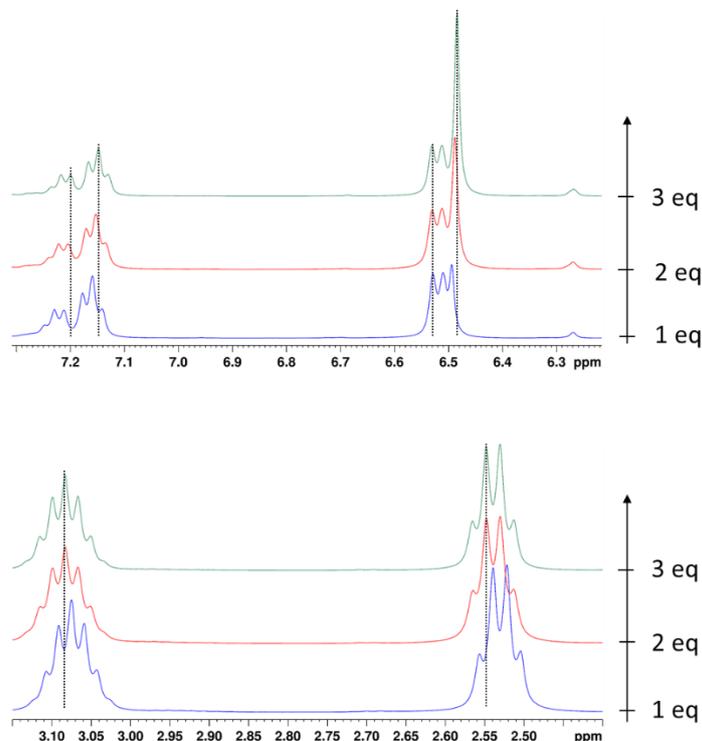


Figure 69. Agrandissements des spectres 1D ^1H du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1, 2 ou 3 équivalents de méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, à 293 K et 600 MHz. Zones des déplacements chimiques entre 7,30 et 6,20 ppm (haut), et entre 3,15 et 2,40 ppm (bas).

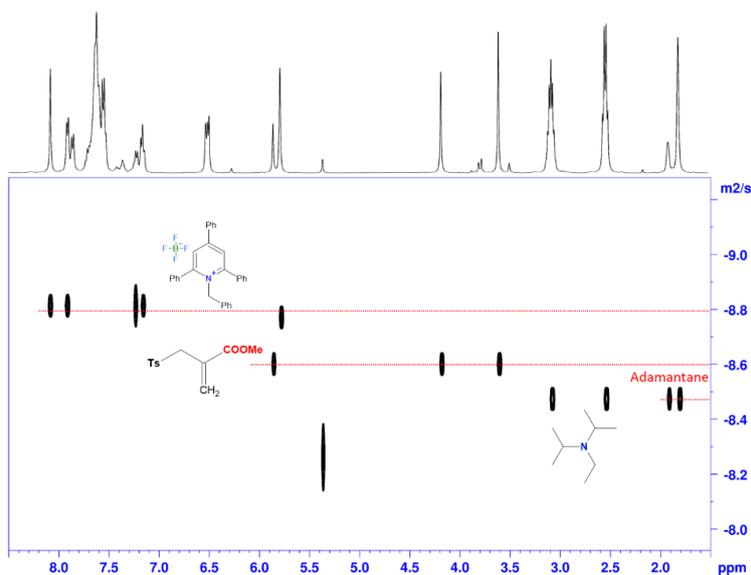


Figure 70. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

| Nombre d'équivalent du propenoate | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Estimation de la masse du sel | 701 g.mol ⁻¹ | 697 g.mol ⁻¹ | 784 g.mol ⁻¹ |
| Estimation de la masse du propenoate | 260 g.mol ⁻¹ | 282 g.mol ⁻¹ | 288 g.mol ⁻¹ |

Tableau 9. Masse molaire estimée pour le sel de Katritzky et le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, en fonction du nombre d'équivalent de méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate ajouté.

Les cinétiques de la réaction étudiées par le biais d'expériences de RMN 1D ¹H (Figure 71), en utilisant une solution de 0,1 M de sel de Katritzky, avec 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de substrat, sous illumination à $\lambda = 450$ nm et $\lambda = 520$ nm mettent en évidence qu'après une conversion totale du sel de Katritzky, nous obtenons environ 35 % de rendement sous illumination à $\lambda = 450$ nm, tandis qu'à $\lambda = 520$ nm, le rendement atteint environ 40 %. Ces rendements déterminés dans les conditions de l'analyse RMN sont en parfait accord avec les données de la synthèse (Tableau 6). Les cinétiques ne révèlent aucune diffusion du groupement partant du sel de Katritzky, que ce soit sous illumination à $\lambda = 450$ nm ou à 520 nm. Ces observations corroborent les données antérieures issues des spectres ¹H photo-CIDNP, qui indiquent une polarisation du produit d'alkylation et une participation du substrat à la formation d'agrégats avec les complexes EDA.

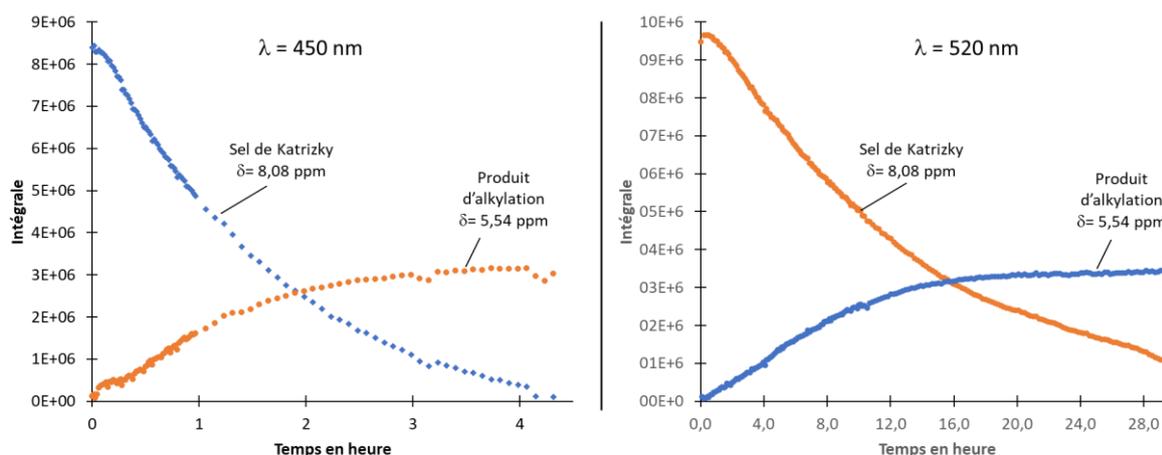


Figure 71. Courbes cinétiques de la réaction d'alkylation du méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate *via* un complexe EDA (Sel de Katritzky/DIPEA) sous des illuminations à $\lambda = 450$ nm (gauche) et $\lambda = 520$ nm (droite), pour un milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, dans le dichlorométhane, à 293K et à 600 MHz.

Disulfure de diphenyle - Concernant le disulfure de diphenyle, les expériences 1D ¹H ont révélé des variations des déplacements chimiques en fonction de l'ajout d'équivalents de substrat pour toutes les résonances du sel de Katritzky et du substrat (Figure 72). Cependant, l'absence de modification des déplacements chimiques des signaux de la DIPEA semble indiquer que le disulfure de diphenyle n'est pas en interaction avec le complexe EDA. Les expériences ¹H DOSY (Figure 73 et Figures Annexe A3-7 et A3-8), à cet égard, n'ont pas montré de variation significative dans les masses calculées du sel de Katritzky et du disulfure de diphenyle en fonction du nombre d'équivalents de substrat ajoutés

(Tableau 10). Ces résultats sont en faveur d'une très faible interaction du disulfure de diphényle avec les complexes EDA.

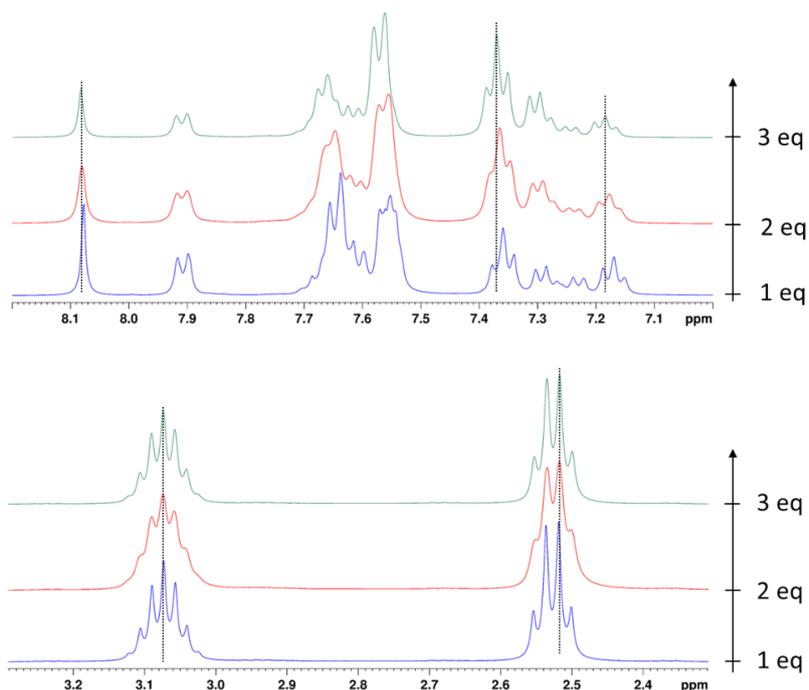


Figure 72. Spectres 1D ^1H du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1, 2 ou 3 équivalents de disulfure de diphényle, à 293 K et à 600 MHz. Zones des déplacements chimiques entre 8,20 et 7,00 ppm (haut), et entre 3,30 et 2,30 ppm (bas).

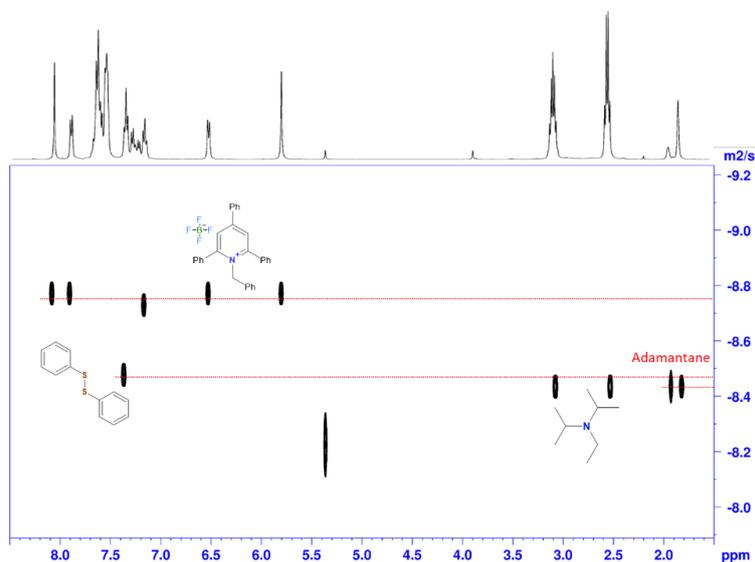


Figure 73. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent de disulfure de diphényle, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

| Nombre d'équivalent du disulfure | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Masse du sel de Katritzky | 667 g.mol ⁻¹ | 701 g.mol ⁻¹ | 690 g.mol ⁻¹ |
| Masse du diphényle disulfure | 205 g.mol ⁻¹ | 208 g.mol ⁻¹ | 206 g.mol ⁻¹ |

Tableau 10. Masses molaires estimées pour le sel de Katritzky et le disulfure de diphényle, en fonction du nombre d'équivalent de disulfure de diphényle ajouté.

Les spectres en fonctions du temps obtenus sur un milieu réactionnel contenant 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 1 équivalent du disulfure de diphényle, sous illumination à $\lambda = 450$ nm et $\lambda = 520$ nm, montrent une conversion très faible du disulfure de diphényle, tant à $\lambda = 450$ nm (Figures 74) qu'à $\lambda = 520$ nm (Figures 75), alors que le sel de Katritzky se convertit entièrement pour former majoritairement des sous-produits et le produit d'alkylation de façon très minoritaire. La faible quantité de produit d'alkylation observée à la fin de la réaction (Tableau 7) est en accord avec la très faible complexation entre le disulfure de diphényle et les complexes EDA.

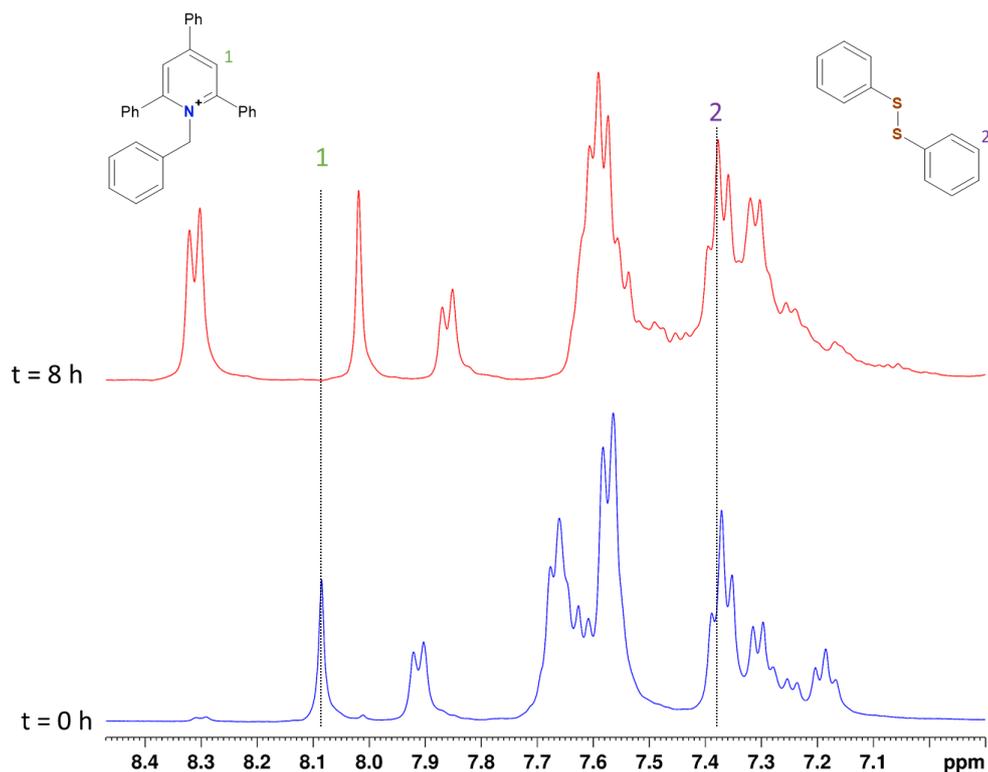


Figure 74. Spectres 1D ¹H du milieu réaction composé de 0,1 M de sel de Katritzky avec 4 équivalents de DIPEA et un équivalent de disulfure de diphényle, (en bleu) à t = 0 et (en rouge) après 8 heures d'illumination à $\lambda = 450$ nm, à 293 K et à 400 MHz.

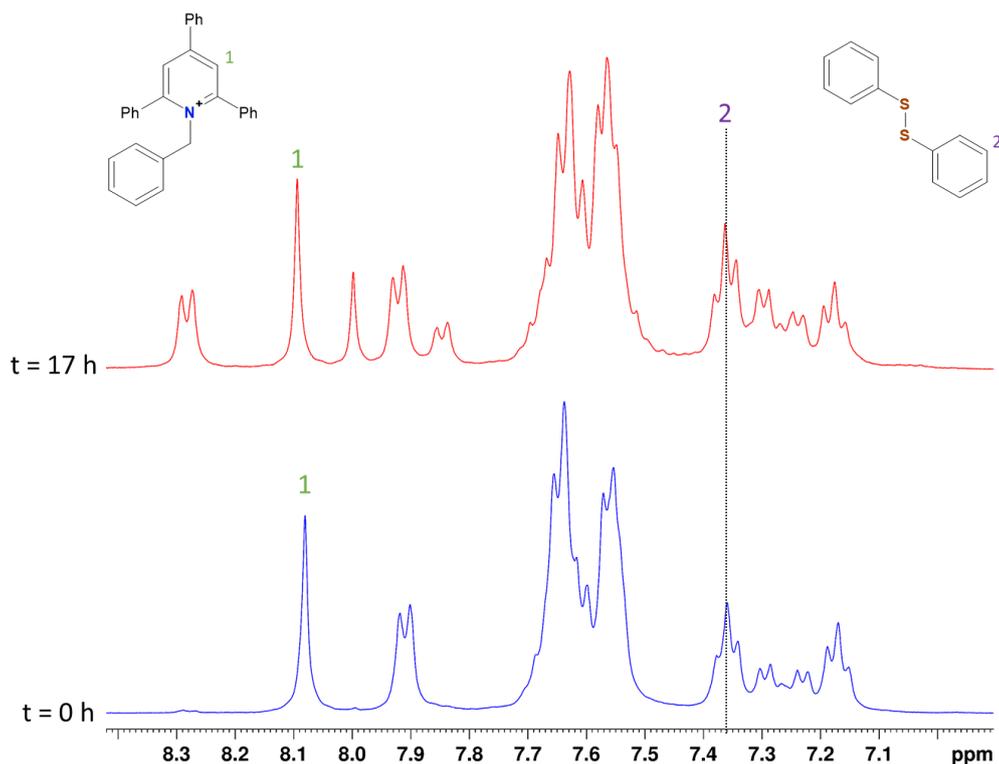


Figure 75. Spectres 1D ^1H du milieu réactionnel composé de 0,1 M de sel de Katritzky avec 4 équivalents de DIPEA et un équivalent de disulfure de diphenyle, à $t = 0$ (bleu) et après 17 heures d'illumination à $\lambda = 520$ nm (rouge), à 293 K et à 400 MHz.

