



HAL
open science

Structure d'agrégats mixtes impliquant des amidures chiraux : Etude par RMN multinoyaux ^1H / ^6Li / ^{13}C / ^{15}N et calculs DFT

Franck Pate

► **To cite this version:**

Franck Pate. Structure d'agrégats mixtes impliquant des amidures chiraux : Etude par RMN multinoyaux ^1H / ^6Li / ^{13}C / ^{15}N et calculs DFT. Autre. Université de Rouen, 2006. Français. NNT : . tel-00158084

HAL Id: tel-00158084

<https://theses.hal.science/tel-00158084>

Submitted on 27 Jun 2007

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.

THESE

présentée devant

La Faculté des Sciences de l'Université de Rouen

pour l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE ROUEN



Spécialité : Chimie

Par

Franck PATE

**Structure d'agrégats mixtes impliquant des amidures chiraux :
Etude par RMN multinoyaux ^1H / ^6Li / ^{13}C / ^{15}N et calculs DFT**

Soutenue le 27 juin 2006

JURY

Pr Goran HILMERSSON (Rapporteur)	Göteborg University (Suède)
Pr Claude RABILLER (Rapporteur)	Université de Nantes
Pr Anne-Marie SAPSE (Examineur)	City University of New York (Etats-Unis)
Pr Marie-Claire LASNE (Examineur)	Université de Caen
Dr Catherine FRESSIGNE (Examineur)	Université de Rouen
Dr Jacques MADDALUNO (Examineur)	Université de Rouen
Pr Daniel DAVOUST (Examineur)	Université de Rouen
Dr Hassan OULYADI (Directeur de thèse)	Université de Rouen

« La recherche, c'est comme
une boîte de chocolats, on ne
sait jamais sur quoi on va
tomber »

*Adaptation libre d'une citation
du film Forrest Gump.*

Remerciements

Ce travail a été effectué à l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine au sein de l'Equipe de Chimie Organique et Biologique Structurale, de l'UMR 6014, dirigée par le Professeur Daniel Davoust que je tiens à remercier pour la confiance qu'il m'a accordée.

Je tiens à remercier Messieurs Claude Rabiller, Professeur au Laboratoire Biotechnologie, Biocatalyse et Bioregulation de l'Université de Nantes, et Göran Hilmersson, Professeur à l'Université de Göteborg (Suède), pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail. Je voudrais également remercier Mesdames Marie-Claire Lasne, Professeur au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique à Caen, et Anne-Marie Sapse, Professeur au John Jay College of Criminal Justice de New York (Etats-Unis), de participer à ce jury.

J'exprime mes profonds remerciements à mes directeurs de thèse, Messieurs Hassan Oulyadi, Maître de Conférences à l'IRCOF, et Jacques Maddaluno, Directeur de Recherches au CNRS, qui m'ont toujours apporté d'excellents conseils. Merci Hassan pour ta patience et pour les connaissances sur la RMN que tu as su me transmettre depuis la licence de chimie. Un très grand merci à Jacques pour tes encouragements tout au long de ce travail et pour les différentes discussions que nous avons eu et qui ont grandement contribué à l'avancement de ces recherches.

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Catherine Fressigné, Maître de Conférences à l'IRCOF, qui m'a appris les fondamentaux de la chimie théorique et grâce à qui j'ai pu réaliser les calculs quantiques présentés dans ce mémoire.

Je remercie également très chaleureusement Madame Anne Harrison-Marchand, alias le petit chef, Maître de Conférences à l'IRCOF, pour m'avoir encouragé pendant toute la durée de ma thèse, notamment au cours de la difficile période de synthèse de différentes amines mais également lorsque le moral n'y était plus. Je te dois en grande partie d'avoir tenu jusqu'au bout et je te suis très reconnaissant pour ça.

Je remercie bien évidemment mes parents pour leur soutien au quotidien, même s'ils ne comprenaient pas toujours mes travaux, je sais que je pouvais toujours compter sur eux en toute occasion.

Merci à Aurélie pour son amour et son soutien de tous les instants. Je tiens à saluer également mon frère, ma sœur, leurs compagnons respectifs (Stéphanie et Eric) ainsi que le petit bonhomme, mes grands-parents, oncles et tantes pour le soutien moral qu'ils m'ont apporté.

Je remercie l'ensemble des personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant toutes ces années : Delphine, Ludovic, Romain « poulain », Nicolas « le p'tit Nico », Stéphane « Karibou » Boivin, Didier « le créolais », « Michou », Zazabuc, Julie, Anne-Lise, Flore « Miss Prairie », Romain Dolé, Anne, Thomas, Karine, Nicolas Pichon « Pich Pich », Eric, Pédro, Nicole et tous ceux que j'oublie et n'ai pas cité.

Merci à tous !

SOMMAIRE

<i>I. Introduction générale</i>	<i>1</i>
<i>I.1. Les amidures de lithium en synthèse asymétrique</i>	<i>1</i>
<i>I.1.1. Déprotonation énantiosélective</i>	<i>2</i>
<i>a. Ouverture d'époxydes</i>	<i>2</i>
<i>b. Déracémisation de cétones prochirales</i>	<i>4</i>
<i>I.1.2. Additions nucléophiles énantiosélectives</i>	<i>5</i>
<i>a. Protonation énantiosélective</i>	<i>5</i>
<i>b. Additions nucléophiles d'énolates sur un halogénure ou un dérivé carbonyle</i>	<i>6</i>
<i>c. Additions nucléophiles d'alkyllithiens sur un aldéhyde</i>	<i>7</i>
<i>I.2. Structure des organolithiens</i>	<i>12</i>
<i>I.2.1. Agrégation</i>	<i>13</i>
<i>I.2.2. Solvatation</i>	<i>15</i>
<i>I.2.3. Dynamique</i>	<i>16</i>
<i>I.3 Techniques d'analyse des organolithiens : la RMN</i>	<i>19</i>
<i>I.3.1. Avantages de l'isotope ${}^6\text{Li}$ pour l'analyse par RMN</i>	<i>19</i>
<i>I.3.2. Méthodologie d'étude des organolithiens en solution par RMN</i>	<i>21</i>
<i>I.4 Chimie Théorique</i>	<i>24</i>
<i>I.4.1. Principes généraux</i>	<i>25</i>

I.4.2. <i>La méthode Hartree - Fock (HF - SCF)</i>	26
I.4.3. <i>Les méthodes semi-empiriques du champ auto cohérent</i>	27
I.4.4. <i>Les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DF T)</i>	28
<i>Bibliographie</i>	30

II. Etude structurale d'agrégats mixtes amidures de lithium/méthyllithium par double marquage isotopique

36

II.1. <i>Résultats antérieurs</i>	36
-----------------------------------	----

II.2. <i>Analyses structurales par RMN</i>	38
--	----

II.3. <i>Etude structurale par RMN multinoyaux de l'agrégat mixte de l'amidure $\{^6\text{Li}\}$ de la $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x (R = CH₂-α-Naphthyle)</i>	40
--	----