V- Conclusion

L'étude approfondie du mécanisme de la réaction d'alkylation d'alcyne photo-induite *via* un complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA) a été réalisée grâce à des expériences de ^1H photo-CIDNP et à des suivis cinétiques basés sur des mesures de spectres 1D ^1H sous illumination et en fonction du temps. Les résultats ont révélé l'existence de deux mécanismes réactionnels distincts pour le transfert électronique du complexe EDA lors des illuminations à $\lambda = 450$ nm et $\lambda = 520$ nm. Cette observation a permis de confirmer la présence de deux complexes EDA différents dans le milieu réactionnel : un complexe 1:1 absorbant à $\lambda = 450$ nm et un complexe 1:2 absorbant à $\lambda = 520$ nm en accord avec nos résultats publiés précédemment.²³⁷

Les expériences de ^1H photo-CIDNP ont montré une polarisation sur les protons des sous-produits et le produit de la réaction d'alkylation, tandis que les cinétiques n'ont pas révélé de consommation rapide du sel de Katritzky et une formation plus lente du produit d'alkylation en accord avec l'absence de diffusion du groupement partant du sel de Katritzky. En l'absence de diffusion, il semble que la réaction d'alkylation se déroule dans la sphère de solvation, nécessitant ainsi une proximité spatiale

des réactifs. Une étude des états d'agrégation a été entreprise et nous avons mis en évidence l'homoagrégation des sels de Katritzky en fonction de la concentration et une perte de la réactivité dans des conditions très diluées, où la formation d'agrégats entre complexes EDA et l'alcyne est négligeable. L'ensemble de ces observations prouve que la réactivité est très fortement liée à la formation d'agrégats entre les complexes EDA et de l'alcyne. De plus, les expériences 1D ^1H et ^1H DOSY ont révélé l'influence de l'ajout d'alcyne sur les déplacements chimiques et les coefficients de diffusion du sel de Katritzky, de la DIPEA et de l'alcyne. Les analyses ^1H DOSY ont également montré une influence de la quantité d'alcyne ajoutée sur la masse estimée du sel de Katritzky et de l'alcyne, qui tend à être de plus en plus surestimée avec l'augmentation des équivalents d'alcyne. Cela indique une interaction claire entre l'alcyne et les complexes EDA, suggérant la possibilité de formation d'agrégats alcyne-complexe EDA, qui sous illumination pourrait mener à la formation du produit d'alkylation de l'alcyne.

Pour confirmer le mécanisme réactionnel proposé, l'étude a été élargie à d'autres substrats, notamment le β -nitrostyrène, le disulfure de diphenyle et le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate. Il a été observé que le β -nitrostyrène n'interagit pas avec le sel de Katritzky et la DIPEA, ce qui indique une absence d'agrégation entre le β -nitrostyrène et les complexes EDA. Par conséquent, le β -nitrostyrène se situe en dehors de la sphère de solvation des complexes EDA lors du transfert électronique, ce qui explique l'absence de formation du produit d'alkylation avec le disulfure de diphenyle en accord avec les données de la synthèse.

Enfin, le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propenoate montre formellement des interactions entre le substrat, le sel de Katritzky et la DIPEA. En effet, l'ajout de quantité croissante de substrat provoque des variations de déplacements chimiques sur les spectres 1D ^1H des signaux du substrat, du sel de Katritzky et de la DIPEA et un réel impact sur la masse estimée du sel de Katritzky et du substrat, confirmant l'implication du substrat dans une interaction avec les complexes EDA. Ces observations sont en accord avec les suivis cinétiques et les résultats de la synthèse (Tableau xx) qui montrent qu'à conversion totale du sel de Katritzky, un bon rendement de la réaction est obtenu. Les expériences de ^1H photo-CIDNP révèlent également une polarisation sur les protons du produit de la réaction d'alkylation, indiquant encore une fois que le produit se forme dans la sphère de solvation.

L'ensemble des résultats des analyses RMN menées sur les quatre substrats qui possèdent des réactivités différentes illustrent clairement que les réactions d'alkylation se déroulent dans la sphère de solvation et que le mécanisme réactionnel proposé pour l'alcyne peut être généralisé à toutes les réactions d'alkylation photo induites *via* le complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA).

Conclusion générale

Dans la première partie de ce travail de thèse, nous avons étudié la dégradation de l'éther d'hémiacétal, le N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine, en présence de rose bengale dans l'acétonitrile. Cette étude constitue une étape préliminaire à la compréhension du mécanisme de la réaction de cycloaddition (3+2) photo-induites, utilisant le N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine comme photocatalyseur.

Nous avons observé que l'éther d'hémiacétal est une espèce très sensible à l'eau, ce qui entraîne la formation d'un nombre important de sous-produits si les conditions de stockage ne sont pas parfaitement anhydres. La présence d'eau provoque une réaction de catalyse acide par la rose bengale, catalysant ainsi la dégradation de l'éther d'hémiacétal même en l'absence de lumière. De plus, l'illumination à $\lambda = 520$ nm catalyse également la réaction de dégradation, entraînant notamment la réaction de la fonction méthoxy de l'éther d'hémiacétal avec l'eau pour former du méthoxyméthanol et du N-triméthylsilylméthyl-N-benzylamine. Cette réaction est responsable de la majorité des produits de dégradation, rendant crucial le travail dans des conditions parfaitement anhydres pour éviter un nombre significatif de réactions compétitives pendant la réaction de cycloaddition (3+2).

Les expériences de ^1H photo-CIDNP se sont révélées très utiles dans le cadre de cette étude, notamment pour confirmer le passage à l'état radicalaire de l'éther d'hémiacétal et de la rose bengale, corroborant ainsi l'échange électronique entre la rose bengale à l'état excité et l'éther d'hémiacétal. De plus, la polarisation des protons des différents produits de la réaction a permis d'établir un mécanisme réactionnel détaillé pour la dégradation, et de différencier les mécanismes opérant en conditions anhydres et non anhydres. Nous avons notamment constaté que le transfert électronique entre la rose bengale et l'éther d'hémiacétal ne forme pas d'espèce zwitterionique, comme c'est le cas pour le 1,3-dipôle des réactions de cycloaddition (3+2), mais plutôt une espèce radicalaire cationique, le radical iminium.

L'étude a également permis de comparer les résultats obtenus par RMN avec illumination *in situ* et *ex situ* sur la réaction de dégradation de l'éther de l'hémiaminal photo-induite, mettant en évidence des différences significatives dans les cinétiques ce qui a permis d'identifier clairement quelles sont les espèces intermédiaires et quels sont les produits. Cela souligne la complémentarité des deux méthodes pour la compréhension du mécanisme de la dégradation photo-induite de l'éther de l'hémiaminal.

Une poursuite à cette étude serait l'analyse par RMN de la réaction de cycloaddition désaromatisante (3+2) qui, à la lumière des résultats obtenus sur la dégradation de l'éther de l'hémiaminal, devra permettre de mettre en lumière le mécanisme détaillé de ce type de réaction. Les expériences de ^1H photo-CIDNP seront à nouveau d'une grande utilité pour caractériser les échanges électroniques dus à l'illumination, ainsi que pour identifier les radicaux formés pendant la cycloaddition.

Dans la seconde partie de ce travail de thèse, nous avons étudié une réaction d'alkylation d'un alcyne photo-induite *via* un complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA) en utilisant des expériences de ^1H photo-CIDNP et ^1H DOSY. Cette étude est un prolongement des travaux réalisés par le Dr Romain Lapierre en chimie organique et par notre groupe (Lina Truong et Matthieu Hedouin) sur la caractérisation par RMN et calculs DFT, de la structure des complexes EDA (sel de Katritzky/DIPEA).

Les expériences de ^1H photo-CIDNP et les études cinétiques effectuées à $\lambda = 450, 520$ et 596 nm ont montré que les complexes EDA présentent des transferts électroniques à $\lambda = 450$ et 520 nm. Les différences de polarisation observées à ces longueurs d'onde soutiennent l'hypothèse de l'existence de deux complexes EDA (sel de Katritzky/DIPEA) de stœchiométrie 1:1 et 1:2 qui absorbent à ces deux longueurs d'ondes.

Nous avons démontré, par les expériences de ^1H photo-CIDNP, que le complexe EDA (sel de Katritzky : DIPEA) 1:1 absorbe à $\lambda = 450$ nm, tandis que le complexe 1:2 absorbe à $\lambda = 520$ nm. Les informations obtenues révèlent que la polarisation des protons du produit d'alkylation à $\lambda = 450$ nm, ainsi que les cinétiques mesurées à $\lambda = 450$ nm et 520 nm, indiquent que le groupement partant du sel de Katritzky ne diffuse pas et que la réaction d'alkylation se déroule dans la sphère de solvatation du complexe EDA.

L'étude des états d'agrégation par RMN 2D ^1H - ^1H NOESY et ^1H DOSY a mis en évidence des interactions intermoléculaires entre les sels de Katritzky d'une part, et entre l'alcyne et les complexes EDA, d'autres part. De plus, nous avons montré que dans des conditions très diluées en sel de Katritzky ($C \sim 0,1$ mM), les interactions intermoléculaires autres que celles impliquant les complexes EDA (sel de Katritzky : DIPEA) sont négligeables, entraînant une absence de réactivité. Bien que, dans ces conditions très

diluées, nous puissions toujours caractériser le transfert électronique entre la DIPEA et le sel de Katritzky, l'absence de conversion du sel de Katritzky souligne l'importance de l'agrégation de l'alcyne avec les complexes EDA sur les résultats de la réaction d'alkylation. Quatre états d'agrégation ont été envisagés pour expliquer la réactivité observée, les complexes EDA (sel de Katritzky :DIPEA) de stoechiométrie 2:2 et 2:4 étant responsables de la formation des différents sous-produits observés respectivement à $\lambda = 450$ nm et 520 nm. Les complexes (sel de Katritzky : DIPEA : alcyne) 1:1:1 et 1:2:1 sont associés à la formation du produit d'alkylation respectivement à $\lambda = 450$ nm et 520 nm.

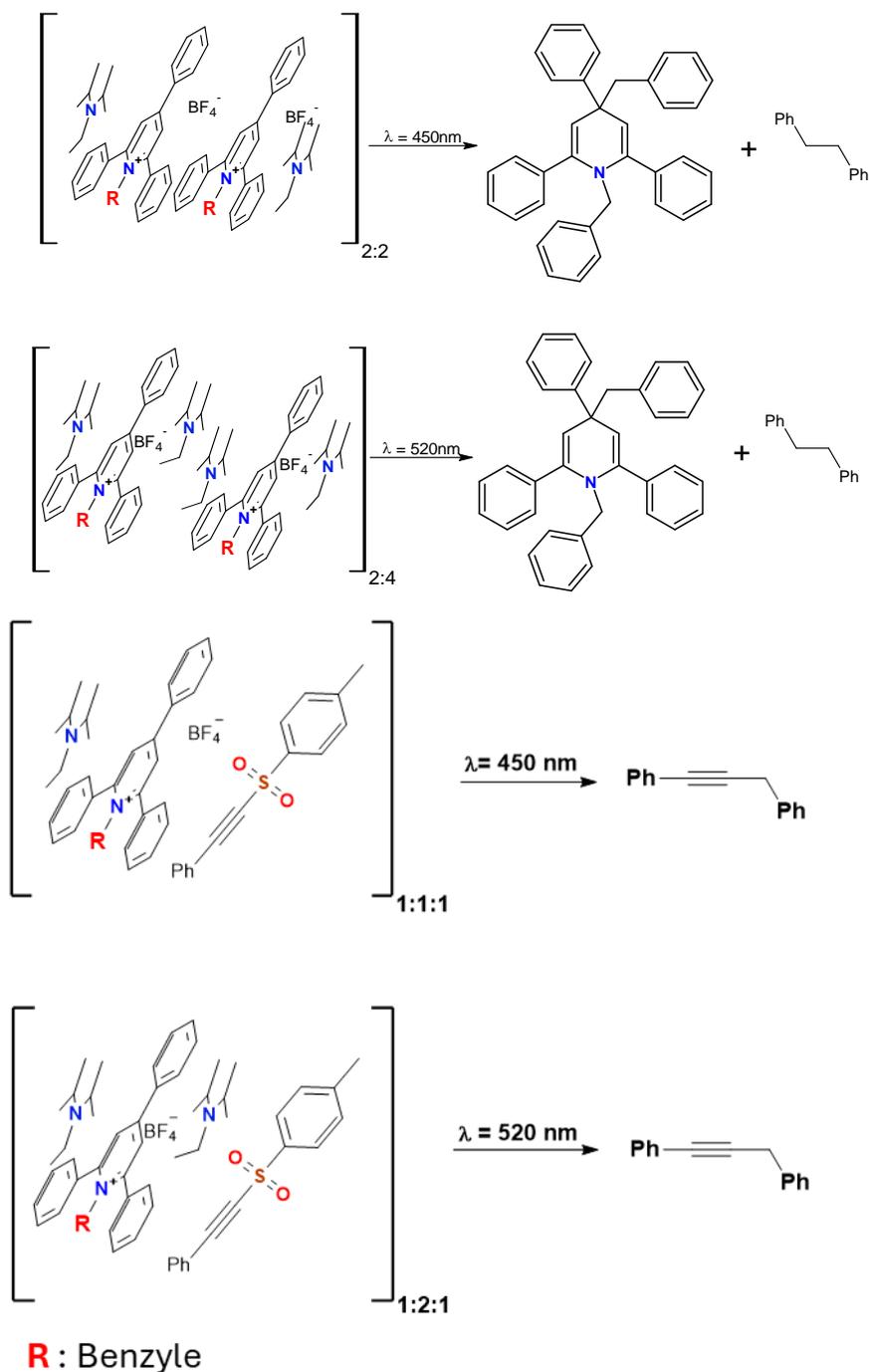


Schéma 44

Pour valider et généraliser le mécanisme réactionnel proposé, nous avons élargi l'étude à trois autres substrats : le β -nitrostyrène, le méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propénoate et le disulfure de diphenyle, à l'aide d'expériences de ^1H photo-CIDNP, 1D ^1H et ^1H DOSY. Les suivis cinétiques n'ont montré un rendement notable que pour le substrat méthyl 2-[[[4-méthylphényl)sulfonyl]méthyl]-2-propénoate, et seulement pour ce substrat, nous avons constaté une agrégation entre le complexe EDA et le substrat à travers les expériences 1D ^1H et ^1H DOSY. Cela confirme que l'agrégation du substrat avec le complexe EDA est une condition nécessaire et indispensable pour la réaction d'alkylation.

Pour la suite de cette étude, d'autres réactions utilisant le complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA) pourraient être analysées. Cela permettrait de valider les observations faites lors de l'étude de la réaction d'alkylation. Une exploration de différents sels de Katritzky, possédant des groupements partants différents du groupement benzyle, pourrait permettre de vérifier si certains groupements partants peuvent diffuser ou si les réactions d'alkylation photoinduites utilisant un sel de Katritzky se produisent systématiquement dans la sphère de solvatation.

Références

- (1) Roth, H. D. The Beginnings of Organic Photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28* (9), 1193–1207. <https://doi.org/10.1002/anie.198911931>.
- (2) Gaudillière, J.-P. Lavoisier, Priestley, Le Phlogistique et l'oxygène : De l'étude de Controverse à La Réplication Pédagogique. *Aster*, **1994**, *18* (1), 183–215. <https://doi.org/10.4267/2042/8605>.
- (3) Albin, A.; Fagnoni, M. Green Chemistry and Photochemistry Were Born at the Same Time. *Green Chem.* **2004**, *6* (1), 1–6. <https://doi.org/10.1039/b309592d>.
- (4) Melchionna, M.; Fornasiero, P. Updates on the Roadmap for Photocatalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10* (10), 5493–5501. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c01204>.
- (5) Berdnikova, D. V.; Aliyev, T. M.; Delbaere, S.; Fedorov, Y. V.; Jonusauskas, G.; Novikov, V. V.; Pavlov, A. A.; Peregudov, A. S.; Shepel', N. E.; Zubkov, F. I.; Fedorova, O. A. Regio- and Stereoselective [2+2] Photocycloaddition in Ba²⁺ Templated Supramolecular Dimers of Styryl-Derivatized Aza-Heterocycles. *Dyes Pigm.* **2017**, *139*, 397–402. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.11.053>.
- (6) Hernvann, F.; Rasore, G.; Declerck, V.; Aitken, D. J. Stereoselective Intermolecular [2 + 2]-Photocycloaddition Reactions of Maleic Anhydride: Stereocontrolled and Regiocontrolled Access to 1,2,3-Trifunctionalized Cyclobutanes. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (41), 8212–8222. <https://doi.org/10.1039/c4ob01383b>.
- (7) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (4), 1449–1483. <https://doi.org/10.1021/cr010013a>.
- (8) Crimmins, M. T.; Guise, L. E. L. E. Siloxanes as Temporary Tethers in [2+2] Photocycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (11), 1657–1660. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)88312-2](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)88312-2)
- (9) Cornelisse, Jan. The Meta Photocycloaddition of Arenes to Alkenes. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (2), 615–669. <https://doi.org/10.1021/cr00018a002>.
- (10) Schuster, D. I.; Lem, George.; Kaprinidis, N. A. New Insights into an Old Mechanism: [2 + 2] Photocycloaddition of Enones to Alkenes. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (1), 3–22. <https://doi.org/10.1021/cr00017a001>.
- (11) Heller, H.; Stewart, F. D.; Schmidt, R. F.; Pumbull, H. L.; Herbert Meier, B.; Zellerr, K.-P. *Lecture Presented at the 26th Meeting of the SOC; Gaoni*, **1977**, *10*.
- (12) Jia, J.; Sarker, M.; Steinmetz, M. G.; Shukla, R.; Rathore, R. Photochemical Elimination of Leaving Groups from Zwitterionic Intermediates Generated via Electrocyclic Ring Closure of α,β -Unsaturated Anilides. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 8867–8879. <https://doi.org/10.1021/jo8017445>.
- (13) Maruyama, K.; Kubo, Y. Photochemistry of N-(2-Alkenyl)Phthalimides. Photoinduced Cyclization and Elimination Reactions. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (18), 3612–3622. <https://doi.org/10.1021/jo00331a007>.
- (14) Pitts, J. N.; Burley, D. R.; Mani, J. C. Molecular Structure and Photochemical Reactivity. IX. Photolytic and Radiolytic Type II Elimination Reaction of n-Butyrophenones. Effects of Meta Substituents. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (21), 5902–5903. <https://doi.org/10.1021/ja01023a047>.

- (15) Hoffmann, N. Electron and Hydrogen Transfer in Organic Photochemical Reactions. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, 121–136. <https://doi.org/10.1002/poc.3370>.
- (16) Hoffmann, N. Efficient Photochemical Electron Transfer Sensitization of Homogeneous Organic Reactions. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2008**, 43–60. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2008.04.002>.
- (17) Mariano, P. S. Organic Photochemistry. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C Phys. Chem.* **1983**; 16. <https://doi.org/10.1039/PC9838000087>.
- (18) Julliard, M.; Chanon, M. Photoelectron-Transfer Catalysis: Its Connections with Thermal and Electrochemical Analogs. *Chem. Rev.* **1983**, 83 (4), 425–506. <https://doi.org/10.1021/cr00056a003>.
- (19) Creed, D.; Caldwell, R. A. Photochemical Electron Transfer Reactions and Exciplexes. *Photochem. Photobiol.* **1985**, 41 (6), 715–739. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1985.tb03627.x>.
- (20) Bernardi, F.; De, S.; Olivucci, M.; Robb, M. A. Mechanism of Ground-State-Forbidden Photochemical Pericyclic Reactions: Evidence for Real Conical Intersections. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1737–1744. <https://doi.org/10.1021/ja00161a013>.
- (21) Dey, A.; Biradha, K. Photochemical Reactions in Supramolecular Assemblies of Gels: Dimerizations and Polymerizations via Pericyclic Reactions. *Isr. J. Chem.* **2019**, 220–232. <https://doi.org/10.1002/ijch.201800137>.
- (22) Hein, S. M. An Exploration of a Photochemical Pericyclic Reaction Using NMR Data; **2006**. *J. Chem. Educ.* **2006**, 83 (6), 940–942.
- (23) Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D. Biosynthetic and Biomimetic Electrocyclizations. *Chem. Rev.* **2005**, 4757–4778. <https://doi.org/10.1021/cr0406110>.
- (24) Bauld, N. L.; Stufflebeme, G. W.; Lorenz, K. T. Cation Radical Pericyclic Reactions: Cyclopropanation. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2 (8), 585–601. <https://doi.org/10.1002/poc.610020802>.
- (25) Baumann, M.; Baxendale, I. R. Continuous Photochemistry: The Flow Synthesis of Ibuprofen: Via a Photo-Favorskii Rearrangement. *React. Chem. Eng.* **2016**, 1 (2), 147–150. <https://doi.org/10.1039/c5re00037h>.
- (26) Ding, J.; Armstrong, D. W. Chiral Ionic Liquids: Synthesis and Applications. *Chirality.* **2005**, 281–292. <https://doi.org/10.1002/chir.20153>.
- (27) Ramaiah, D.; Sajimon, M. C.; Joseph, J.; George, M. V. Photoisomerisation of Dibenzobarrelenes—a Facile Route to Polycyclic Synthons. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34 (1), 48–57. <https://doi.org/10.1039/b300843f>.
- (28) Mariano, P. S. Electron-Transfer Mechanisms in Photochemical Transformations of Iminium Salts. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 (4), 130–137. <https://doi.org/10.1021/ar00088a003>.
- (29) Groth, U.; de Meijere, A.; Beifuss, U.; Belzner, J.; Tietze, L. F.; von Kiedrowski, G.; Reiser, O.; Brückner, R. Comprehensive Organic Synthesis. *Angew. Chem.* **1993**, 105 (7), 1144–1151. <https://doi.org/10.1002/ange.19931050746>.
- (30) Sato, S.; Sekine, A.; Ohashi, Y.; Ishitani, O.; Blanco-Rodríguez, A. M.; Vlček, A.; Unno, T.; Koike, K. Photochemical Ligand Substitution Reactions of Fac-[Re(Bpy)(CO) 3Cl] and Derivatives. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (9), 3531–3540. <https://doi.org/10.1021/ic0621603>.

- (31) Murakami, S.; Ishii, H.; Tajima, T.; Fuchigami, T. Photochemical Substitution of Olefins and Aromatic Compounds with Difluoromethyl Radicals Bearing Ester and Phosphonate Groups. *Tetrahedron* **2006**, *62* (15), 3761–3769. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.057>.
- (32) Mangion, D.; Arnold, D. R. Photochemical Nucleophile - Olefin Combination, Aromatic Substitution Reaction. Its Synthetic Development and Mechanistic Exploration. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (5), 297–304. <https://doi.org/10.1021/ar010108z>.
- (33) Hoffman, N. W.; Brown, T. L. Thermal and Photochemical Substitution Reactions of the Tricarbonyl(Cyclopentadienyl)Hydrido Compounds of Tungsten and Molybdenum. *Inorg. Chem.* **1978**, *17* (3), 613–617. <https://doi.org/10.1021/ic50181a019>.
- (34) Kidd, D. R.; Brown, T. L. Photochemical Substitution Reactions of Decacarbonyldimanganese. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (13), 4095–4103. <https://doi.org/10.1021/ja00481a018>.
- (35) Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, 1052–1103. <https://doi.org/10.1021/cr0680336>.
- (36) Ríos-Gutiérrez, M.; Domingo, L. R. Unravelling the Mysteries of the [3+2] Cycloaddition Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 267–282. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800916>.
- (37) Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther Auf Die Aether Ungesättigter Säuren. *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21* (2), 2637–2647. <https://doi.org/10.1002/cber.18880210283>.
- (38) Huigsen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
- (39) Firestone, R. A. Free Radicals in Solutions; *John Wiley and Sons, Inc*, **1968**; Vol. 3.
- (40) Huigsen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>
- (41) Fukui, K. Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology. P.-O. and Pullman B., eds., Academic, **1964**, New York, N.Y., p.513.
- (42) Fleming, I. Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2009**. <https://doi.org/10.1002/9780470684306>.
- (43) Houk, K. N. Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287–7301.
- (44) Houk, K. N. Origin of Reactivity, Regioselectivity, and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315.
- (45) Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3* (2), 107–115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- (46) Domingo, L. R.; Picher, M. T. A DFT Study of the Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition between Hindered Thiocarbonyl Ylides and Tetracyanoethylene. *Tetrahedron* **2004**, *60* (23), 5053–5058. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.04.024>.
- (47) Komornicki, A.; Goddard, J. D.; Schaefer, H. F. Reaction of Acetylene with Fulminic Acid. The Prototype 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (6), 1763–1769. <https://doi.org/10.1021/ja00526a001>.

- (48) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (2), 395–397. <https://doi.org/10.1021/ja01080a054>.
- (49) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Selection Rules for Sigmatropic Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (11), 2511–2513. <https://doi.org/10.1021/ja01089a050>.
- (50) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (9), 2046–2048. <https://doi.org/10.1021/ja01087a034>.
- (51) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Conservation of Orbital Symmetry. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1* (1), 17–22. <https://doi.org/10.1021/ar50001a003>.
- (52) Evans, M. G.; Warhurst, E. The Activation Energy of Diene Association Reactions. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 614–624. <https://doi.org/10.1039/tf9383400614>.
- (53) Evans, M. G. The Activation Energies of Reactions Involving Conjugated Systems. *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35*, 824–834. <https://doi.org/10.1039/tf9393500824>.
- (54) Dewar, M. J. S. A Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry—VIII. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 75–92. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82171-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82171-2).
- (55) Dewar, M. J. S. Aromaticity and Pericyclic Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10* (11), 761–776. <https://doi.org/10.1002/anie.197107611>.
- (56) OIDA, S.; OHKI, E. Photo-Induced 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Aziridinedicarboximide. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17* (12), 2461–2474. <https://doi.org/10.1248/cpb.17.2461>.
- (57) Herner, A.; Lin, Q. Photo-Triggered Click Chemistry for Biological Applications. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374* (1), 1. <https://doi.org/10.1007/s41061-015-0002-2>.
- (58) Poloukhine, A. A.; Mbua, N. E.; Wolfert, M. A.; Boons, G.-J.; Popik, V. V. Selective Labeling of Living Cells by a Photo-Triggered Click Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (43), 15769–15776. <https://doi.org/10.1021/ja9054096>.
- (59) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. Copper Nanoparticles in Click Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (9), 2516–2528. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00293>.
- (60) Lim, R. K. V.; Lin, Q. Azirine Ligation: Fast and Selective Protein Conjugation via Photoinduced Azirine–Alkene Cycloaddition. *Chem. Comm.* **2010**, *46* (42), 7993–7995. <https://doi.org/10.1039/c0cc02863k>.
- (61) Zhang, L.; Zhang, X.; Yao, Z.; Jiang, S.; Deng, J.; Li, B.; Yu, Z. Discovery of Fluorogenic Diarylsydnone-Alkene Photoligation: Conversion of *Ortho*-Dual-Twisted Diarylsydnone into Planar Pyrazolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (24), 7390–7394. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02493>.
- (62) Kumar, G. S.; Lin, Q. Light-Triggered Click Chemistry. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (12), 6991–7031. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00799>.
- (63) Srivastava, A.; Singh, P. K.; Ali, A.; Singh, P. P.; Srivastava, V. Recent Applications of Rose Bengal Catalysis in N-Heterocycles: A Short Review. *RSC Adv.* **2020**, *10* (65), 39495–39508. <https://doi.org/10.1039/D0RA07400D>.
- (64) Mark Lautens; Aurélien Dupeux. A Continuous-Flow Electron-Poor-Arene Dearomatization via Photocatalyzed Cycloaddition. *Synfacts* **2023**, *19* (10), 1064. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1752197>.

- (65) Yang, J.; Ma, W.; Wang, S.; Li, J.; Zhou, H. Visible-Light-Mediated Cycloaddition of Azobenzenes and Nonstabilized Azomethine Ylides to Access 1,2,4-Triazolidines. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365* (23), 4303–4309. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300707>.
- (66) Faye, Y.; Rkein, B.; Bigot, A.; Lequeux, T.; Legros, J.; Chataigner, I. Photocatalyzed (3+2) Cycloaddition for the Dearomatization of Electron-Poor Arenes under Flow Conditions. *Chem. – Eur. J.* **2023**, *29* (49), e202301567. <https://doi.org/10.1002/chem.202301567>.
- (67) Srivastava, A.; Singh, P. K.; Ali, A.; Singh, P. P.; Srivastava, V. Recent Applications of Rose Bengal Catalysis in N-Heterocycles: A Short Review. *RSC Adv.* **2020**, *10* (65), 39495–39508. <https://doi.org/10.1039/D0RA07400D>.
- (68) Lee, Y.; Kwon, M. S. Emerging Organic Photoredox Catalysts for Organic Transformations. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (38), 6028–6043. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000720>.
- (69) Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (6), 2958–2961. <https://doi.org/10.1021/ja212099r>.
- (70) Xiao, T.; Dong, X.; Tang, Y.; Zhou, L. Phenanthrene Synthesis by Eosin Y-Catalyzed, Visible Light-Induced [4+2] Benzannulation of Biaryldiazonium Salts with Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (17), 3195–3199. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200569>.
- (71) Majek, M.; Jacobi von Wangelin, A. Metal-Free Carbonylations by Photoredox Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (7), 2270–2274. <https://doi.org/10.1002/anie.201408516>.
- (72) Kuang, Y.; Wang, K.; Shi, X.; Huang, X.; Meggers, E.; Wu, J. Asymmetric Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds from Aldehydes by Hydrogen Atom Transfer Photocatalysis and Chiral Lewis Acid Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (47), 16859–16863. <https://doi.org/10.1002/anie.201910414>.
- (73) Garrido-Castro, A. F.; Salaverri, N.; Maestro, M. C.; Alemán, J. Intramolecular Homolytic Substitution Enabled by Photoredox Catalysis: Sulfur, Phosphorus, and Silicon Heterocycle Synthesis from Aryl Halides. *Org. Lett.* **2019**, *21* (13), 5295–5300. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01911>.
- (74) Gottschalk, P.; Paczkowski, J.; Neckers, D. C. Factors Influencing the Quantum Yields for Rose Bengal Formation of Singlet Oxygen. *J. Photochem.* **1986**, *35* (3), 277–281. [https://doi.org/10.1016/0047-2670\(86\)87059-9](https://doi.org/10.1016/0047-2670(86)87059-9).
- (75) Criado, S.; Bertolotti, S. G.; García, N. A. Kinetic Aspects of the Rose Bengal-Sensitized Photo-Oxygenation of Tryptophan Alkyl Esters. Ground State and Photopromoted Dye-Tryptophan Derivative Interactions. *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, *34* (1), 79–86. [https://doi.org/10.1016/1011-1344\(95\)07274-8](https://doi.org/10.1016/1011-1344(95)07274-8).
- (76) Sohma, Y.; Sawazaki, T.; Kanai, M. Chemical Catalyst-Promoted Photooxygenation of Amyloid Proteins. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (46), 10017–10029. <https://doi.org/10.1039/D1OB01677F>.
- (77) Atsumi, W.; Kawabata, K.; Yamane, M.; Oi, M.; Mitsunuma, H.; Sohma, Y.; Hori, Y.; Tomita, T.; Kanai, M. Rose Bengal Promoted Catalytic Amyloid- β Oxygenation by Sonoactivation. *Synlett.* **2023**, *35* (08), 920–924. <https://doi.org/10.1055/a-2182-7614>.
- (78) Bell, J. D.; Murphy, J. A. Recent Advances in Visible Light-Activated Radical Coupling Reactions Triggered by (i) Ruthenium, (ii) Iridium and (iii) Organic Photoredox Agents. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (17), 9540–9685. <https://doi.org/10.1039/D1CS00311A>.

- (79) Foster, R. Electron Donor-Acceptor Complexes. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84* (17), 2135–2141. <https://doi.org/10.1021/j100454a006>.
- (80) Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor–Acceptor Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (12), 5461–5476. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c01416>.
- (81) Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Álvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P. Photochemical Activity of a Key Donor–Acceptor Complex Can Drive Stereoselective Catalytic α -Alkylation of Aldehydes. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (9), 750–756. <https://doi.org/10.1038/nchem.1727>.
- (82) Marzo, L.; Wang, S.; König, B. Visible-Light-Mediated Radical Arylation of Anilines with Acceptor-Substituted (Hetero)Aryl Halides. *Org. Lett.* **2017**, *19* (21), 5976–5979. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03001>.
- (83) Hsu, C.-W.; Sundén, H. α -Aminoalkyl Radical Addition to Maleimides via Electron Donor–Acceptor Complexes. *Org. Lett.* **2018**, *20* (7), 2051–2054. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00597>.
- (84) Sun, X.; Wang, W.; Li, Y.; Ma, J.; Yu, S. Halogen-Bond-Promoted Double Radical Isocyanide Insertion under Visible-Light Irradiation: Synthesis of 2-Fluoroalkylated Quinoxalines. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4638–4641. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02271>.
- (85) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Generation of Nitrogen-Centered Radicals: Metal-Free Hydroimination and Iminohydroxylation Cyclization Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 14017–14021. <https://doi.org/10.1002/anie.201507641>.
- (86) Li, J.; Zhang, P.; Jiang, M.; Yang, H.; Zhao, Y.; Fu, H. Visible Light as a Sole Requirement for Intramolecular C(Sp³)–H Imination. *Org. Lett.* **2017**, *19* (8), 1994–1997. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00533>.
- (87) Li, Y.; Mao, R.; Wu, J. *N*-Radical Initiated Aminosulfonylation of Unactivated C(Sp³)–H Bond through Insertion of Sulfur Dioxide. *Org. Lett.* **2017**, *19* (17), 4472–4475. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02010>.
- (88) Woźniak, Ł.; Murphy, J. J.; Melchiorre, P. Photo-Organocatalytic Enantioselective Perfluoroalkylation of β -Ketoesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5678–5681. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03243>.
- (89) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. Modern Strategies in Organocatalysis: The Advent and Development of Iminium Activation. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- (90) Fu, M.-C.; Shang, R.; Zhao, B.; Wang, B.; Fu, Y. Photocatalytic Decarboxylative Alkylations Mediated by Triphenylphosphine and Sodium Iodide. *Science* **2019**, *363* (6434), 1429–1434. <https://doi.org/10.1126/science.aav3200>.
- (91) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free, Visible Light-Photocatalyzed Synthesis of Benzo[*b*]Phosphole Oxides: Synthetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (23), 7436–7441. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04069>.
- (92) Akoka, S.; Giraudeau, P. Fast Hybrid Multi-dimensional NMR Methods Based on Ultrafast 2D NMR. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53* (11), 986–994. <https://doi.org/10.1002/mrc.4237>.
- (93) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. Two-Dimensional Spectroscopy. Application to Nuclear Magnetic Resonance. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64* (5), 2229–2246. <https://doi.org/10.1063/1.432450>.