II.3.1. <i>Synthèse des alkylolithiens marqués au lithium 6</i>	41
---	----

II.3.2. <i>Etude préliminaire</i>	41
-----------------------------------	----

II.3.3 <i>Etude structurale du complexe mixte amidure de lithium/méthyllithium</i>	42
--	----

<i>II.4. Etude structurale par RMN multinoyaux de l'agrégat mixte de l'amidure { ^6Li } de la { ^{15}N } 3-AP5y (R = CH₂- β - Naphthyle)</i>	46
<i>II.4.1. Préparation de l'échantillon</i>	47
<i>II.4.2 Etude structurale du complexe mixte amidure de lithium/méthyllithium</i>	47
<i>II.5 Etude structurale théorique par modélisation moléculaire des agrégats mixtes amidure de lithium α- et β-naphthyle/méthyllithium</i>	50
<i>II.5.1. Structure des amidures de lithium dans le vide</i>	51
<i>II.5.2 Structure des complexes amidure de lithium/méthyllithium dans le vide</i>	53
<i>II.5.3. Structure des complexes amidure de lithium / méthyllithium en présence de molécules discrètes de solvant</i>	56
<i>II.5.4. Calculs théoriques de la constante de couplage $^1J\{^{15}\text{N}-^6\text{Li}\}$</i>	58
<i>Bibliographie</i>	60
<i>III. Etude structurale par RMN et modélisation moléculaire de nouveaux agrégats mixtes amidures / halogénures de lithium</i>	62
<i>III.1. Etudes préliminaires</i>	63
<i>III.1.1. Etude du complexe mixte amidure de lithium / chlorure de lithium</i>	64

a. Caractérisation de l'espèce majoritaire	65
b. Caractérisation de l'espèce minoritaire	66
III.1.2. Etude du complexe mixte amidure de lithium / bromure de lithium	67
III.1.3. Analyse des résultats	69
III.2. Stabilité des complexes 3-aminopyrrolidine / méthyllithium vis-à-vis des sels de lithium	70
III.2.1. Résultats chimiques	72
III.2.2. Ajouts de méthyllithium sur le complexe 3-AP5c / chlorure de lithium	74
III.2.3. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe 3-AP5c / méthyllithium	74
III.2.4. Ajouts de bromure de lithium sur le complexe 3-AP5c / méthyllithium	76
III.2.5. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe 3-AP5d / méthyllithium	77
III.3. Etude du mécanisme de l'échange alkylolithium / sel de lithium	81
III.3.1. Suivi de la réaction par RMN	82
III.3.2. Résultats et discussion	83
III.4. Etude théorique de la stabilité des agrégats mixtes	86
III.4.1. Structure des complexes 3-AP5c / sel de lithium	87

III.4.2. Echelle de stabilité des complexes	89
III.4.3. Etude théorique de l'échange de partenaire avec la 3-AP5c	90
III.4.4. Structure et stabilité des complexes avec la 3-AP5d	92
III.4.5. Etude théorique de l'échange de partenaire avec la 3-AP5d	95
Bibliographie	97
IV. Etude structurale de nouveaux agrégats mixtes ternaires	98
IV.1. Résultats de synthèse	98
IV.1.1. Ajouts de <i>n</i> -butyllithium sur le complexe amidure de lithium / méthyllithium	98
IV.1.2. Ajouts de méthyllithium sur le complexe amidure de lithium / <i>n</i> -butyllithium	101
IV.2. Analyse par RMN des systèmes ternaires 3-AP5c / MeLi / <i>n</i> BuLi	104
IV.2.1 Bibliographie des complexes ternaires	104
IV.2.2. Etude préliminaire : mélange méthyllithium + <i>n</i> -butyllithium	106
a. Bibliographie et résultats attendus	106
b. Etude des agrégats mixtes en fonction du rapport Me ⁶ Li / <i>n</i> Bu ⁶ Li	107
c. Ajouts de Me ⁶ Li sur le <i>n</i> Bu ⁶ Li	112
d. Interprétation des résultats	112

<i>IV.3. Systèmes ternaires</i>	114
<i>IV.3.1. Agrégat mixte 3-AP5c / n-butyllithium</i>	114
<i>IV.3.2. Ajouts de méthyllithium sur l'agrégat mixte 3-AP5c / n-butyllithium</i>	116
<i>IV.3.3. Ajouts de n-butyllithium sur l'agrégat mixte 3-AP5c / méthyllithium</i>	117
<i>IV.3.4. Analyse des deux séries d'ajouts</i>	118
<i>Bibliographie</i>	121
<i>V. Conclusion générale</i>	122
<i>V.1. Marquage de l'azote</i>	122
<i>V.2. Effets de sels d'halogénures : compétition MeLi / LiX (X = Cl, Br)</i>	124
<i>V.3. Systèmes ternaires</i>	127
<i>ANNEXE 1</i>	<i>A1</i>
<i>ANNEXE 2</i>	<i>A9</i>

I. Introduction Générale

I. Introduction générale

La chimie des organolithiens remonte au siècle dernier lorsque Schlenk et Holtz¹ décrivent la préparation du méthyllithium, de l'éthyllithium et du phényllithium. Une décade plus tard, en 1928, Schlenk reporte la première métallation² : l'hydrogène du fluorène est substitué par du lithium sous l'action d'un organolithien, l'éthyllithium. Cependant, le large potentiel de ces réactifs pour la synthèse ne fut pas réellement pris en compte avant les travaux de Wittig^{3,4}, Gilman⁵⁻⁷ ou encore Ziegler et Colonius⁸ portant sur la préparation et l'utilisation des réactifs organolithiens.

A l'origine, le terme organolithien était réservé aux composés possédant une liaison C-Li, mais de nos jours, cette terminologie a été étendue à tout squelette organique contenant du lithium comme par exemple les amidures de lithium (RR'NLi), les énolates de lithium (RC(=CR'R'')OLi), les alcoolates de lithium (ROLi) ou encore les phosphinates de lithium (R₃PLi). Dans ce mémoire, nous avons principalement étudié des composés possédant soit des liaisons N-Li, soit des liaisons C-Li. Une description complète et détaillée de leur utilisation étant impossible dans le cadre limité de ce manuscrit, une présentation réduite à l'utilisation des amidures de lithium et de leurs agrégats mixtes sera proposée. Une description plus détaillée peut être trouvée dans des revues récentes⁹⁻¹².

I.1. Les amidures de lithium en synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique constitue un enjeu majeur de la chimie organique à l'heure actuelle. Cependant, il n'existe pas de solution générale permettant de transposer une réaction conduisant à la création d'un nouveau centre stéréogène en sa version énantiosélective.

Les réactions susceptibles d'avoir une version énantiosélective en présence d'amidure de lithium chiraux sont principalement la déprotonation énantiosélective (ouverture d'époxydes, déracémisation de cétone prochirale) et l'alkylation nucléophile énantiosélective.