- (94) Zangger, K. Pure Shift NMR. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2015**, *86–87*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2015.02.002>.
- (95) Doty, F. D. Probe Design and Construction. In *eMagRes* **2007**. <https://doi.org/10.1002/9780470034590.emrstm0414.pub2>.
- (96) Gouilleux, B.; Charrier, B.; Danieli, E.; Dumez, J.-N.; Akoka, S.; Felpin, F.-X.; Rodriguez-Zubiri, M.; Giraudeau, P. Real-Time Reaction Monitoring by Ultrafast 2D NMR on a Benchtop Spectrometer. *Analyst.* **2015**, *140* (23), 7854–7858. <https://doi.org/10.1039/C5AN01998B>.
- (97) Dalitz, F.; Cudaj, M.; Maiwald, M.; Guthausen, G. Process and Reaction Monitoring by Low-Field NMR Spectroscopy. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2012**, *60*, 52–70. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2011.11.003>.
- (98) Gomez, M. V.; de la Hoz, A. NMR Reaction Monitoring in Flow Synthesis. *Beil. J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 285–300. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.31>.
- (99) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R. M. LED Based NMR Illumination Device for Mechanistic Studies on Photochemical Reactions – Versatile and Simple, yet Surprisingly Powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, *232*, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.04.011>.
- (100) Geng, F.; Shen, M.; Hu, B.; Liu, Y.; Zeng, L.; Hu, B. Monitoring the Evolution of Local Oxygen Environments during LiCoO₂ Charging via Ex Situ ¹⁷O NMR. *Chem. Comm.* **2019**, *55* (52), 7550–7553. <https://doi.org/10.1039/C9CC03304A>.
- (101) Mok, K. H.; Nagashima, T.; Day, I. J.; Jones, J. A.; Jones, C. J. V.; Dobson, C. M.; Hore, P. J. Rapid Sample-Mixing Technique for Transient NMR and Photo-CIDNP Spectroscopy: Applications to Real-Time Protein Folding. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (41), 12484–12492. <https://doi.org/10.1021/ja036357v>.
- (102) Denmark, S. E.; Williams, B. J.; Eklov, B. M.; Pham, S. M.; Beutner, G. L. Design, Validation, and Implementation of a Rapid-Injection NMR System. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (16), 5558–5572. <https://doi.org/10.1021/jo100837a>.
- (103) Perrin, C. L.; Rivero, I. A. Apparatus for Direct Addition of Reagents into a Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Sample in the NMR Probe. *Rev. Sci. Instrum.* **1999**, *70* (4), 2173–2174. <https://doi.org/10.1063/1.1149737>.
- (104) Goldbach, M.; Danieli, E.; Perlo, J.; Kaptein, B.; Litvinov, V. M.; Blümich, B.; Casanova, F.; Duchateau, A. L. L. Preparation of Grignard Reagents from Magnesium Metal under Continuous Flow Conditions and On-Line Monitoring by NMR Spectroscopy. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (1), 122–125. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.077>.
- (105) Foley, D. A.; Bez, E.; Codina, A.; Colson, K. L.; Fey, M.; Krull, R.; Piroli, D.; Zell, M. T.; Marquez, B. L. NMR Flow Tube for Online NMR Reaction Monitoring. *Anal. Chem.* **2014**, *86* (24), 12008–12013. <https://doi.org/10.1021/ac502300q>.
- (106) Thomlinson, I. A.; Davidson, M. G.; Lyall, C. L.; Lowe, J. P.; Hintermair, U. Fast and Accurate Diffusion NMR Acquisition in Continuous Flow. *Chem. Comm.* **2022**, *58* (59), 8242–8245. <https://doi.org/10.1039/D2CC03054C>.
- (107) Stadler, E.; Eibel, A.; Neshchadin, D.; Gescheidt, G. Toward Matching Optically and NMR Active Volumes for Optimizing the Observation of Photo-Induced Reactions by NMR. *Z. Phys. Chem.* **2017**, *231* (3), 625–636. <https://doi.org/10.1515/zpch-2016-0854>.

- (108) Whitty, S. D.; Waggoner, D. C.; Cory, R. M.; Kaplan, L. A.; Hatcher, P. G. Direct Noninvasive ^1H NMR Analysis of Stream Water DOM: Insights into the Effects of Lyophilization Compared with Whole Water. *Magn. Reson. Chem.* **2021**, *59* (5), 540–553. <https://doi.org/10.1002/mrc.4935>.
- (109) Saib, A.; Bara-Estaún, A.; Harper, O. J.; Berry, D. B. G.; Thomlinson, I. A.; Broomfield-Tagg, R.; Lowe, J. P.; Lyall, C. L.; Hintermair, U. Engineering Aspects of FlowNMR Spectroscopy Setups for Online Analysis of Solution-Phase Processes. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6* (9), 1548–1573. <https://doi.org/10.1039/D1RE00217A>.
- (110) Thomlinson, I. A.; Davidson, M. G.; Lyall, C. L.; Lowe, J. P.; Hintermair, U. Fast and Accurate Diffusion NMR Acquisition in Continuous Flow. *Chem. Comm.* **2022**, *58* (59), 8242–8245. <https://doi.org/10.1039/D2CC03054C>.
- (111) Marchand, A.; Mishra, R.; Bernard, A.; Dumez, J. Online Reaction Monitoring with Fast and Flow-Compatible Diffusion NMR Spectroscopy. *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28* (52), e202201175. <https://doi.org/10.1002/chem.202201175>.
- (112) Zill, J. C.; Kansy, M.; Goss, R.; Köhler, L.; Alia, A.; Wilhelm, C.; Matysik, J. Photo-CIDNP in the Reaction Center of the Diatom *Cyclotella Meneghiniana* Observed by ^{13}C MAS NMR. *Z. Phys. Chem.* **2017**, *231* (2), 347–367. <https://doi.org/10.1515/zpch-2016-0806>.
- (113) Stadler, E.; Eibel, A.; Neshchadin, D.; Gescheidt, G. Toward Matching Optically and NMR Active Volumes for Optimizing the Observation of Photo-Induced Reactions by NMR. *Z. Phys. Chem.* **2017**, *231* (3), 625–636. <https://doi.org/10.1515/zpch-2016-0854>.
- (114) Fast, D. E.; Lauer, A.; Menzel, J. P.; Kelterer, A.-M.; Gescheidt, G.; Barner-Kowollik, C. Wavelength-Dependent Photochemistry of Oxime Ester Photoinitiators. *Macromolecules* **2017**, *50* (5), 1815–1823. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b00089>.
- (115) Goetz, M.; Sartorius, I. Photo-CIDNP Investigation of the Deprotonation of Aminium Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11123–11133. <https://doi.org/10.1021/ja00077a009>.
- (116) Gaeva, E. B.; Pimienta, V.; Delbaere, S.; Metelitsa, A. V.; Voloshin, N. A.; Minkin, V. I.; Vermeersch, G.; Micheau, J. C. Spectral and Kinetic Properties of a Red–Blue PH-Sensitive Photochromic Spirooxazine. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2007**, *191* (2–3), 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.04.011>.
- (117) Wang, X. L.; Liu, W.; Yu, Y.-Y.; Song, Y.; Fang, W. Q.; Wei, D.; Gong, X.-Q.; Yao, Y.-F.; Yang, H. G. Operando NMR Spectroscopic Analysis of Proton Transfer in Heterogeneous Photocatalytic Reactions. *Nat. Commun.* **2016**, *7* (1), 11918. <https://doi.org/10.1038/ncomms11918>.
- (118) Blumkin, L.; Dutta Majumdar, R.; Soong, R.; Adamo, A.; Abbatt, J. P. D.; Zhao, R.; Reiner, E.; Simpson, A. J. Development of an *in Situ* NMR Photoreactor To Study Environmental Photochemistry. *Environ. Sci. Technol.* **2016**, *50* (11), 5506–5516. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00361>.
- (119) Mills, A.; O'Rourke, C. In Situ, Simultaneous Irradiation and Monitoring of a Photocatalyzed Organic Oxidation Reaction in a TiO_2 -Coated NMR Tube. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 10342–10345. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01001>.
- (120) Kind, J.; Kaltschnee, L.; Leyendecker, M.; Thiele, C. M. Distinction of Trans–Cis Photoisomers with Comparable Optical Properties in Multiple-State Photochromic Systems – Examining a Molecule with Three Azobenzenes via *in Situ* Irradiation NMR Spectroscopy. *Chem. Comm.* **2016**, *52* (84), 12506–12509. <https://doi.org/10.1039/C6CC06771A>.

- (121) Dolinski, N. D.; Page, Z. A.; Eisenreich, F.; Niu, J.; Hecht, S.; Read de Alaniz, J.; Hawker, C. J. A Versatile Approach for In Situ Monitoring of Photoswitches and Photopolymerizations. *ChemPhotoChem* **2017**, *1* (4), 125–131. <https://doi.org/10.1002/cptc.201600045>.
- (122) Procházková, E.; Čechová, L.; Kind, J.; Janeba, Z.; Thiele, C. M.; Dračínský, M. Photoswitchable Intramolecular Hydrogen Bonds in 5-Phenylazopyrimidines Revealed By In Situ Irradiation NMR Spectroscopy. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (2), 492–498. <https://doi.org/10.1002/chem.201705146>.
- (123) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Magerl, K.; Gschwind, R. M. LED-Illuminated NMR Studies of Flavin-Catalyzed Photooxidations Reveal Solvent Control of the Electron-Transfer Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1347–1351. <https://doi.org/10.1002/anie.201409146>.
- (124) Morozova, O. B.; Kaptein, R.; Sagdeev, R. Z.; Yurkovskaya, A. V. Reduction of Guanosyl Radicals in Reactions with Proteins Studied by TR-CIDNP. *Appl. Magn. Reson.* **2013**, *44* (1–2), 233–245. <https://doi.org/10.1007/s00723-012-0403-0>.
- (125) Morozova, O. B.; Saprygina, N. N.; Fedorova, O. S.; Yurkovskaya, A. V. Deprotonation of Transient Guanosyl Cation Radical Catalyzed by Buffer in Aqueous Solution: TR-CIDNP Study. *Appl. Magn. Reson.* **2011**, *41* (2–4), 239–250. <https://doi.org/10.1007/s00723-011-0252-2>.
- (126) Kiryutin, A. S.; Ivanov, K. L.; Morozova, O. B.; Yurkovskaya, A. V.; Vieth, H.-M.; Pirogov, Yu. A.; Sagdeev, R. Z. TR-CIDNP as Tool for Quantitative Analysis of Hyperfine Couplings in Elusive Radicals. *Dokl. Phys. Chem.* **2009**, *428* (1), 183–188. <https://doi.org/10.1134/S0012501609090061>.
- (127) Kaptein, R.; Dijkstra, K.; Müller, F.; Van Schagen, C. G.; Visser, A. J. W. G. 360-MHz Laser-Induced Phot-CIDNP in Photoreaction of Flavins. *J. Magn. Reson. (1969)* **1978**, *31* (1), 171–176. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(78\)90180-4](https://doi.org/10.1016/0022-2364(78)90180-4).
- (128) Miller, R. J.; Closs, G. L. Application of Fourier Transform-NMR Spectroscopy to Submicrosecond Time-Resolved Detection in Laser Flash Photolysis Experiments. *Rev. Sci. Instrum.* **1981**, *52* (12), 1876–1885. <https://doi.org/10.1063/1.1136531>.
- (129) Kuprov, I.; Goez, M.; Abbott, P. A.; Hore, P. J. Design and Performance of a Microsecond Time-Resolved Photo-Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization Add-on for a High-Field Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer. *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, *76* (8). <https://doi.org/10.1063/1.2010287>.
- (130) Kuprov, I.; Hore, P. J. Uniform Illumination of Optically Dense NMR Samples. *J. Magn. Reson.* **2004**, *171* (1), 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2004.08.017>.
- (131) Scheffler, J. E.; Cottrell, C. E.; Berliner, L. J. An Inexpensive, Versatile Sample Illuminator for Photo-CIDNP on Any NMR Spectrometer. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63* (1), 199–201. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(85\)90169-6](https://doi.org/10.1016/0022-2364(85)90169-6).
- (132) Khademalrasool, M.; Farbod, M.; Talebzadeh, M. D. The Improvement of Photocatalytic Processes: Design of a Photoreactor Using High-Power LEDs. *J. Sci.: Adv. Mater. Devices* **2016**, *1* (3), 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2016.06.012>.
- (133) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R. M. LED Based NMR Illumination Device for Mechanistic Studies on Photochemical Reactions – Versatile and Simple, yet Surprisingly Powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, *232*, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.04.011>.

- (134) Stadler, E.; Dommaschk, M.; Frühwirt, P.; Herges, R.; Gescheidt, G. Speeding up NMR by in Situ Photo-Induced Reversible Acceleration of T_1 -Relaxation (PIRAT). *ChemPhysChem* **2018**, *19* (5), 571–574. <https://doi.org/10.1002/cphc.201701304>.
- (135) Skubi, K. L.; Swords, W. B.; Hofstetter, H.; Yoon, T. P. LED-NMR Monitoring of an Enantioselective Catalytic [2+2] Photocycloaddition. *ChemPhotoChem* **2020**, *4* (9), 685–690. <https://doi.org/10.1002/cptc.202000094>.
- (136) Lehnherr, D.; Ji, Y.; Neel, A. J.; Cohen, R. D.; Brunskill, A. P. J.; Yang, J.; Reibarkh, M. Discovery of a Photoinduced Dark Catalytic Cycle Using *in Situ* LED-NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (42), 13843–13853. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08596>.
- (137) Wilcken, R.; Gerwien, A.; Huber, L. A.; Dube, H.; Riedle, E. Quantitative *In-Situ* NMR Illumination for Excitation and Kinetic Analysis of Molecular Motor Intermediates. *ChemPhotoChem* **2022**, *6* (2). <https://doi.org/10.1002/cptc.202100232>.
- (138) Seegerer, A.; Nitschke, P.; Gschwind, R. M. Combined In Situ Illumination-NMR-UV/Vis Spectroscopy: A New Mechanistic Tool in Photochemistry. *Angew. Chem.* **2018**, *130* (25), 7615–7619. <https://doi.org/10.1002/ange.201801250>.
- (139) Bramham, J. E.; Golovanov, A. P. Sample Illumination Device Facilitates in Situ Light-Coupled NMR Spectroscopy without Fibre Optics. *Commun. Chem.* **2022**, *5* (1), 90. <https://doi.org/10.1038/s42004-022-00704-5>.
- (140) Aguilar, M. R.; Gallardo, A.; Fernández, M. del M.; Román, J. S. In Situ Quantitative ^1H NMR Monitoring of Monomer Consumption: A Simple and Fast Way of Estimating Reactivity Ratios. *Macromolecules* **2002**, *35* (6), 2036–2041. <https://doi.org/10.1021/ma0106907>.
- (141) Guo, B.; Gurel, P. S.; Shu, R.; Higgs, H. N.; Pellegrini, M.; Mierke, D. F. Monitoring ATP Hydrolysis and ATPase Inhibitor Screening Using ^1H NMR. *Chem. Comm.* **2014**, *50* (81), 12037–12039. <https://doi.org/10.1039/C4CC04399E>.
- (142) Ma, J.; McLeod, S.; MacCormack, K.; Sriram, S.; Gao, N.; Breeze, A. L.; Hu, J. Real-Time Monitoring of New Delhi Metallo- β -Lactamase Activity in Living Bacterial Cells by ^1H NMR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (8), 2130–2133. <https://doi.org/10.1002/anie.201308636>.
- (143) Ananikov, V. P.; Zalesskiy, S. S.; Kachala, V. V.; Beletskaya, I. P. NMR Approach for the Identification of Dinuclear and Mononuclear Complexes: The First Detection of $[\text{Pd}(\text{SPh})_2(\text{PPh}_3)_2]$ and $[\text{Pd}_2(\text{SPh})_4(\text{PPh}_3)_2]$ – The Intermediate Complexes in the Catalytic Carbon–Sulfur Bond Formation Reaction. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696* (1), 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.10.012>.
- (144) Hamdoun, G.; Guduff, L.; van Heijenoort, C.; Bour, C.; Gandon, V.; Dumez, J.-N. Spatially Encoded Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy of Reaction Mixtures in Organic Solvents. *Analyst* **2018**, *143* (14), 3458–3464. <https://doi.org/10.1039/C8AN00434J>.
- (145) Jang, H. Bin; Rho, H. S.; Oh, J. S.; Nam, E. H.; Park, S. E.; Bae, H. Y.; Song, C. E. DOSY NMR for Monitoring Self Aggregation of Bifunctional Organocatalysts: Increasing Enantioselectivity with Decreasing Catalyst Concentration. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (17), 3918–3922. <https://doi.org/10.1039/c0ob00047g>.

- (146) Matsukawa, S. Diffusion Processes in Polymer Gels as Studied by Pulsed Field-Gradient Spin-Echo NMR Spectroscopy. *Prog. Polym. Sci.* **1999**, *24* (7), 995–1044. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(99\)00022-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(99)00022-2).
- (147) Groves, P. Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) as Applied to Polymers. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (44), 6700–6708. <https://doi.org/10.1039/C7PY01577A>.
- (148) Lorandel, B.; Mishra, R.; Cazimajou, O.; Marchand, A.; Bernard, A.; Dumez, J.-N. Accounting for Gradient Non-Uniformity in Spatially-Encoded Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **2023**, *355*, 107543. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2023.107543>.
- (149) Oikonomou, M.; Asencio-Hernández, J.; Velders, A. H.; Delsuc, M.-A. Accurate DOSY Measure for Out-of-Equilibrium Systems Using Permutated DOSY (p-DOSY). *J. Magn. Reson.* **2015**, *258*, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2015.06.002>.
- (150) Assemat, G.; Gouilleux, B.; Bouillaud, D.; Farjon, J.; Gilard, V.; Giraudeau, P.; Malet-Martino, M. Diffusion-Ordered Spectroscopy on a Benchtop Spectrometer for Drug Analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *160*, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.011>.
- (151) Botana, A.; Aguilar, J. A.; Nilsson, M.; Morris, G. A. J-Modulation Effects in DOSY Experiments and Their Suppression: The Oneshot45 Experiment. *J. Magn. Reson.* **2011**, *208* (2), 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2010.11.012>.
- (152) Cabrita, E. J.; Berger, S. HR-DOSY as a New Tool for the Study of Chemical Exchange Phenomena. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40* (13). <https://doi.org/10.1002/mrc.1082>.
- (153) Aguilar, J. A.; Adams, R. W.; Nilsson, M.; Morris, G. A. Suppressing Exchange Effects in Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **2014**, *238*, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.10.018>.
- (154) Pell, G. S.; Briellmann, R. S.; Waites, A. B.; Abbott, D. F.; Lewis, D. P.; Jackson, G. D. Optimized Clinical T₂ Relaxometry with a Standard CPMG Sequence. *J. Magn. Reson. Imaging* **2006**, *23* (2), 248–252. <https://doi.org/10.1002/jmri.20490>.
- (155) Davis, D. G.; Perlman, M. E.; London, R. E. Direct Measurements of the Dissociation-Rate Constant for Inhibitor-Enzyme Complexes via the T_{1ρ} and T₂ (CPMG) Methods. *J. Magn. Reson. B* **1994**, *104* (3), 266–275. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1994.1084>.
- (156) Goelman, G.; Prammer, M. G. The CPMG Pulse Sequence in Strong Magnetic Field Gradients with Applications to Oil-Well Logging. *J. Magn. Reson. A* **1995**, *113* (1), 11–18. <https://doi.org/10.1006/jmra.1995.1050>.
- (157) Peat, G.; Boaler, P. J.; Dickson, C. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Uhrín, D. SHARPER-DOSY: Sensitivity Enhanced Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 4410. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40130-2>.
- (158) Cobas, J.; Groves, P.; Martin-Pastor, M.; Capua, A. New Applications, Processing Methods and Pulse Sequences Using Diffusion NMR. *Curr. Anal. Chem.* **2005**, *1* (3), 289–305. <https://doi.org/10.2174/157341105774573901>.
- (159) Howe, P. W. A. Suppression of Protonated Organic Solvents in NMR Spectroscopy Using a Perfect Echo Low-Pass Filtration Pulse Sequence. *Anal. Chem.* **2018**, *90* (7), 4316–4319. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00621>.

- (160) Adams, R. W.; Holroyd, C. M.; Aguilar, J. A.; Nilsson, M.; Morris, G. A. "Perfecting" WATERGATE: Clean Proton NMR Spectra from Aqueous Solution. *Chem. Comm.* **2013**, 49 (4), 358–360. <https://doi.org/10.1039/C2CC37579F>.
- (161) Parella, T. Towards Perfect NMR: Spin-echo versus Perfect-echo Building Blocks. *Magn. Reson. Chem.* **2019**, 57 (1), 13–29. <https://doi.org/10.1002/mrc.4776>.
- (162) Aguilar, J. A.; Nilsson, M.; Bodenhausen, G.; Morris, G. A. Spin Echo NMR Spectra without J Modulation. *Chem. Comm.* **2012**, 48 (6), 811–813. <https://doi.org/10.1039/C1CC16699A>.
- (163) Keresztes, I.; Williard, P. G. Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY) of THF Solvated *n*-Butyllithium Aggregates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (41), 10228–10229. <https://doi.org/10.1021/ja002278x>.
- (164) Floquet, S.; Brun, S.; Lemonnier, J.-F.; Henry, M.; Delsuc, M.-A.; Prigent, Y.; Cadot, E.; Taulelle, F. Molecular Weights of Cyclic and Hollow Clusters Measured by DOSY NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (47), 17254–17259. <https://doi.org/10.1021/ja9052619>.
- (165) Assemat, O.; Coutouly, M.-A.; Hajjar, R.; Delsuc, M.-A. Validation of Molecular Mass Measurements by Means of Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy: Application to Oligosaccharides. *C. R. Chim.* **2010**, 13 (4), 412–415. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2009.10.005>.
- (166) Crutchfield, C. A.; Harris, D. J. Molecular Mass Estimation by PFG NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **2007**, 185 (1), 179–182. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.12.004>.
- (167) Bachmann, S.; Neufeld, R.; Dzemski, M.; Stalke, D. New External Calibration Curves (ECCs) for the Estimation of Molecular Weights in Various Common NMR Solvents. *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22 (25), 8462–8465. <https://doi.org/10.1002/chem.201601145>.
- (168) Kreyenschmidt, A.; Bachmann, S.; Niklas, T.; Stalke, D. Molecular Weight Estimation of Molecules Incorporating Heavier Elements from Van-der-Waals Corrected ECC-DOSY. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (24), 6957–6960. <https://doi.org/10.1002/slct.201701497>.
- (169) Neufeld, R.; Stalke, D. Accurate Molecular Weight Determination of Small Molecules via DOSY-NMR by Using External Calibration Curves with Normalized Diffusion Coefficients. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (6), 3354–3364. <https://doi.org/10.1039/C5SC00670H>.
- (170) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. Two-Dimensional Spectroscopy. Application to Nuclear Magnetic Resonance. *J. Chem. Phys.* **1976**, 64 (5), 2229–2246. <https://doi.org/10.1063/1.432450>.
- (171) Xi, Y.; de Ropp, J. S.; Viant, M. R.; Woodruff, D. L.; Yu, P. Automated Screening for Metabolites in Complex Mixtures Using 2D COSY NMR Spectroscopy. *Metabolomics* **2006**, 2 (4), 221–233. <https://doi.org/10.1007/s11306-006-0036-0>.
- (172) Aguilar, J. A.; Colbourne, A. A.; Cassani, J.; Nilsson, M.; Morris, G. A. Decoupling Two-Dimensional NMR Spectroscopy in Both Dimensions: Pure Shift NOESY and COSY. *Angew. Chem.* **2012**, 124 (26), 6566–6569. <https://doi.org/10.1002/ange.201108888>.
- (173) Rance, M.; Sørensen, O. W.; Bodenhausen, G.; Wagner, G.; Ernst, R. R.; Wüthrich, K. Improved Spectral Resolution in COSY 1H NMR Spectra of Proteins via Double Quantum Filtering. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, 117 (2), 479–485. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)91225-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)91225-1).

- (174) Schuetz, A.; Junker, J.; Leonov, A.; Lange, O. F.; Molinski, T. F.; Griesinger, C. Stereochemistry of Sagittamide A from Residual Dipolar Coupling Enhanced NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (49), 15114–15115. <https://doi.org/10.1021/ja075876l>.
- (175) Bax, A.; Kontaxis, G.; Tjandra, N. Dipolar Couplings in Macromolecular Structure Determination; **2001**; 127–174. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(01\)39313-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(01)39313-8).
- (176) de Alba, E.; Tjandra, N. NMR Dipolar Couplings for the Structure Determination of Biopolymers in Solution. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2002**, *40* (2), 175–197. [https://doi.org/10.1016/S0079-6565\(01\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6565(01)00042-5).
- (177) Tian, F.; Fowler, C. A.; Zartler, E. R.; Jenney Jr., F. A.; Adams, M. W.; Prestegard, J. H. Direct Measurement of ¹H-¹H Dipolar Couplings in Proteins: A Complement to Traditional NOE Measurements. *J. Biomol. NMR* **2000**, *18* (1), 23–31. <https://doi.org/10.1023/A:1008384904380>.
- (178) Lipsitz, R. S.; Tjandra, N. Residual Dipolar Couplings in NMR Structure Analysis. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2004**, *33* (1), 387–413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.33.110502.140306>.
- (179) Wen, J.-L.; Xue, B.-L.; Xu, F.; Sun, R.-C. Unveiling the Structural Heterogeneity of Bamboo Lignin by In Situ HSQC NMR Technique. *Bioenergy Res.* **2012**, *5* (4), 886–903. <https://doi.org/10.1007/s12155-012-9203-5>.
- (180) Mandal, P. K.; Majumdar, A. A Comprehensive Discussion of HSQC and HMQC Pulse Sequences. *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *20A* (1), 1–23. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.10095>.
- (181) Zhao, C.; Huang, J.; Yang, L.; Yue, F.; Lu, F. Revealing Structural Differences between Alkaline and Kraft Lignins by HSQC NMR. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58* (14), 5707–5714. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b00499>.
- (182) Furrer, J. A Comprehensive Discussion of Hmbc Pulse Sequences, Part 1: The Classical HMBC. *Concepts Magn. Reson. Part A* **2012**, *40A* (3), 101–127. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.21232>.
- (183) Köck, M.; Reif, B.; Fenical, W.; Griesinger, C. Differentiation of HMBC Two- and Three-Bond Correlations: A Method to Simplify the Structure Determination of Natural Products. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (3), 363–366. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02206-6](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02206-6).
- (184) Reynolds, W. F.; Burns, D. C. Getting the Most Out of HSQC and HMBC Spectra; *Annual Reports on NMR Spectroscopy* **2012**; 1–21. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397019-0.00001-7>.
- (185) Furrer, J. Recent Developments in HMBC Studies; *Annual Reports on NMR Spectroscopy* **2011**; 293–354. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097072-1.00006-6>.
- (186) Robson, S.; Arthanari, H.; Hyberts, S. G.; Wagner, G. Nonuniform Sampling for NMR Spectroscopy; *Methods in Enzymology* **2019**; 263–291. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2018.09.009>.
- (187) Aoto, P. C.; Fenwick, R. B.; Kroon, G. J. A.; Wright, P. E. Accurate Scoring of Non-Uniform Sampling Schemes for Quantitative NMR. *J. Magn. Reson.* **2014**, *246*, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2014.06.020>.
- (188) Gołowicz, D.; Kasprzak, P.; Orekhov, V.; Kazimierczuk, K. Fast Time-Resolved NMR with Non-Uniform Sampling. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *116*, 40–55. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2019.09.003>.

- (189) Hoch, J. C.; Maciejewski, M. W.; Mobli, M.; Schuyler, A. D.; Stern, A. S. Nonuniform Sampling and Maximum Entropy Reconstruction in Multidimensional NMR. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (2), 708–717. <https://doi.org/10.1021/ar400244v>.
- (190) Yong, J. R. J.; Kupče, E.; Claridge, T. D. W. Modular Pulse Program Generation for NMR Supersequences. *Anal. Chem.* **2022**, *94* (4), 2271–2278. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04964>.
- (191) Kupče, Ě.; Claridge, T. D. W. Molecular Structure from a Single NMR Supersequence. *Chem. Comm.* **2018**, *54* (52), 7139–7142. <https://doi.org/10.1039/C8CC03296C>.
- (192) Kupče, Ě.; Claridge, T. D. W. NOAH: NMR Supersequences for Small Molecule Analysis and Structure Elucidation. *Angew. Chem.* **2017**, *129* (39), 11941–11945. <https://doi.org/10.1002/ange.201705506>.
- (193) Hansen, A. L.; Kupče, E.; Li, D.-W.; Bruschweiler-Li, L.; Wang, C.; Brüschweiler, R. 2D NMR-Based Metabolomics with HSQC/TOCSY NOAH Supersequences. *Anal. Chem.* **2021**, *93* (15), 6112–6119. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c05205>.
- (194) Shrot, Y.; Frydman, L. Single-Scan 2D DOSY NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **2008**, *195* (2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.09.011>.
- (195) Jacquemmoz, C.; Mishra, R.; Guduff, L.; van Heijenoort, C.; Dumez, J. Optimisation of Spatially-encoded Diffusion-ordered NMR Spectroscopy for the Analysis of Mixtures. *Magn. Reson. Chem.* **2022**, *60* (1), 121–138. <https://doi.org/10.1002/mrc.5194>.
- (196) Mishkovsky, M.; Frydman, L. Progress in Hyperpolarized Ultrafast 2D NMR Spectroscopy. *ChemPhysChem* **2008**, *9* (16), 2340–2348. <https://doi.org/10.1002/cphc.200800461>.
- (197) Gouilleux, B.; Charrier, B.; Akoka, S.; Felpin, F.-X.; Rodriguez-Zubiri, M.; Giraudeau, P. Ultrafast 2D NMR on a Benchtop Spectrometer: Applications and Perspectives. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2016**, *83*, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.01.014>.
- (198) Giraudeau, P.; Frydman, L. Ultrafast 2D NMR: An Emerging Tool in Analytical Spectroscopy. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2014**, *7* (1), 129–161. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071213-020208>.
- (199) Shrot, Y.; Shapira, B.; Frydman, L. Ultrafast 2D NMR Spectroscopy Using a Continuous Spatial Encoding of the Spin Interactions. *J. Magn. Reson.* **2004**, *171* (1), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2004.08.001>.
- (200) Schulze-Sünninghausen, D.; Becker, J.; Koos, M. R. M.; Luy, B. Improvements, Extensions, and Practical Aspects of Rapid ASAP-HSQC and ALSOFAST-HSQC Pulse Sequences for Studying Small Molecules at Natural Abundance. *J. Magn. Reson.* **2017**, *281*, 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2017.05.012>.
- (201) Sharma, R.; Gogna, N.; Singh, H.; Dorai, K. Fast Profiling of Metabolite Mixtures Using Chemometric Analysis of a Speeded-up 2D Heteronuclear Correlation NMR Experiment. *RSC Adv.* **2017**, *7* (47), 29860–29870. <https://doi.org/10.1039/C7RA04032F>.
- (202) Ndukwe, I. E.; Shchukina, A.; Kazimierczuk, K.; Butts, C. P. Rapid and Safe ASAP Acquisition with EXACT NMR. *Chem. Comm.* **2016**, *52* (86), 12769–12772. <https://doi.org/10.1039/C6CC07140F>.
- (203) Schulze-Sünninghausen, D.; Becker, J.; Luy, B. Rapid Heteronuclear Single Quantum Correlation NMR Spectra at Natural Abundance. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (4), 1242–1245. <https://doi.org/10.1021/ja411588d>.

- (204) Yamamoto, K.; Vivekanandan, S.; Ramamoorthy, A. Fast NMR Data Acquisition From Bicelles Containing a Membrane-Associated Peptide at Natural-Abundance. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115* (43), 12448–12455. <https://doi.org/10.1021/jp2076098>.
- (205) Schanda, P.; Kupče, Ě.; Brutscher, B. SOFAST-HMQC Experiments for Recording Two-Dimensional Deteronuclear Correlation Spectra of Proteins within a Few Seconds. *J. Biomol. NMR* **2005**, *33* (4), 199–211. <https://doi.org/10.1007/s10858-005-4425-x>.
- (206) Sathyamoorthy, B.; Lee, J.; Kimsey, I.; Ganser, L. R.; Al-Hashimi, H. Development and Application of Aromatic [¹³C, ¹H] SOFAST-HMQC NMR Experiment for Nucleic Acids. *J. Biomol. NMR* **2014**, *60* (2–3), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s10858-014-9856-9>.
- (207) Kern, T.; Schanda, P.; Brutscher, B. Sensitivity-Enhanced IPAP-SOFAST-HMQC for Fast-Pulsing 2D NMR with Reduced Radiofrequency Load. *J. Magn. Reson.* **2008**, *190* (2), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.11.015>.
- (208) Hediger, S.; Meier, B. H.; Kurur, N. D.; Bodenhausen, G.; Ernst, R. R. NMR Cross Polarization by Adiabatic Passage through the Hartmann—Hahn Condition (APHH). *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *223* (4), 283–288. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(94\)00470-6](https://doi.org/10.1016/0009-2614(94)00470-6).
- (209) Farjon, J.; Giros, A.; Deloisy, S.; Blanco, L.; Hannedouche, J.; Schulz, E.; Merlet, D. ²⁹Si–¹H IMPACT HMBC: A Suitable Tool for Analyzing Silylated Derivatives. *Magn. Reason. Chem.* **2013**, *51* (4), 230–233. <https://doi.org/10.1002/mrc.3932>.
- (210) Tomkiewicz, M.; Mc Alpine, R. D.; Cocivera, M. Photooxidation and Decarboxylation of Tyrosine Studied by E.P.R. and C.I.D.N.P. Techniques. *Can. J. Chem.* **1972**, *50* (23), 3849–3856. <https://doi.org/10.1139/v72-606>.
- (211) Kaptein, R.; Dijkstra, K.; Nicolay, K. Laser Photo-CIDNP as a Surface Probe for Proteins in Solution. *Nature* **1978**, *274* (5668), 293–294. <https://doi.org/10.1038/274293a0>.
- (212) Evans, G. T.; Fleming, P. D.; Lawler, R. G. Hydrodynamic Theory of CIDEP and CIDNP. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58* (5), 2071–2078. <https://doi.org/10.1063/1.1679472>.
- (213) Goetz, M. Chapter 3 Photo-CIDNP Spectroscopy; *Annual Reports on NMR spectroscopy* **2009**; 77–147. [https://doi.org/10.1016/S0066-4103\(08\)00403-1](https://doi.org/10.1016/S0066-4103(08)00403-1).
- (214) Matsen, F. A.; Klein, D. J. Spin-Free Quantum Chemistry. VI. Spin Conservation. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73* (8), 2477–2487. <https://doi.org/10.1021/j100842a004>.
- (215) Goetz, M. Elucidating Organic Reaction Mechanisms Using Photo-CIDNP Spectroscopy; In: Kuhn, L. (eds) Hyperpolarization Methods in NMR Spectroscopy. *Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin, Heidelberg **2012**, *338*, 1–32. https://doi.org/10.1007/128_2012_348.
- (216) Richard, C.; Granger, P. The Theory of the CIDNP Effect. In: Chemically Induced Dynamic Nuclear and Electron Polarizations-CIDNP and CIDEP. *NMR Basic Principles and Progress / NMR Grundlagen und Fortschritte*. Springer, Berlin, Heidelberg. **1974**, *8*, 23–73. https://doi.org/10.1007/978-3-642-65793-1_3.
- (217) Goetz, M. Pulse Techniques for CIDNP. *Concepts Magn. Reson.* **1995**, *7* (4), 263–279. <https://doi.org/10.1002/cmr.1820070403>.