I.1.1. Déprotonation énantiosélective

Les amidures de lithium sont avant tout des bases fortes utilisées dans des réactions de déprotonation¹³. Ils permettent ainsi la formation de nouveaux organolithiens qui peuvent évoluer via une délocalisation de la charge vers une réaction consécutive d'élimination (ouvertures d'époxydes) ou la formation d'un énolate. Ils peuvent aussi se condenser sur des électrophiles (E^+) via une S_N2 (électrophile = RX , R_3SiX), ou une séquence addition/élimination (électrophile = $RCOX$) ou une simple addition (électrophile = $RCHO$, $RCOR'$) (Schéma 1).

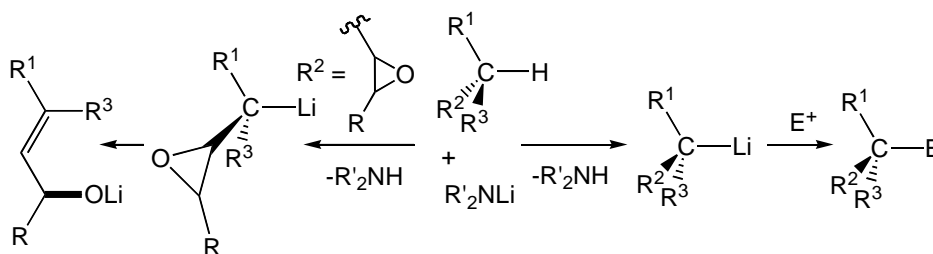


Schéma 1

Le terme de déprotonation énantiosélective, qui différencie deux protons énantiotopiques, se limite aux systèmes pour lesquels l'organolithien formé sous l'action de la base chirale se réarrange *in situ* sous l'influence de la chiralité de cette même base, ce qui conduit à traiter essentiellement des réactions d'ouverture d'époxyde et de formation d'énolates par mésomérie^{12,14-16}.

a. Ouverture d'époxydes

La transformation d'un époxyde en alcool allylique en présence d'un amidure de lithium est connu pour impliquer le proton *syn* par rapport à l'oxygène de l'époxyde¹⁷ via un intermédiaire à 6 centres. L'utilisation d'un amidure de lithium chiral sur un époxyde prochiral peut conduire à un réarrangement énantiosélectif en un produit optiquement actif.

Les premiers exemples d'utilisation des amidures de lithium chiraux en synthèse asymétrique ont été publiés pratiquement simultanément par le groupe de Duhamel¹⁸⁻²⁰ et

Whitesell et Felman²¹. Whitesell et Feldman ont étudié l'effet de mono- et dialkyle amidures de lithium sur l'ouverture de l'époxyde du cyclohexène (Schéma 2, Tableau 1 entrée 1). Bien que les excès obtenus soient restés modestes, ces travaux ont ouvert la voie à d'autres investigations. Le groupe d'Asami par exemple a utilisé des amidures de lithium qui possèdent un site de chélation interne permettant d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques que ceux reportés par Whitesell^{22,23} (Tableau 1 entrées 2 et 3).

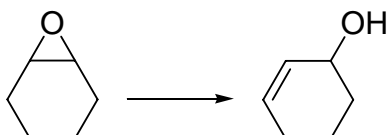
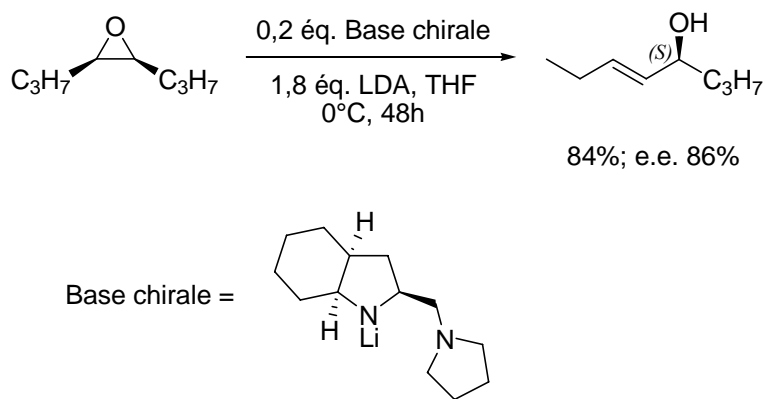


Schéma 2

Entrée	Base	Solvant	T°	Additif	Rendement (%)	e.e. (%)
1		THF	Reflux	-	65	31 (R)
2		THF	0°C	-	77	92 (S)
3		THF	0°C	HMPA (1,65 éq.)	80	78 (R)

Tableau 1

Au cours de ses travaux, Asami a montré que le réarrangement énantiosélectif d'époxydes acycliques, réputés auparavant pour être de médiocres substrats de cette réaction, était possible (Schéma 3)²⁴.



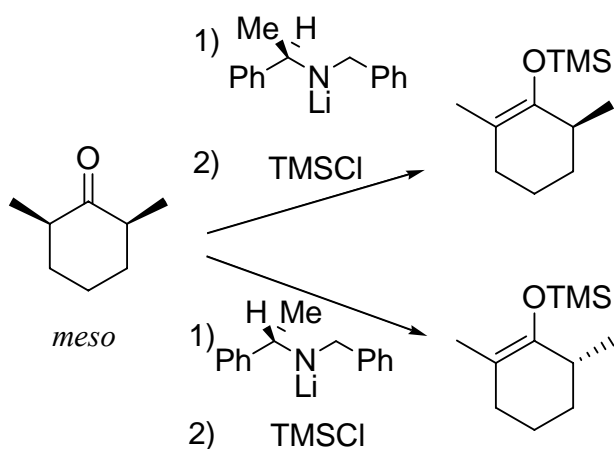
Sch\u00e9ma 3

Depuis ces premiers travaux, de nombreuses \u00e9tudes ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans ce domaine²⁵⁻³². Les meilleurs exc\u00e8s sont g\u00e9n\u00e9ralement obtenus lorsque l'amidure poss\u00e8de un h\u00e9t\u00e9roatome (azote ou oxyg\u00e8ne) coordonnant interne. L'utilisation d'additifs a \u00e9galement conduit \u00e0 une augmentation des exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques bien que leur r\u00f4le exact ne soit pas totalement d\u00e9fini.

b. D\u00e9rac\u00e9misation de c\u00e9tones prochirales

L'une des applications majeures des amidures de lithium chiraux est sans nul doute la d\u00e9rac\u00e9misation de c\u00e9tones cycliques prochirales. Les groupes de Simpkins et Koga ont montr\u00e9 que l'utilisation d'amidures de lithium chiraux permet de discriminer les deux hydrog\u00e8nes \u00e9nantiotopiques en α du carbonyle conduisant ainsi \u00e0 un produit optiquement pur (Sch\u00e9ma 4)

16,33-35



Sch\u00e9ma 4

Depuis ces premiers travaux, la réaction d'énolisation de cétones cycliques en présence d'amidures de lithium chiraux a été très largement explorée^{10-12,36-40}. De nombreuses études ont montré que la présence d'halogénures de lithium, ou leur formation *in situ*, a une grande influence sur la sélectivité de la réaction d'énolisation^{27,41-44}. Les auteurs suggèrent qu'il se forme un agrégat entre le sel de lithium et l'amidure de lithium chiral qui interviendrait dans un état de transition déterminant la structure du produit final. Cependant, aucune structure ni aucun mécanisme concernant cette réaction ne sont décrit précisément.

1.1.2. Additions nucléophiles énantiosélectives

Les réactions d'addition nucléophiles énantiosélectives sont à la base de nombreux travaux car elles conduisent entre autre à la formation de liaisons carbone-carbone, réaction fondamentale en synthèse organique⁴⁵⁻⁵². Les amidures de lithium ont plus rarement été utilisés dans ces réactions mais ils y ont montré leur efficacité en qualité de ligand chiral ou précurseur de ligand chiral (l'amine chirale résultante devenant le ligand associé).

a. Protonation énantiosélective

Simultanément aux travaux de Whitesell qui introduit le concept de base chirale pour des amidures de lithium, l'équipe de Duhamel met en évidence le rôle potentiel de ces mêmes espèces réactionnelles en qualité cette fois de ligands chiraux¹⁸⁻²⁰. Les auteurs s'intéressent à la protonation énantiosélective en déprotonant préliminairement leur substrat par une base achirale de type amidure. L'énantiosélectivité est ensuite introduite lors de l'étape de protonation de l'énolate plan résultant via un acide achiral (Schéma 5). Lors de ces travaux, Duhamel remarque que les excès énantiomériques sont améliorés si l'étape de déprotonation est de plus conduite en présence d'un amidure chiral pour l'étape de formation de l'énolate. Dans ce cas, l'amidure joue d'abord son rôle de base, l'énolate résultant et l'amine chirale générée dans le milieu doivent probablement s'associer et former un énolate chiralisé que l'acide, chiral lui aussi, vient approcher de manière énantiosélective. Le double apport de la chiralité semblant être favorable, on se retrouve dans un cas d'effet « match » de l'induction.

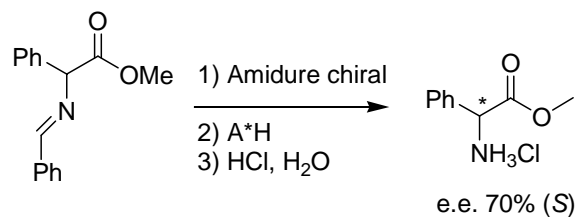


Schéma 5

b. Additions nucléophiles d'énolates sur un halogénure ou un dérivé carbonylé

L'addition nucléophile énantiosélective d'un énolate prochiral ou achiral peut être réalisée par réaction avec un composé électrophile (halogénure, RCOR') en présence d'un amidure de lithium chiral^{9,41,53,54}.

Le groupe de Koga a ainsi étudié l'alkylation d'énolates de cyclohexanone et de 1-tétralone, formés par action d'un amidure de lithium chiral, sur le bromure de benzyle. La réaction a été conduite dans le toluène et en présence de LiBr (Schéma 6)^{42,55}. Les produits alkylés ont été obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 92%.

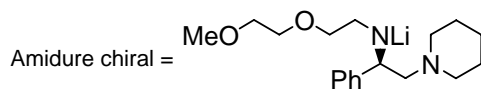
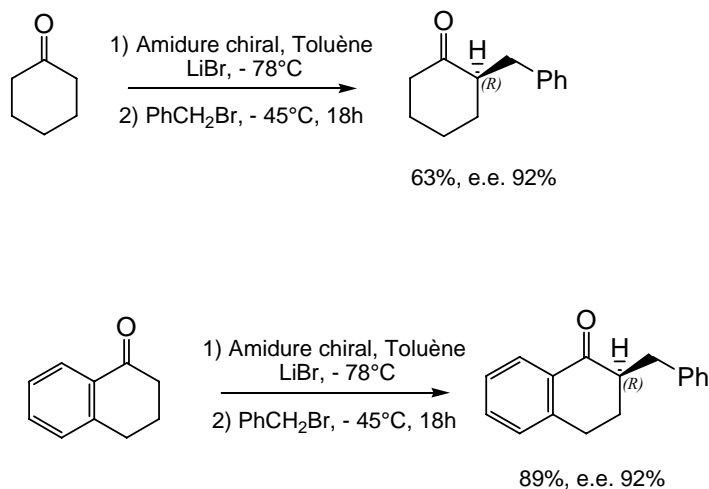


Schéma 6

Dans cet exemple, l'amidure de lithium chirale joue son rôle de base et donne ainsi accès à un énolate de lithium plan. L'inducteur chirale est l'amine résultante en interaction avec cet énolate. Ce dernier, rendu ainsi chiral, approche l'halogénure de façon énantiosélective. Bien que le sel de lithium LiBr semble avoir une influence non négligeable sur l'induction, son rôle exact n'a pas été évoqué.

Les amidures de lithium chirales ont également montré leur efficacité dans des réactions d'aldolisation énantiosélectives^{53,56-60}. Un exemple est présenté sur le Schéma 7. Au cours de cette réaction, deux amidures de lithium sont utilisés : le premier amidure, achiral, permet la déprotonation du carbone en α du carbonyle alors que le second, chirale, joue le rôle d'inducteur en tant que ligand de l'énolate résultant lors de son addition stéréocontrôlée sur le benzaldéhyde.

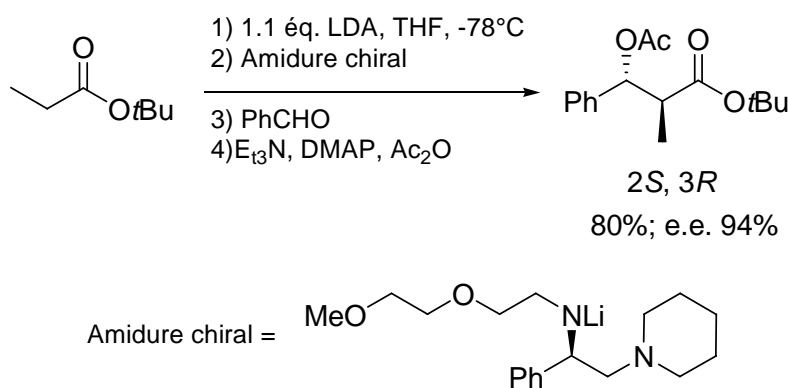


Schéma 7

Les résultats ci-dessus sont éloquentes mais peu d'exemples conduisant à de hautes énantiosélectivités ont été reportés.

c. Additions nucléophiles d'alkyllithiens sur un aldéhyde

Les réactions d'addition énantiosélective d'un alkyllithien sur un aldéhyde sont utilisées dans la synthèse d'alcools secondaires chiraux mais sont également beaucoup employées afin de tester de nouveaux ligands chiraux et additifs. Nous décrirons ici plus extensivement cette réaction, qui constitue le cœur des travaux présentés dans la suite de ce mémoire.