- (218) Sun, W.; Zhao, M.; Meng, Y.; Zheng, C.; Yang, K.; Wang, S.; Ke, C.; Zhang, Z. Photoinduced [3 + 2] Cycloadditions of Aryl Cyclopropyl Ketones with Alkynes and Alkenes. *Org. Lett.* **2024**, *26* (18), 3762–3766. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00843>.
- (219) Liu, J.; Li, M.-M.; Qu, B.-L.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. A Photoinduced Wolff Rearrangement/Pd-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Sequence: An Unexpected Route to Tetrahydrofurans. *Chem. Comm.* **2019**, *55* (14), 2031–2034. <https://doi.org/10.1039/C8CC10157D>.
- (220) Le, S.; Li, J.; Feng, J.; Zhang, Z.; Bai, Y.; Yuan, Z.; Zhu, G. [3+2] Cycloaddition of Alkyl Aldehydes and Alkynes Enabled by Photoinduced Hydrogen Atom Transfer. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1), 4734. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32467-x>.
- (221) Saha, A.; Sen, C.; Guin, S.; Das, C.; Maiti, D.; Sen, S.; Maiti, D. Photoinduced [3+2] Cycloaddition of Carbenes and Nitriles: A Versatile Approach to Oxazole Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62* (48). <https://doi.org/10.1002/anie.202308916>.
- (222) Amin, A.; Qadir, T.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. A Review on The Medicinal And Industrial Applications of N-Containing Heterocycles. *Open Med. Chem. J.* **2022**, *16* (1). <https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2209010>.
- (223) Wang, K.-K.; Xie, Y.-X.; Li, Y.-L.; Chen, R.; Wang, Z.-Y. Dearomative [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Nitrobenzothiophenes with Nonstabilized Azomethine Ylides. *RSC Adv.* **2020**, *10* (48), 28720–28724. <https://doi.org/10.1039/D0RA05687A>.
- (224) Thierry, T.; Lebargy, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Photoinduced Nonstabilized Azomethine Ylide Formation for the Preparation of Fluorine Containing Pyrrolidines. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (9), 5877–5885. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00244>.
- (225) Wang, N.; Ren, J.; Li, K. Dearomatization of Nitro(Hetero)Arenes through Annulation. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (18). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200039>.
- (226) Lapierre, R.; Truong, L.; Hedouin, M.; Oulyadi, H.; Schiavi, B.; Jean, A.; Jubault, P.; Poisson, T. Electron Donor–Acceptor Complex Photoactivation for Deaminative Alkynylation, Alkenylation and Allenylation: A Comprehensive Study. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11* (8), 2231–2240. <https://doi.org/10.1039/D4QO00177J>.
- (227) Katritzky, A. R.; Ramer, W. H. Heterocyclic Ynammonium Salts. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (6), 852–856. <https://doi.org/10.1021/jo00206a026>.
- (228) Ni, S.; Li, C.-X.; Mao, Y.; Han, J.; Wang, Y.; Yan, H.; Pan, Y. Ni-Catalyzed Deaminative Cross-Electrophile Coupling of Katritzky Salts with Halides via C–N Bond Activation. *Sci Adv.* **2019**, *5* (6), eaaw9516. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw9516>.
- (229) Zhu, T.; Shen, J.; Sun, Y.; Wu, J. Deaminative Metal-Free Reaction of Alkenylboronic Acids, Sodium Metabisulfite and Katritzky Salts. *Chem. Comm.* **2021**, *57* (7), 915–918. <https://doi.org/10.1039/D0CC07632E>.
- (230) Liu, Y.; Tao, X.; Mao, Y.; Yuan, X.; Qiu, J.; Kong, L.; Ni, S.; Guo, K.; Wang, Y.; Pan, Y. Electrochemical C–N Bond Activation for Deaminative Reductive Coupling of Katritzky Salts. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 6745. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27060-7>.
- (231) Zhang, C.-S.; Bao, L.; Chen, K.-Q.; Wang, Z.-X.; Chen, X.-Y. Photoinduced α -Alkenylation of Katritzky Salts: Synthesis of β,γ -Unsaturated Esters. *Org. Lett.* **2021**, *23* (5), 1577–1581. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04287>.

- (232) Yang, M.; Cao, T.; Xu, T.; Liao, S. Visible-Light-Induced Deaminative Thioesterification of Amino Acid Derived Katritzky Salts via Electron Donor–Acceptor Complex Formation. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8673–8678. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03284>.
- (233) Lu, Y.; Fang, C.-Z.; Liu, Q.; Li, B.-L.; Wang, Z.-X.; Chen, X.-Y. Donor–Acceptor Complex Enables Cascade Radical Cyclization of *N*-Arylacrylamides with Katritzky Salts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (14), 5425–5429. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01758>.
- (234) M. Correia, J. T.; A. Fernandes, V.; Matsuo, B. T.; C. Delgado, J. A.; de Souza, W. C.; Paixão, M. W. Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors. *Chem. Comm.* **2020**, *56* (4), 503–514. <https://doi.org/10.1039/C9CC08348K>.
- (235) Cai, Z.; Gu, R.; Si, W.; Xiang, Y.; Sun, J.; Jiao, Y.; Zhang, X. Photoinduced Allylic Defluorinative Alkylation of Trifluoromethyl Alkenes with Katritzky Salts under Catalyst- and Metal-Free Conditions. *Green Chem.* **2022**, *24* (18), 6830–6835. <https://doi.org/10.1039/D2GC02266D>.
- (236) Wu, J.; Grant, P. S.; Li, X.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines by Photoinduced Single-Electron Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (17), 5697–5701. <https://doi.org/10.1002/anie.201814452>.
- (237) Ferko, B.; Marčeková, M.; Detková, K. R.; Doháňošová, J.; Berkeš, D.; Jakubec, P. Visible-Light-Promoted Cross-Coupling of *N*-Alkylpyridinium Salts and Nitrostyrenes. *Org. Lett.* **2021**, *23* (22), 8705–8710. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03122>.

Experimental part

1/ NMR experiments with *In situ* illumination

Solutions for NMR studies under *in situ* illumination are prepared directly in a 5 mm NMR tube. This tube is then equipped with a coaxial tube, within which an optical fiber connected to LEDs is inserted to provide illumination to the solution inside the magnet.

NMR measurements were performed using a Bruker Avance III HD 400 MHz (9.39 T) with a BBO probe $\{^1\text{H}, \text{X}\}$, or a Bruker Avance III 600 MHz (14.09 T) featuring a cryoprobe $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}\}$. All experiments were carried out at a temperature of 293 K, utilizing TopSpin software version 3.6 for data acquisition and analysis. For the processing of DOSY experiments, Dynamic Centre version 2.8.3 was used.

2/ NMR experiments with *Ex situ* illumination under continuous flow

Reaction of N-methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine and rose Bengal in acetonitril.

A solution of rose bengal in a mix of acetonitrile/acetonitrile- d_3 (66:33, v/v) is added in a three necked flask recorded to a Bruker insight NMR device and with a LED strip, covered by aluminum sheet. Then the pump of the system is switched on as well as the stirring. Experiments were record under a 2 ml.min⁻¹ and active stying at 293 K. A minute must be waited until checked that the tube is full and prepare NMR experiments (Lock, ATM, Shim and solvent suppression). Then N-methoxymethyl-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine is added. An approximately 2 minutes must be waited until the reaction mixture is fully homogeneous. Then the LED can be switched on to start and 1D ^1H spectra were acquired for monitoring the reaction.

1D ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker avance III 500 MHz (11.74 T), with a probe BBFO $\{^1\text{H}, \text{X}\}$ Experiments were run at a temperature of 293 K, utilizing TopSpin software version 3.2 for data acquisition and analysis.

3/ Acquisition and processing parameters

- One dimensional NMR experiments

| Experiments | Main acquisition parameters | Processing parameters |
|-------------------------|--|-----------------------|
| 1D ¹ H | D1 = 3 to 5 s TD = from 32 to 64 K NS = from 1 to 16 | LB = 0,3 WDW = EM |
| 1D ¹ H WET | D1 = 8 s TD = 64 K NS = 16 | LB = 0,3 WDW = EM |
| 1D ¹ H CIDNP | D1 = 0,1 s TD = from 10 to 16 K NS = from 64 to 256 Illumination time = from 1,2 to 4,3 s | LB = 3 WDW = EM |

- Two dimensionals NMR experiments

| Experiments | Main acquisition parameters | Processing parameters | |
|--|--|------------------------|------------------------|
| | | F2 | F1 |
| 2D ¹ H- ¹³ C HSQC | D1 = from 3 to 5 s D2 = 3,5 ms TD 1 = 256 TD 2 = 4 K NS = 6 FN-MOD: echo-antiecho | WDW = QSINE SSB = 2 | WDW = QSINE SSB = 2 |
| 2D ¹ H- ¹³ C HMBC | D1 = 3 s D6 = 33 ms TD 1 = 256 TD 2 = 4 K NS = 6 FN-MOD: QF | WDW = SINE SSB = 4 | WDW = QSINE SSB = 2 |
| 2D ¹ H- ¹³ C IMPACT HMBC | D1 = 0,15 s D6 = 33 ms TD 1 = 256 TD 2 = 3 K NS = 8 FN-MOD: echo-antiecho | WDW = QSINE SSB = 2 | WDW = SINE SSB = 0 |
| 2D ¹ H- ¹ H NOESY | D1 = 8 s TD 1 = 256 TD 2 = 8 K NS = 6 Mixing time = 3,5 s FN-MOD: State-TPPI | WDW = QSINE SSB = 2 | WDW = QSINE SSB = 2 |
| 2D ¹ H- ¹ H COSY | D1 = 2,5 s TD 1 = 256 TD 2 = 10 K NS = 16 FN-MOD: QF | WDW = QSINE SSB = 0 | WDW = QSINE SSB = 0 |

- DOSY NMR experiments

| Experiments | Main acquisition parameters | Processing parameters |
|--------------------------|---|---|
| ¹ H DOSY | D1 = 6 s TD 1 = 16 TD 2 = 64 K Diffusion time D20 = 30 ms Gradient pulse P30 = 800 μs NS = 8 FN-MOD: QF | Method : exponential ExpVar : Gradient |
| ¹ H PROJECTED | D1 = 3 to 8 s TD 1 = 16 TD 2 = 20 K Diffusion time = 225 to 275 ms Gradient pulse P30: 600 μs NS = 16 FN-MOD: QF | Method : exponential ExpVar : Gradient |

Annexe 1

Figure A1-1. Spectre 1D ^1H du milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile réalisée après 3 h de réaction, à 293 K et à 400 MHz.

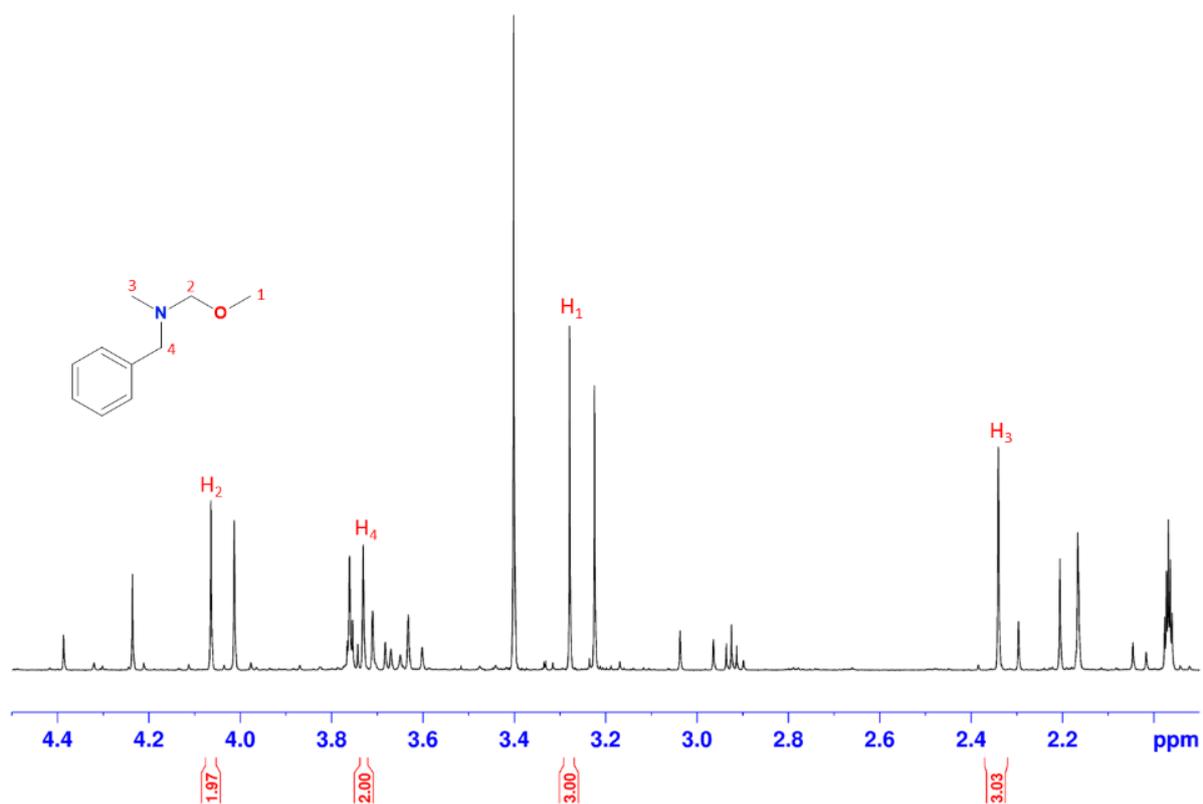


Figure A1-2. Carte 2D ^1H - ^{13}C HSQC du milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile réalisée après 3 h de réaction, à 293 K et à 400 MHz.

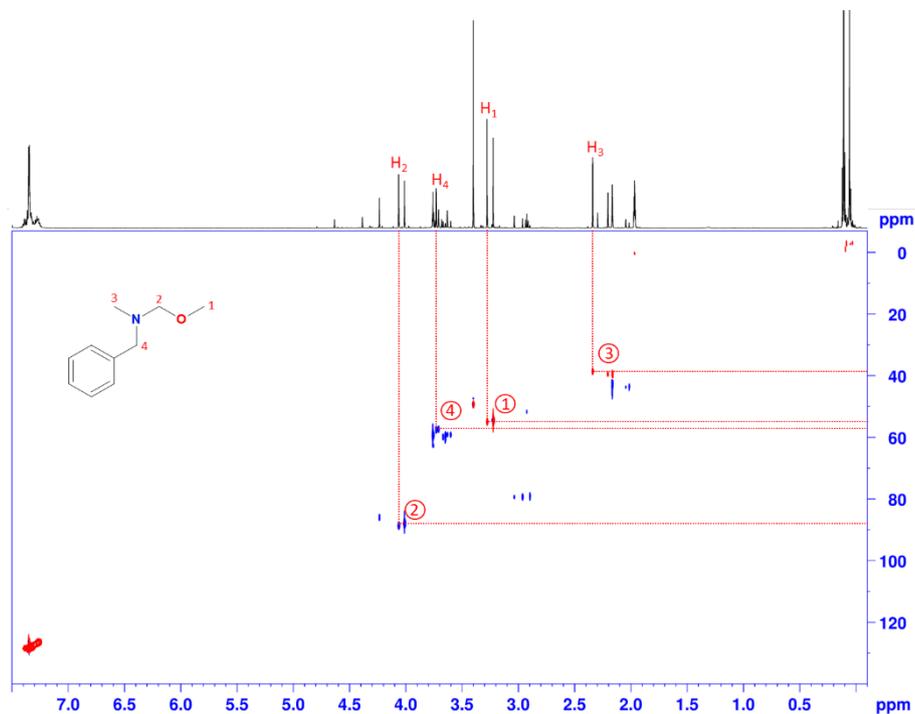


Figure A1-3. Carte 2D ^1H - ^{13}C HMBC du milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile réalisée après 3 h de réaction, à 293 K et à 400 MHz.

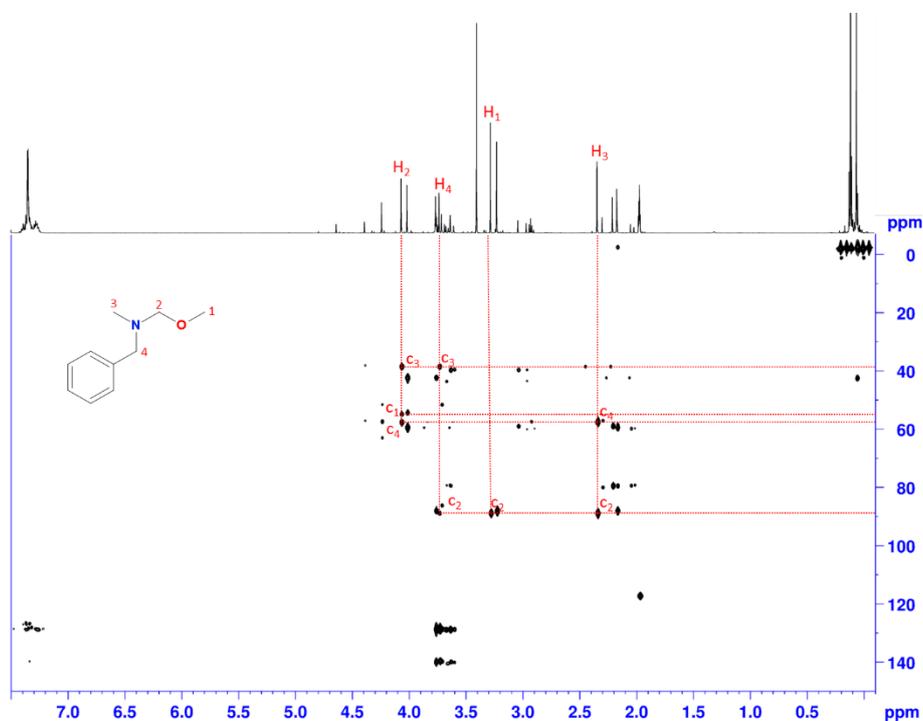


Figure A1-4. Carte ^1H DOSY du milieu réactionnel à 0,2 M de N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine avec 4% M de rose bengale dans l'acétonitrile réalisée après 3 h de réaction, à 293 K et à 400 MHz.

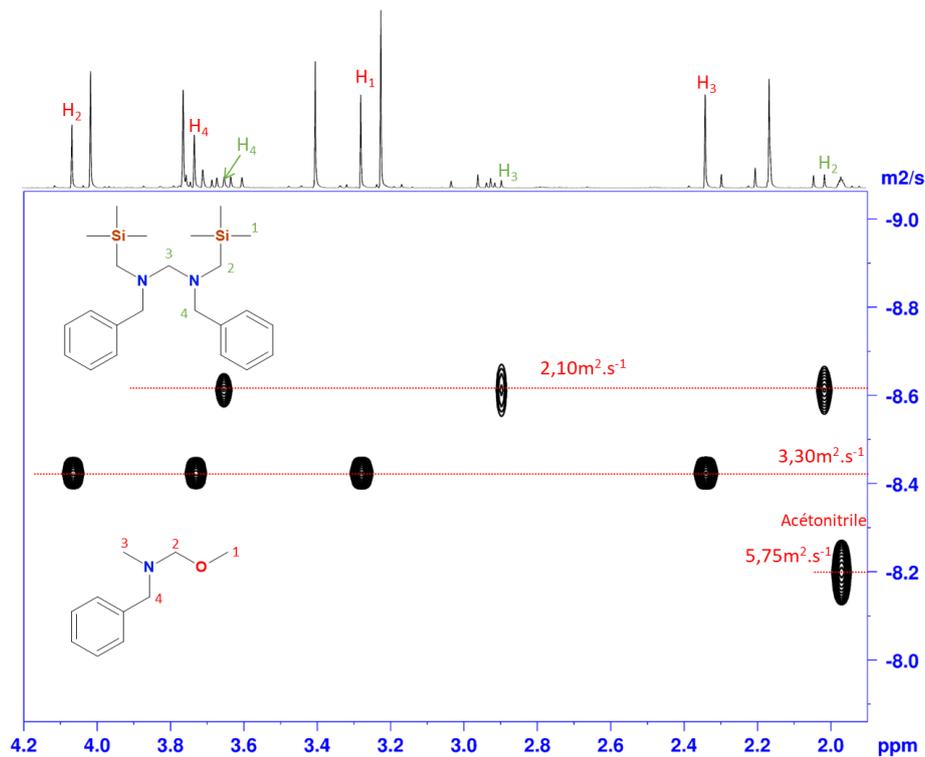
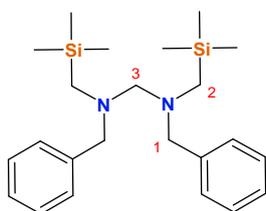
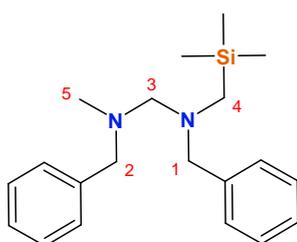


Tableau A1-1. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule A



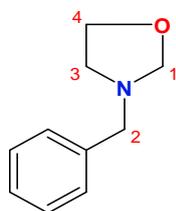
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|---|-----------------------|--------------------|
| 1 | 60,0 ppm | 3,65 ppm |
| 2 | 43,4 ppm | 2,01 ppm |
| 3 | 79,3 ppm | 2,89 ppm |

Tableau A1-2. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule B



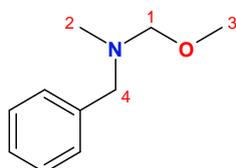
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|---|-----------------------|--------------------|
| 1 | 59,0 ppm | 3,60 ppm |
| 2 | 60,0 ppm | 3,67 ppm |
| 3 | 79,4 ppm | 2,95 ppm |
| 4 | 43,4 ppm | 2,04 ppm |
| 5 | 39,6 ppm | 2,16 ppm |

Tableau A1-3. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **D**



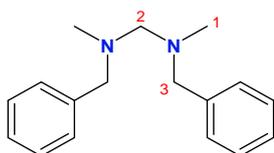
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 86,1 ppm | 4,24 ppm |
| 2 | 57,6 ppm | 3,70 ppm |
| 3 | 51,0 ppm | 2,93 ppm |
| 4 | 62,7 ppm | 3,75 ppm |

Tableau A1-4. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **E**



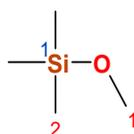
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 88,9 ppm | 4,06 ppm |
| 2 | 38,3 ppm | 2,33 ppm |
| 3 | 55,1 ppm | 3,28 ppm |
| 4 | 57,6 ppm | 3,72 ppm |

Tableau A1-5. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **F**



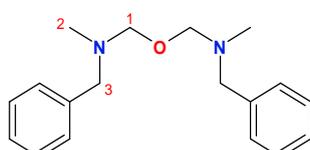
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 39,6 ppm | 2,20 ppm |
| 2 | 79,6 ppm | 3,03 ppm |
| 3 | 59,0 ppm | 3,63 ppm |

Tableau A1-6. Attribution des résonances ^1H , ^{13}C et ^{29}Si de la molécule **G**



| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{29}\text{Si}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 1 | 49,0 ppm | 3,41 ppm | 18,4 ppm |
| 2 | -1,0 ppm | 0,10 ppm | ----- |

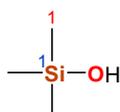
Tableau A1-7. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **H**



| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 90,4 ppm | 4,70 ppm |
| 2 | 38,8 ppm | 2,48 ppm |

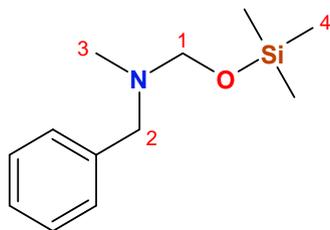
| | | |
|---|----------|----------|
| 3 | 57,9 ppm | 3,92 ppm |
|---|----------|----------|

Tableau A1-8. Attribution des résonances ^1H , ^{13}C et ^{29}Si de la molécule I



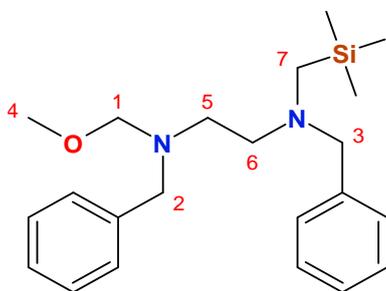
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{29}\text{Si}$ |
|---|-----------------------|--------------------|------------------------|
| 1 | -2,7 ppm | 0,09 ppm | 13,9 ppm |

Tableau A1-9. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule J



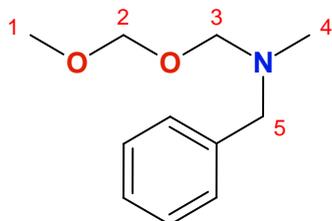
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|---|-----------------------|--------------------|
| 1 | 79,9 ppm | 4,38 ppm |
| 2 | 57,3 ppm | 3,68 ppm |
| 3 | 38,7 ppm | 2,29 ppm |
| 4 | -0,7 ppm | 0,12 ppm |

Tableau A1-10. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule K



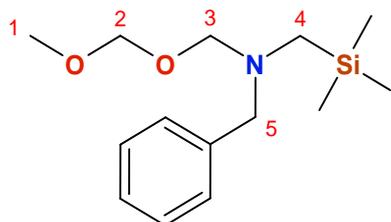
| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|---|-----------------------|--------------------|
| 1 | 86,7 ppm | 4,03 ppm |
| 2 | 55,9 ppm | 3,77 ppm |
| 3 | 62,4 ppm | 3,48 ppm |
| 4 | 54,5 ppm | 3,16 ppm |
| 5 | 49,2 ppm | 2,79 ppm |
| 6 | 55,4 ppm | 2,48 ppm |
| 7 | 46,5 ppm | 1,93 ppm |

Tableau A1-11. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **M**



| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 54,4 ppm | 3,35 ppm |
| 2 | 94,1 ppm | 4,66 ppm |
| 3 | 85,5 ppm | 4,32 ppm |
| 4 | 38,5 ppm | 2,41 ppm |
| 5 | 57,8 ppm | 3,75 ppm |

Tableau A1-12. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la molécule **N**



| | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1 | 54,4 ppm | 3,33 ppm |
| 2 | 94,1 ppm | 4,63 ppm |
| 3 | 84,5 ppm | 4,27 ppm |
| 4 | 42,3 ppm | 2,25 ppm |
| 5 | 59,5 ppm | 3,81 ppm |

Annexe 2

Figure A2-1. Carte 2D ^1H - ^{13}C HSQC du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky avec 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane après une heure d'illumination à $\lambda = 450$ nm, à 293 K et à 600 MHz.

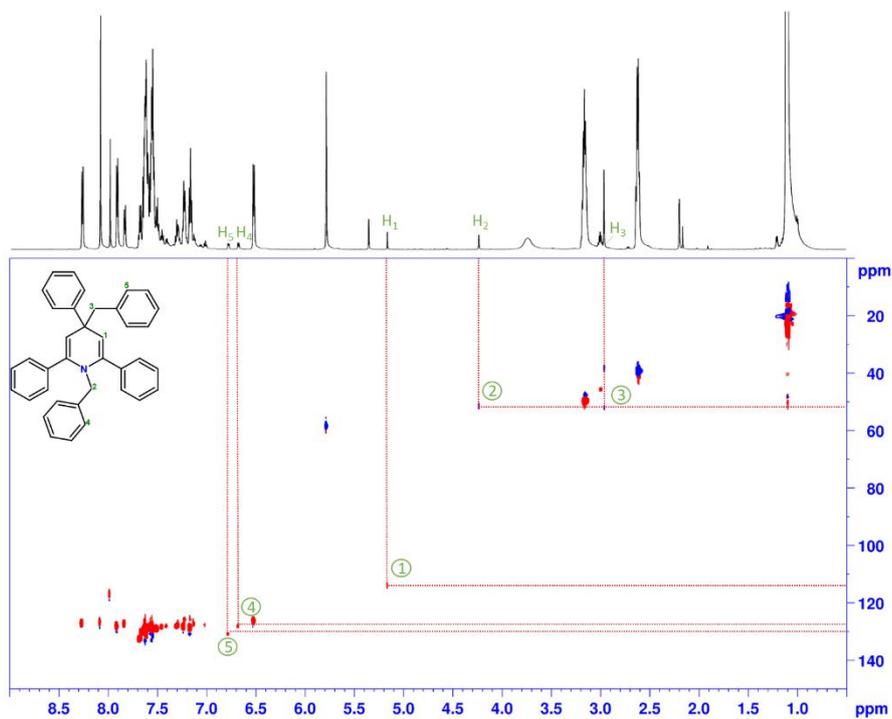


Figure A2-2. Carte 2D ^1H - ^{13}C IMPACT-HMBC du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky avec 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane après une heure d'illumination à $\lambda = 450$ nm, à 293 K et à 600 MHz.

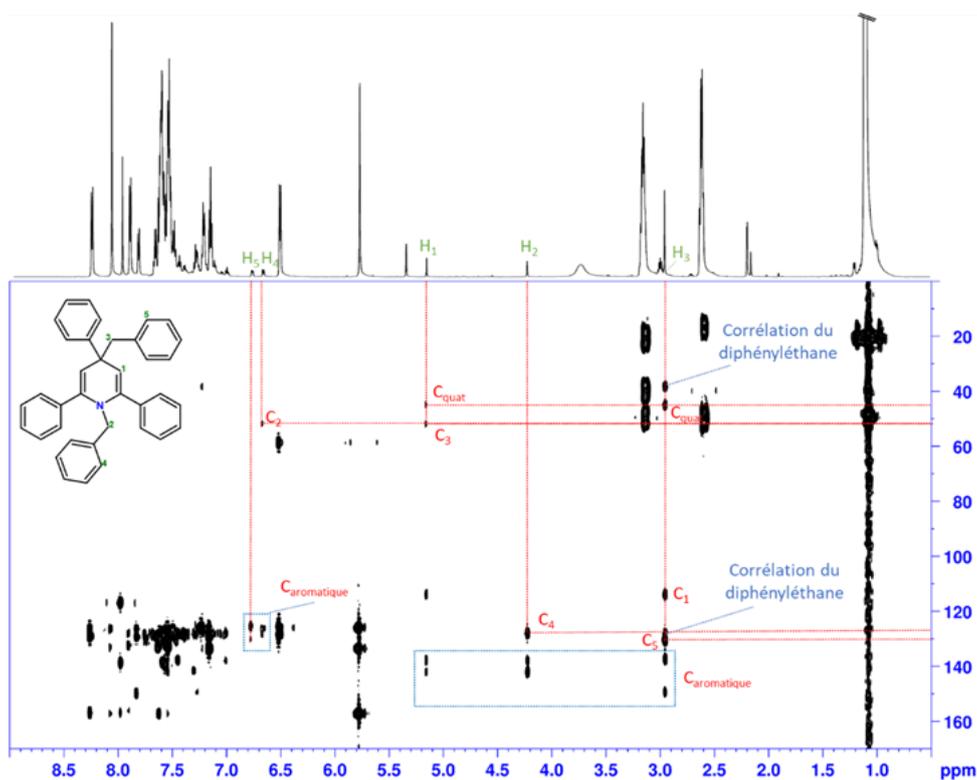


Figure A2-3. Spectre 1D ^1H du milieu réactionnel à 0,1 M de sel de Katritzky avec 4 équivalents de DIPEA dans le dichlorométhane après une heure d'illumination à $\lambda = 450 \text{ nm}$, à 293 K et à 600 MHz.

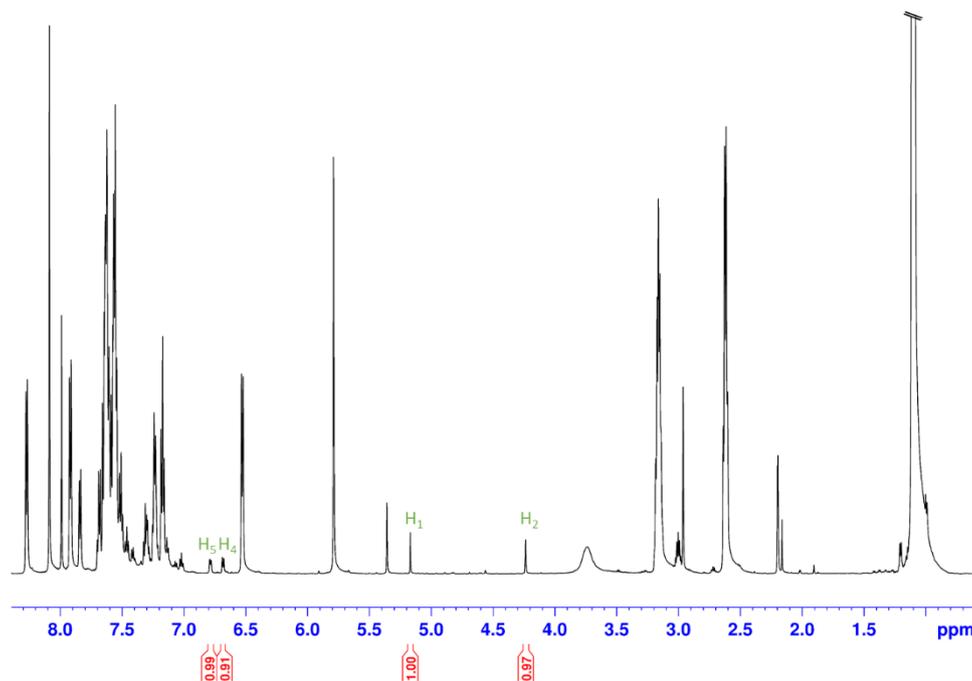
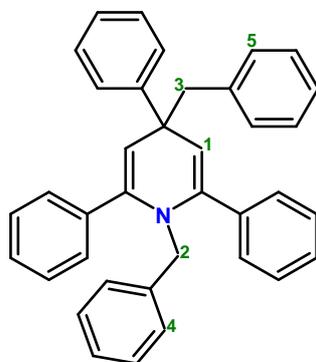


Tableau A2-1. Attribution des résonances ^1H et ^{13}C de la 2,4,6-phényl-1-benzyl-4-benzyl-1,4-dihydropyridine.



| Numéro | $\delta \text{ } ^1\text{H}$ | $\delta \text{ } ^{13}\text{C}$ | $-\text{CH}_x$ | Intégration |
|--------|------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------|
| 1 | 5.17 ppm | 113.9 ppm | CH | 2 H |
| 2 | 4.23 ppm | 51.4 ppm | CH_2 | 2 H |
| 3 | 2.96 ppm | 52.0 ppm | CH_2 | - |
| 4 | 6.68 ppm | 128.2 ppm | CH | 2 H |
| 5 | 6.78 ppm | 130.8 ppm | CH | 2 H |

Annexe 3

Figure A3-1. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 2 équivalents d'alcyne, à 293 K et à 600 MHz. Le dichlorométhane est choisi comme référence pour la calibration externe.