Eleveld et Hogeveen ont été les premiers à utiliser des amidures de lithium en tant qu'inducteur chiral pour l'addition nucléophile du *n*-butyllithium sur le benzaldéhyde⁶¹. Plusieurs amidures de type **EH** (Schéma 8) ont été testés dont certains possèdent un groupe interne complexant dans le but de rigidifier la structure du ligand chiral et d'obtenir une meilleure stéréosélectivité. Ces auteurs obtiennent jusqu'à 90% de pureté optique pour le (-)-1-phényl-1-pentanol lorsque la réaction est effectuée à très basse température (-120°C) et dans un mélange de diméthoxyméthane et de diméthyléther (1 : 1). Cette pureté optique chute drastiquement dans le toluène (18%) (Schéma 8, Tableau 2).

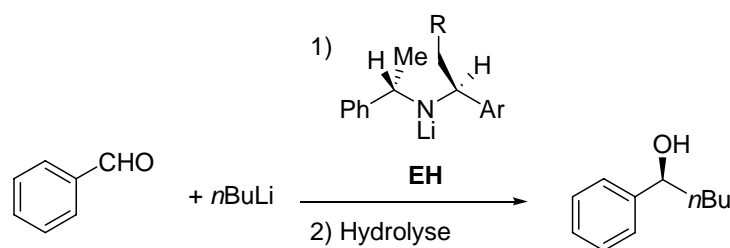


Schéma 8

Entrée	EH	R	Ar	Solvant	T°C	Pureté optique
1	EH1	H	Ph	DMM	-100	7
2	EH2	H	2-pyridyl	DMM	-100	37
3	EH3	H	o-méthoxyphényl	DMM	-100	65
4	EH4	OCH ₃	Ph	DMM	-100	83
5	EH4	OCH ₃	Ph	DMM/Et ₂ O (1 :1)	-120	90
6	EH4	OCH ₃	Ph	toluène	-100	18

Tableau 2

Depuis ce travail pionnier, le groupe de Davidsson et Hilmersson puis le notre ont cherché à étendre la gamme des amidures de lithium chiraux utilisables en tant qu'inducteurs dans l'alkylation nucléophile énantiosélective^{51,52,62-68}. Les meilleurs excès au niveau de l'alcool ont été obtenus avec les amidures représentés sur le Schéma 9. Davidsson et Hilmersson se sont inspirés directement des travaux de Eleveld et Hogeveen autour de structures de type EH, alors que le squelette amidure auquel notre groupe s'est intéressé est de type 3-aminopyrrolidine (**3-AP**).

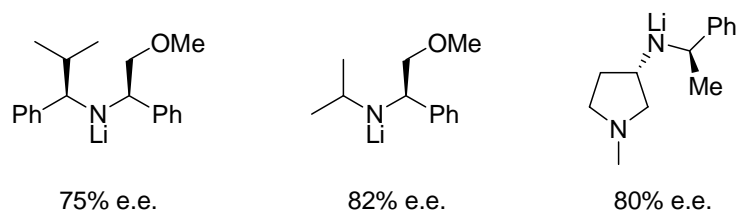


Schéma 9

En 1995, Hilmersson et Davidsson ont, les premiers, étudié par RMN les intermédiaires de réaction susceptibles de se former lors de l'étude conduite par Eleveld et Hogeveen. Ils observent ainsi la formation d'un agrégat mixte non covalent de stœchiométrie 1 : 1 entre le *n*-butyllithium et l'amidure de lithium dérivé de la (2-méthoxy-(*R*)-1-phényl-éthyl)-((*S*)-1-phényl-éthyl)amine (**EH4**) dans l'éther deutérié (DEE-*d*₁₀) (Schéma 10)⁵⁰. Les auteurs suggèrent que ce complexe amidure / *n*-butyllithium est probablement à l'origine de l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde.

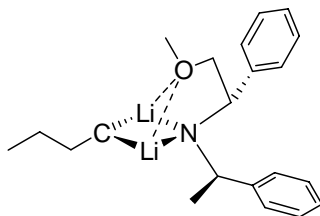


Schéma 10

Inspirés par ces avancées dans la caractérisation et la conception de nouveaux amidures de lithium chiraux, notre groupe a montré l'efficacité des amidures de lithium dérivés de 3-aminopyrrolidines (**3-APLi**) en tant qu'auxiliaires chiraux dans l'addition nucléophile énantiosélective d'alkyllithiens sur un aldéhyde. Des études par RMN sur ces espèces, menées conjointement à des travaux de modélisation moléculaires, ont mis en évidence la formation d'agrégats mixtes non covalents 1 : 1 entre un amidure et un alkyllithien (Schéma 11)^{62,69,70}.

pour être étudiée par cette technique. Ainsi, le groupe de McGarrity a montré que l'arrimage d'un aldéhyde sur le tétramère du *n*-butyllithium ne peut être complètement décrit par des travaux de RMN⁸⁵. Or l'observation d'excès énantiomériques non négligeables au cours de la réaction d'alkylation de l'*o*-tolualdéhyde ou du benzaldéhyde en présence d'amidures de lithium chiraux, semblent indiquer que les agrégats mixtes sont encore plus réactifs que l'alkyllithien seul^{50,51}. Ainsi, seul l'aspect théorique de ce mécanisme a été envisagé jusqu'à présent sur des molécules modèles^{76,86-91}. Le Schéma 12 présente les résultats obtenus au sein de notre groupe sur un agrégat mixte "canonique" modèle.

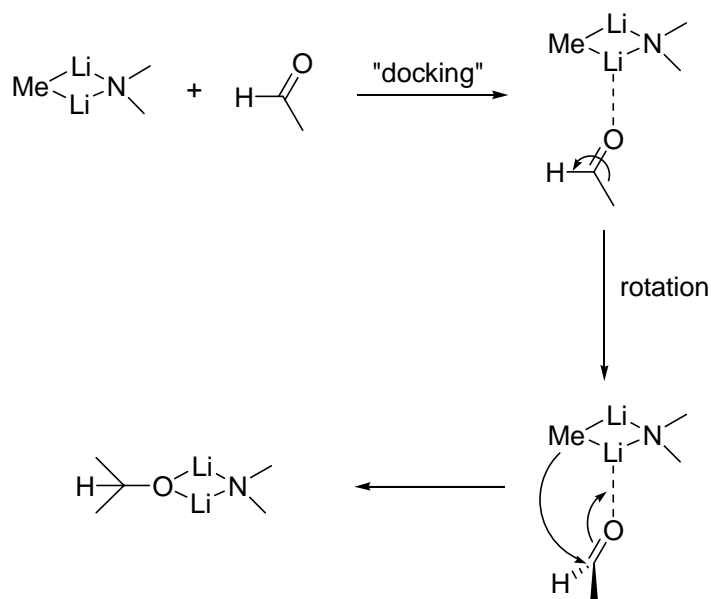


Schéma 12

La réaction semble avoir lieu en 3 temps :

- l'aldéhyde vient tout d'abord se complexer (phase d'arrimage ou « docking ») sur l'un des cations lithium du complexe amidure / alkyllithien via une paire d'électrons libres portée par l'oxygène.
- la rotation de l'aldéhyde autour de la double liaison C=O amène le carbonyle à présenter sa face π au groupe méthyle; cette rotation conduit à l'état de transition précoce
- dans un dernier temps, la liaison carbone – carbone se forme.