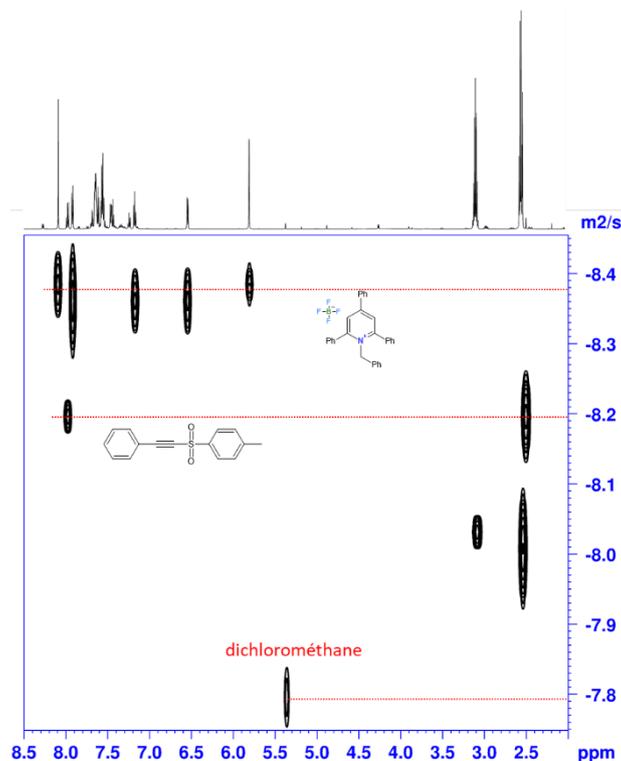


Figure A3-2. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 3 équivalents d'alcyne, à 293 K et à 600 MHz. Le dichlorométhane est choisi comme référence pour la calibration externe.

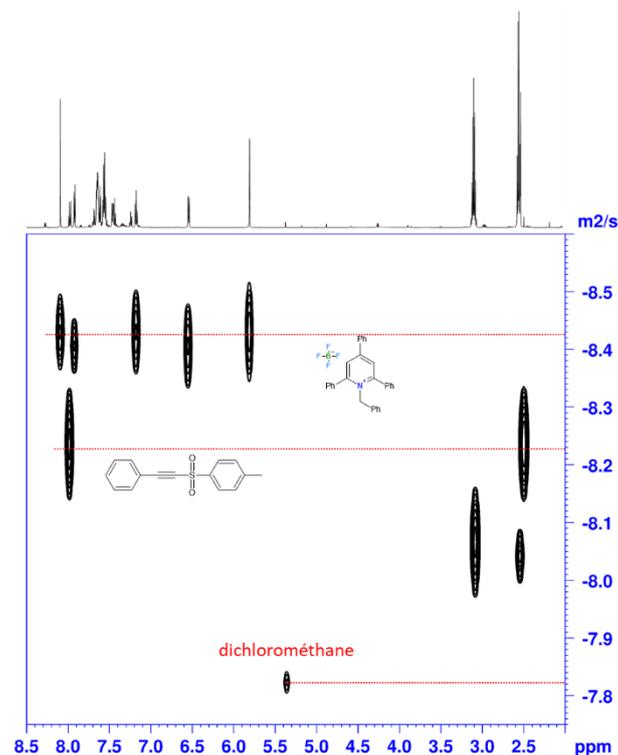


Figure A3-3. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 2 équivalents de β -nitrostyrène, à 293 K et à 600 MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

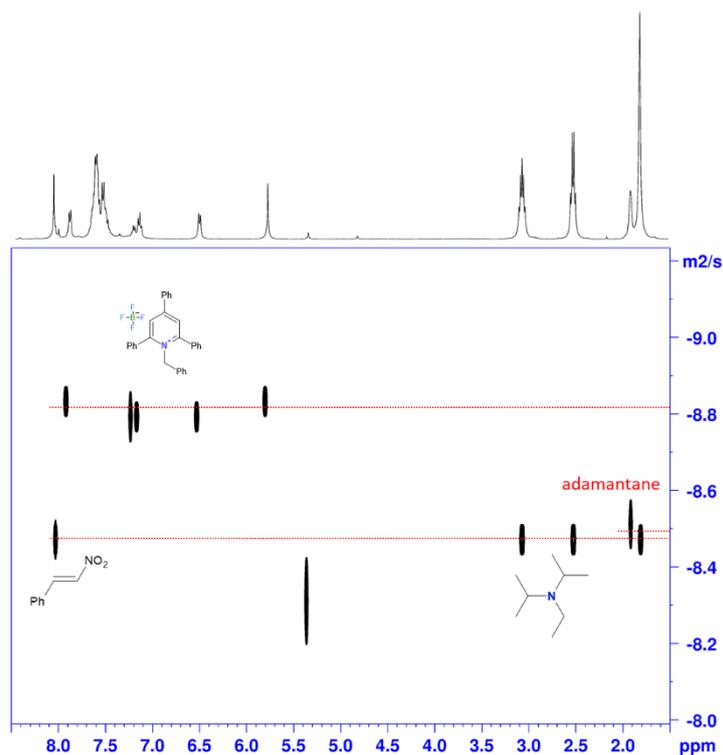


Figure A3-4. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 3 équivalents de β -nitrostyrène, à 293 K et à 600 MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

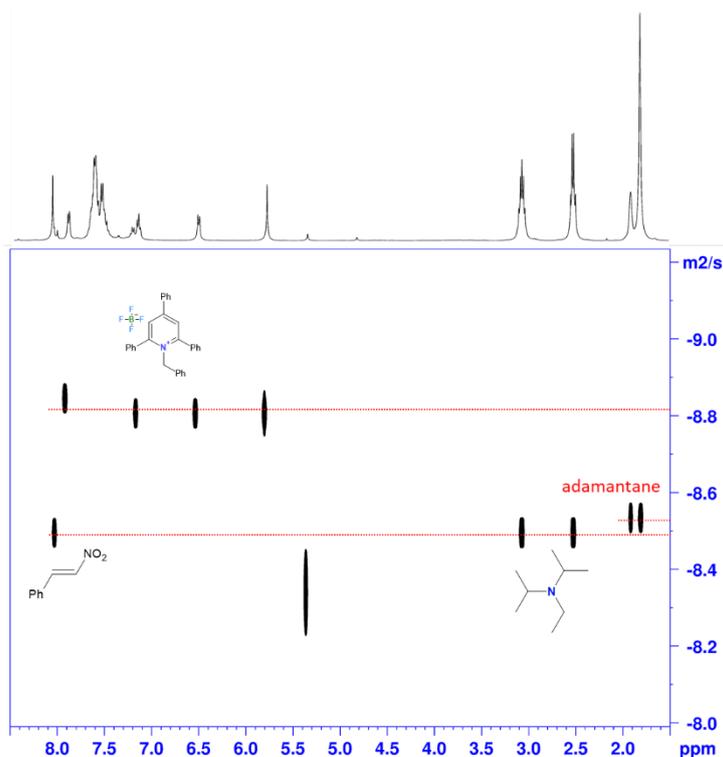


Figure A3-5. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 2 équivalents de méthyl 2-[[4-méthylphényl]sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

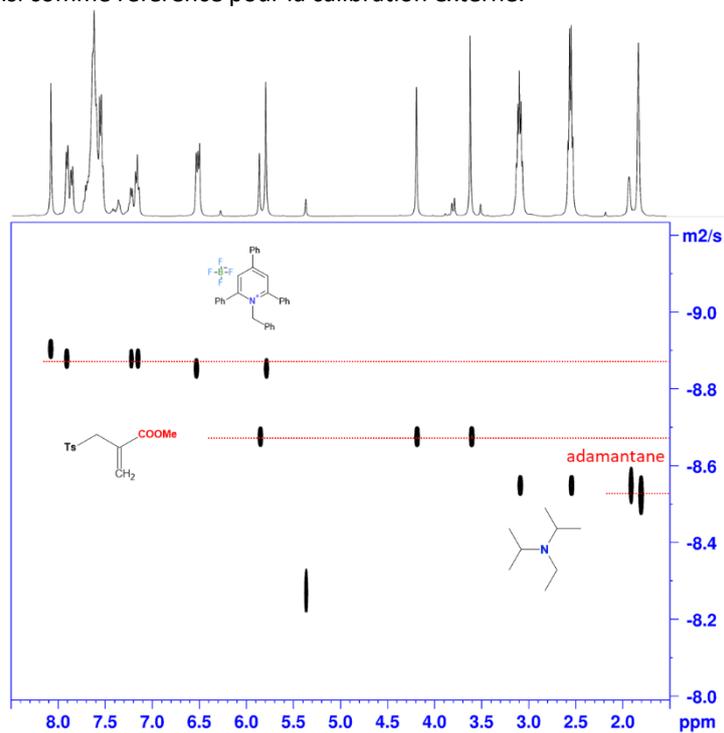


Figure A3-6. Carte ^1H -DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 3 équivalents de méthyl 2-[[4-méthylphényl]sulfonyl]méthyl]-2-propenoate, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

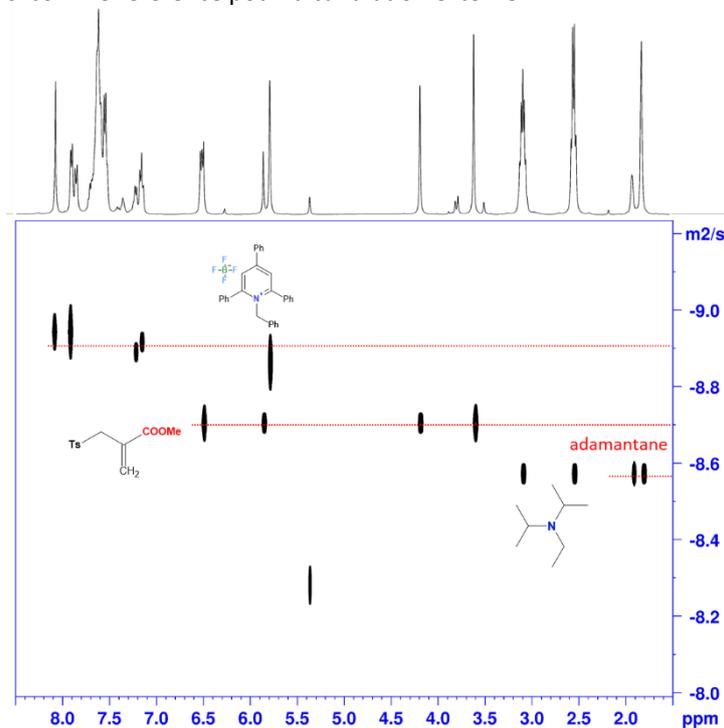


Figure A3-7. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 2 équivalents de disulfure de diphenyle, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.

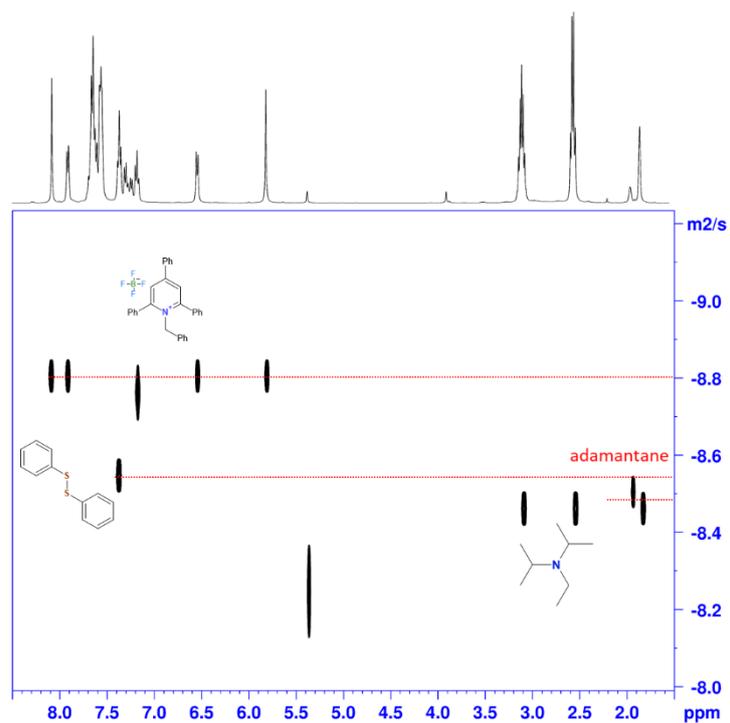
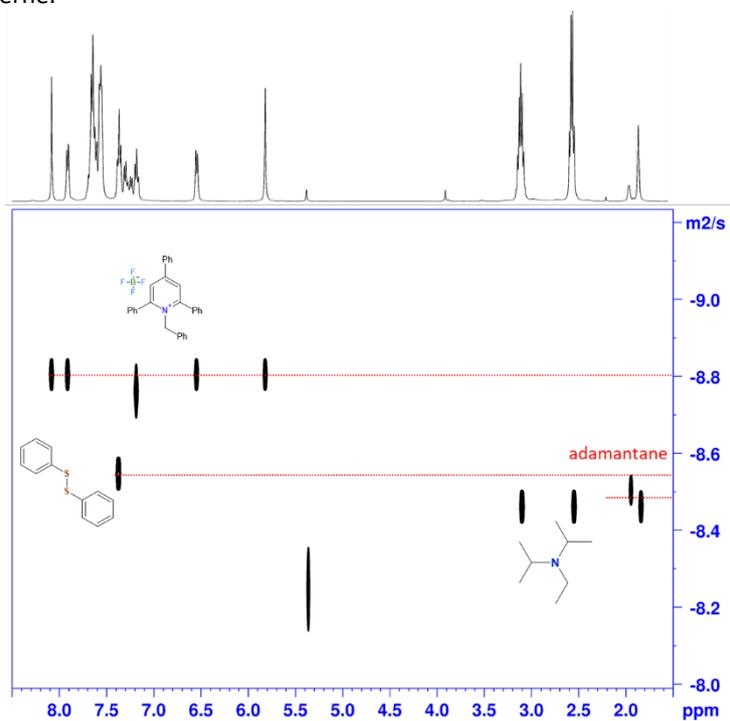


Figure A3-8. Carte ^1H DOSY-PROJECTED du milieu réactionnel avec 0,1 M de sel de Katritzky, 4 équivalents de DIPEA et 3 équivalents de disulfure de diphenyle, à 293k et 600MHz. L'adamantane est choisi comme référence pour la calibration externe.



Résumé

Les recherches présentées dans ce manuscrit de thèse se divisent en deux parties. Dans la première partie, nous avons étudié la dégradation photocatalysée du N-méthoxyméthyl-N-(triméthylsilylméthyl)benzylamine en présence de rose bengale dans l'acétonitrile. Les expériences de RMN 1D, la RMN ^1H photo-CIDNP, ainsi que les analyses 2D ^1H - ^{13}C HSQC et HMBC, combinées à une illumination *in situ* et *ex situ*, ont permis d'élucider la structure de plusieurs intermédiaires et produits formés durant cette réaction. L'illumination *ex situ*, réalisée à l'aide d'un système de flux continu, a été particulièrement utile pour compléter les résultats obtenus *in situ* et pour établir des comparaisons avec ceux obtenus par synthèse, soulignant ainsi l'importance de l'illumination *ex situ* dans l'étude des réactions en photochimie. Par ailleurs, les expériences de RMN ^1H photo-CIDNP ont clairement démontré que la dégradation de l'éther de l'hémiaminal en présence de rose bengale passe par la formation d'un radical cation, sans engendrer de formation de 1,3-dipôle.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à la mécanistique de la réaction d'alkylation photo-induite *via* un complexe EDA (sel de Katritzky/DIPEA), en utilisant la RMN couplée à l'illumination *in situ*. Grâce aux expériences de RMN ^1H photo-CIDNP, nous avons mis en évidence la présence de deux complexes EDA distincts dans le milieu réactionnel : un complexe 1:1 et un complexe 1:2 (sel de Katritzky : DIPEA), absorbant respectivement à $\lambda = 450$ nm et à $\lambda = 520$ nm. Les études de RMN 1D ^1H et ^1H photo-CIDNP ont révélé l'absence de diffusion du groupe partant du sel de Katritzky, prouvant ainsi que la réaction d'alkylation s'effectue dans la sphère de solvatation du complexe EDA. Ces observations, combinées aux données extraites des expériences de RMN ^1H DOSY, ont permis d'identifier la nature des agrégats (complexe EDA/substrat) impliqués dans la réactivité aux deux longueurs d'onde, démontrant clairement le lien étroit entre la proportion de ces agrégats dans le milieu réactionnel et le rendement de la réaction d'alkylation photo-induite.

Abstract

The research presented in this thesis manuscript is organized into two main sections. The first section investigates the photocatalytic degradation of N-methoxyméthyl-N-(trimethylsilylméthyl)benzylamine in the presence of rose Bengal in acetonitrile. We utilized various techniques, including 1D NMR experiments, ^1H photo-CIDNP, and 2D ^1H - ^{13}C HSQC and HMBC analyses, alongside both *in situ* and *ex situ* illumination. These methods enabled us to elucidate the structures of several intermediates and products formed during the reaction. Notably, *ex situ* illumination, executed through a continuous flow system, proved particularly beneficial for complementing our *in situ* results and making comparisons with synthesized products, underscoring the significant role of *ex situ* illumination in the study of photochemical reactions. Moreover, the ^1H photo-CIDNP experiments clearly indicated that the degradation of the hemiaminal ether in the presence of rose Bengal occurs *via* the formation of a cation radical, without the generation of any 1,3-dipole intermediates.

In the second section, we shifted our focus to the mechanism of the photo-induced alkylation reaction *via* an EDA complex (Katritzky salt/DIPEA), employing NMR in conjunction with *in situ* illumination. ^1H photo-CIDNP experiments revealed the presence of two distinct EDA complexes in the reaction medium: a 1:1 complex and a 1:2 complex (Katritzky salt: DIPEA), which absorb at $\lambda = 450$ nm and $\lambda = 520$ nm, respectively. Additional 1D ^1H NMR and ^1H photo-CIDNP studies demonstrated the absence of leaving group diffusion from the Katritzky salt, confirming that the alkylation reaction occurs within the solvation sphere of the EDA complex. These findings, along with data obtained from ^1H DOSY NMR experiments, allowed us to ascertain the nature of the aggregates (EDA complex/substrate) participating in reactivity at both wavelengths. This clearly illustrates the close relationship between the proportion of these aggregates in the reaction medium and the yield of the photo-induced alkylation reaction.