Ces travaux sur des molécules modèles nous permettent de comprendre ce qui pourrait se passer en solution. En effet, le sens de rotation de l'aldéhyde est directement lié à la

configuration absolue (*R* ou *S*) du centre asymétrique formé. Le rôle de l'inducteur chiral résiderait donc dans l'influence qu'il peut avoir sur le sens de rotation de l'aldéhyde.

L'ensemble des travaux qui constituent ce mémoire porte sur la réaction d'addition nucléophile énantiosélective d'un alkyllithien sur un aldéhyde aromatique en présence d'amidures de lithium dérivés de 3-aminopyrrolidines (**3-APLi**). Nous nous sommes particulièrement intéressés aux trois aspects énumérés suivant :

- le marquage ^{15}N de l'azote intracyclique à partir duquel nous espérons renforcer la notion de pliage de type azanorbonyl des amidures **3-APLi** et de leurs agrégats résultants ainsi que l'arrangement spatial global des complexes étudiés en solutions. Cette étude nous a aussi permis de discuter la différence d'énantiosélectivité observée entre deux **3-APLi** substituées en N^1 par un groupement α - ou β -naphtyle ;
- le rôle joué par un sel de lithium de type LiBr ou LiCl lorsque celui-ci est introduit dans les réactions d'alkylation nucléophile de l'*o*-tolualdéhyde. Les expériences chimiques ont montré que la présence de ces sels était défavorable. Nous avons cherché à rationaliser cette observation en analysant les intermédiaires réactionnels en solution par RMN et par modélisation ;
- l'affinité privilégiée du ligand **3-APLi** lorsque celui-ci est mis face à deux alkyllithiens tels que le *n*-butyllithium et le méthyllithium. Cette étude conduit à l'hypothèse d'agrégats mixtes ternaires.

Avant d'exposer les résultats obtenus, il nous a semblé utile de: i) rappeler les propriétés particulières des organolithiens en solution ; ii) décrire brièvement la méthodologie utilisée pour l'étude par spectroscopie RMN appliquée aux composés organolithiens ; iii) redéfinir très rapidement les méthodes quantiques de modélisation moléculaire. Ces trois points généraux sont traités dans la suite de notre introduction générale.

1.2. Structure des organolithiens

Dans nombre de manuels de chimie organique, les organolithiens sont traités en tant que R-Li monomère possédant un carbanion comme entité réactive (Schéma 13). Ceci ne reflète que très médiocrement la nature des composés organolithiens puisqu'il est désormais bien établi que ceux-ci sont agrégés et solvatés à des degrés variables en solution.

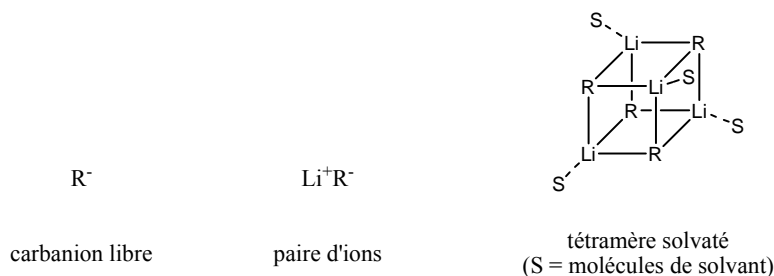


Schéma 13

Le degré de covalence de la liaison C-Li, fameuse source de controverse, a été très souvent surestimé depuis de nombreuses années. Cette méprise provient de l'observation par RMN de la constante de couplage ${}^7\text{Li} - {}^1\text{H}^{92-94}$ ainsi que des propriétés physico-chimiques telles que leur point de fusion bas et leur solubilité dans des solvants non polaires. Ces propriétés sont généralement associées à des espèces covalentes plutôt que totalement ioniques comme par exemple les sels de lithium qui forment des réseaux tridimensionnels infinis $(\text{LiCl})_\infty$. Cependant, il est à présent généralement admis que les liaisons lithium-carbone, lithium-azote etc... sont principalement ioniques⁹⁵⁻⁹⁷.

1.2.1. Agrégation

Les connaissances sur la structure des organolithiens étaient spéculatives jusqu'aux avancées récentes dans les techniques de diffraction des rayons X qui ont permis de déterminer leur structure à l'état solide. Il en a découlé une meilleure compréhension de la chimie des organolithiens ainsi que de l'effet de la solvation. De même, le développement de la spectroscopie RMN combinée à l'utilisation de molécules enrichies en lithium ${}^6\text{Li}$ a rendu progressivement possible la caractérisation structurale et dynamique des composés organolithiens en solution⁹⁸⁻¹⁰¹.

Bien que le cation lithium soit très souvent tétracoordiné et qu'il adopte une géométrie à peu près tétraédrique^{97,102}, les exceptions sont nombreuses. En effet, des lithiums tri-coordinés sont couramment observés dans des cristaux d'amidure de lithium^{103,104}. Le degré de coordination du cation lithium semble largement gouverné par des contraintes stériques exercées par les ligands (l'anion et les molécules de solvant).

Du fait de la nature fortement dipolaire de la liaison Li–C, les organolithiens ont tendance à former des agrégats de type $(RLi)_n$ ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. En solution, les arrangements observés classiquement sont des hexamères, tétramères, trimères ou dimères en fonction de la température, de la concentration, de la nature de la chaîne portée et du solvant^{95,107-110}. Il est pratiquement impossible de prévoir le degré d'agrégation d'une espèce dans des conditions données étant donné la nature fortement électrostatique des interactions. Cependant, certains paramètres vont favoriser la formation d'agrégats plus ou moins volumineux. Par exemple, l'augmentation de la taille du groupement R aura tendance à faire diminuer le degré d'agrégation¹¹¹. De même, la présence de groupes coordinants internes va favoriser la formation de petits agrégats¹¹²⁻¹¹⁴. L'influence de la température sur le degré d'agrégation va également dépendre de la nature du solvant. Ainsi, la diminution de la température va conduire à une augmentation de l'agrégation dans des solvants apolaires tandis que dans un solvant coordinant, les agrégats les plus petits seront favorisés. Par ailleurs, pour des composés possédant plusieurs degrés d'agrégation dans des conditions similaires, l'augmentation de la concentration peut déplacer l'équilibre vers les agrégats les plus volumineux. Le Schéma 14 présente les principaux arrangements observés en solution.

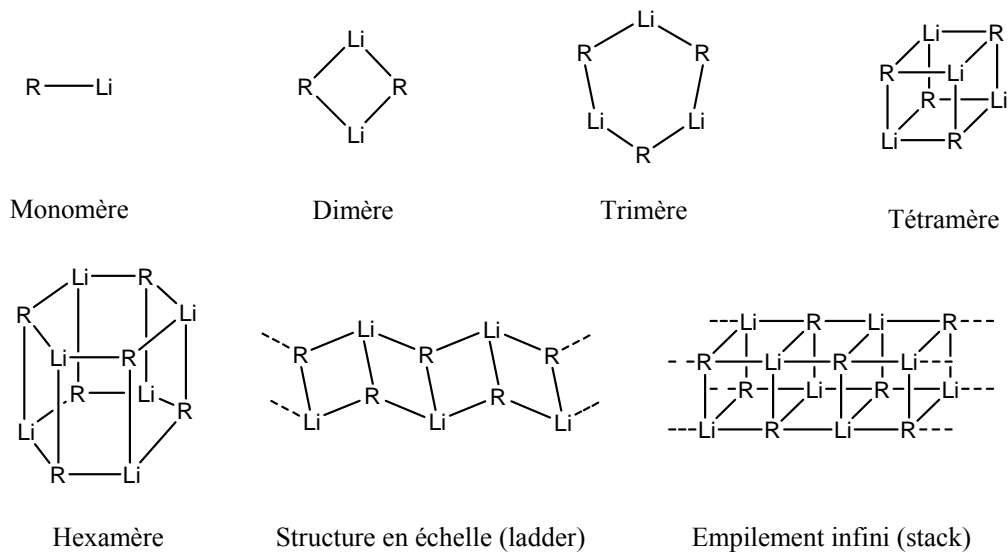


Schéma 14

Il est généralement admis que l'état d'agrégation d'un organolithien va avoir une influence notable sur la réactivité de ce composé^{109,112,115}. Cependant, il est très difficile d'évaluer l'influence réelle des agrégats sur la régio-, la chimio-, la stéréosélectivité et la vitesse de réaction, les équilibres gouvernant ces espèces étant généralement plus rapides que la réaction

étudiée. Si les agrégats les plus petits tendent à être les plus réactifs^{116,117}, cette règle n'est pourtant pas générale¹¹⁸.

Classiquement, le degré d'agrégation d'un organolithien peut être déterminé par différentes méthodes telles que l'ébullioscopie et la cryoscopie¹¹⁹⁻¹²², basées sur les propriétés colligatives des agrégats mais très peu utilisées de nos jours, la diffraction des rayons X¹²³⁻¹²⁵ et la RMN¹²⁶. La Résonance Magnétique Nucléaire s'est peu à peu imposée comme la technique de choix pour la détermination du degré d'agrégation des organolithiens en solution notamment par l'étude des couplages entre le lithium et les noyaux qui lui sont directement liés (multiplicité et valeur de constantes de couplage)^{98,99}.

I.2.2. Solvatisation

La solvatisation a une grande influence sur l'état d'agrégation, et la réactivité des organolithiens. Les effets de solvant proviennent de la polarité de ces espèces et de l'acidité de Lewis du cation lithium qui peut alors se coordiner très aisément à tout donneur d'électron présent dans le milieu. Ainsi, dans un solvant hydrocarboné, les organolithiens vont principalement former des agrégats de grande taille¹²⁷ tandis que dans des solvants basiques (au sens de Lewis) tels que le diéthyléther (DEE) ou le tétrahydrofurane (THF), la formation de tétramères ou de dimères solvatés sera favorisée^{128,129}. Certains agents complexants telles que la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), la pentaméthyléthylènetriamine (PMDTA), le tétrahydrofurane (THF) et l'oxyde d'hexaméthylphosphinetriamide (HMPT) (Schéma 15) conduisent à une réduction du degré d'agrégation des organolithiens. Les espèces monomères ne sont observées que très rarement en solution et uniquement en présence de ligands coordinants très forts qui augmentent le caractère anionique des organolithiens et améliorent leur propriétés basiques et nucléophiles¹²⁹⁻¹³² ou dans le cas d'anions très volumineux¹³³.

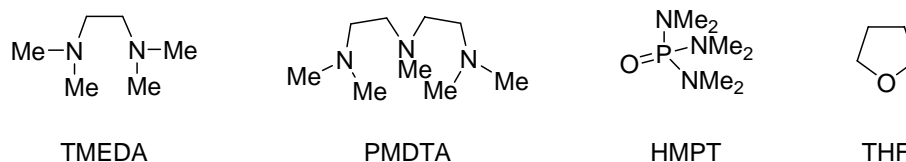


Schéma 15

La solvataion joue donc un rôle important sur l'état d'agrégation d'un organolithien qui est lui-même directement lié à la réactivité de l'espèce. Ainsi il existe une intime relation entre réactivité, solvataion et agrégation des organolithiens¹¹⁸ (Schéma 16).

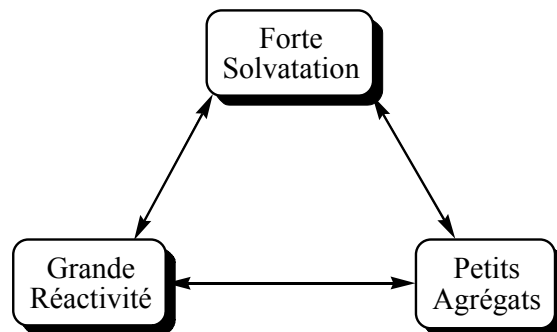


Schéma 16

Cependant, ce triptyque est impossible à résumer en quelques règles simples car chaque système est différent et d'autres facteurs peuvent influencer sur l'un ou l'autre de ces paramètres (température, concentration). Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude de la relation Solvataion/Structure/Réactivité sur différents systèmes et notamment par le groupe de Collum¹³⁴⁻¹³⁸.

1.2.3. Dynamique

Les organolithiens sont des espèces très dynamiques, donnant lieu à des échanges intra- et interagrégats des noyaux lithium. Brown a le premier mis en évidence des échanges entre agrégats différents dans le cas d'alkyllithiens (le *t*-butyllithium et l'éthyllithium)¹³⁹. Par la suite, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la dynamique des organolithiens, et en particulier des alkyllithiens^{98,129,140}. Cet échange inter-agrégat est également mis en évidence dans le cas d'études portant sur des mélanges de composés aboutissant à des agrégats mixtes formés entre les différents espèces présentes^{94,141-146}. L'ensemble de ces travaux a conduit à envisager plusieurs mécanismes d'échange.

Le premier est un mécanisme dissociatif conduisant à la désagrégation de tétramères en dimères, suivie de la recombinaison de ces derniers^{139,147} (Schéma 17).

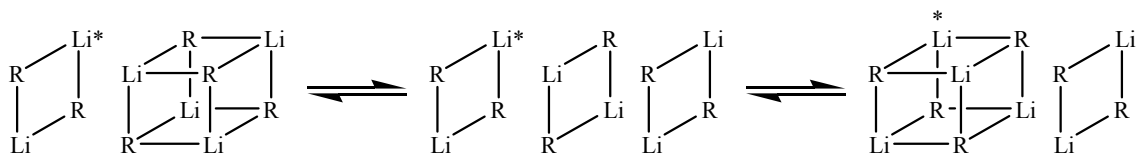


Schéma 17

Le second serait un mécanisme associatif au cours duquel un dimère entre en collision avec une face d'un tétramère formant un nouveau couple dimère-tétramère, avec la possibilité d'un intermédiaire hexamère^{148,149} (Schéma 18).

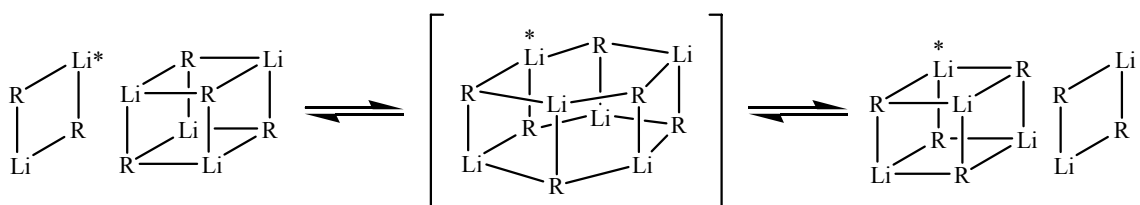


Schéma 18

Les travaux portant sur les échanges intraagrégats sont principalement basés sur l'influence de la température sur la constante de couplage $^1J(\text{C-Li})$ dans les alkyllithiens^{98,99,133,148-158}. Les agrégats (tétramères et hexamères principalement) subissent des échanges très rapides au niveau des liaisons carbone-lithium. A basse température, des tétramères statiques sont observés tandis qu'à haute température, ils deviennent fluxionnels comme le montrent les valeurs de constantes de couplage $^1J(^{13}\text{C-}^6\text{Li})$ ^{99,159}.

La grande symétrie des alkyllithiens tétramères ne permet pas de réaliser des études plus avancées sur le processus d'échange fluxionnel intraagrégat. Il est toutefois possible de briser cette symétrie par le remplacement d'une molécule d'alkyllithien par un composé organolithien possédant un centre asymétrique, tel qu'un amidure de lithium chiral, rendant ainsi possible la différenciation de tous les noyaux lithium du tétramère et l'observation directe des échanges lithium-lithium et carbone-carbone. Néanmoins, le mélange d'un amidure de lithium chiral et une solution de tétramères d'alkyllithium conduit généralement à la formation d'agrégats mixtes dimériques^{50,51,64,65,69,71,73,160,161}.

Les travaux sur les échanges intraagrégats réalisés sur les alkyllithiens ont conduit les groupes des Brown¹⁶², Schleyer¹⁶³ et Thomas¹⁵⁹ à envisager 3 mécanismes (Schéma 19): le

premier est un réarrangement du tétramère via un cycle à 8 (voie a) ; le second est un échange par rotation concertée des groupements alkyles (voie b) ; le troisième est un mécanisme de dissociation du tétramère en dimères suivi d'une rotation et d'une recombinaison (voie c).

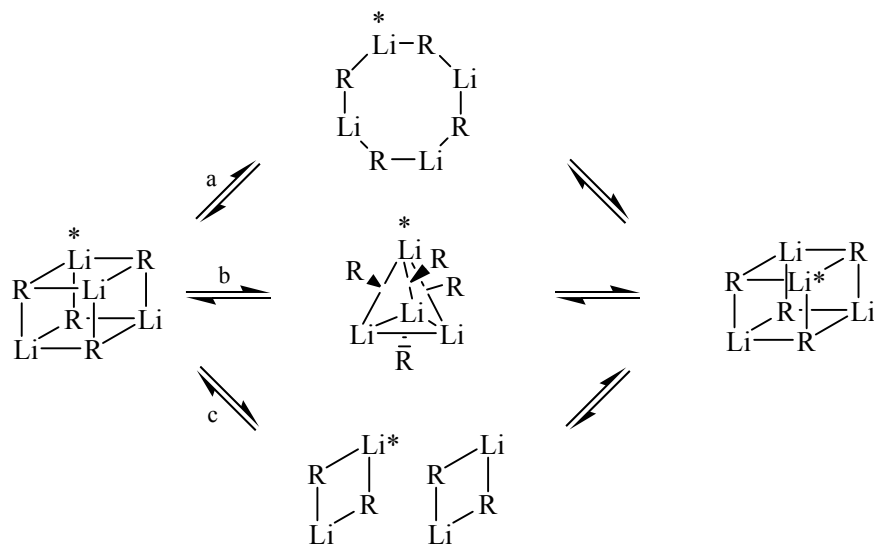


Schéma 19

Ce n'est que récemment que le groupe de G. Hilmersson a formé pour la première fois un agrégat tétramère composé d'un amidure de lithium chiral et de 3 molécules de *n*-butyllithium⁶³. Ce type de tétramère a permis de réaliser des études cinétiques par RMN et de proposer un mécanisme pour le processus d'échange fluxionnel de cet agrégat (Schéma 20).

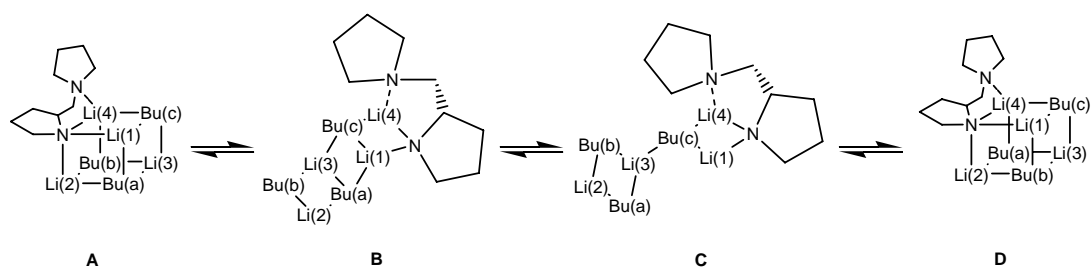


Schéma 20

Les résultats de ces travaux ont conduit à écarter l'hypothèse d'une rotation concertée des groupements alkyle ainsi que la dissociation du tétramère en dimères. Le réarrangement du tétramère se ferait en effet *via* l'intermédiaire C, ou un agrégat similaire, avec rotation de la liaison entre les deux dimères. Ce mécanisme serait donc semblable à la voie c décrite plus haut mais sans dissociation complète du tétramère en dimères.

1.3. Technique d'analyse des organolithiens : la RMN

La majorité des structures connues de composés organolithiens a été déterminée par diffraction rayons X des monocristaux^{97,102,104,110,164}. Cependant ces structures ne sont pas nécessairement représentatives des espèces réactives en solution. De plus, il est très difficile d'obtenir des monocristaux purs de ces composés du fait de leur réactivité élevée.

La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est la technique la plus utilisée à l'heure actuelle pour étudier les composés organolithiens. La grande force de cette méthode est l'analyse directe du comportement et de la structure des espèces éventuellement responsables de la réactivité en solution. Les caractéristiques du noyau quadropolaire ⁶Li font de cet isotope une excellente sonde pour l'étude de ces composés. Par ailleurs, cette technique permet de faire varier facilement certains paramètres tels que la température, la concentration ou la nature du solvant. Ainsi, les premières études structurales d'organolithiens par spectroscopie RMN sur les noyaux ⁶Li et ⁷Li, en abondance naturelle, ont été publiées à l'issue des travaux pionniers dus aux groupes de Brown^{94,162,165-167} et Wehrli^{168,169}. Par la suite, le développement de la RMN sur les composés enrichis en ⁶Li par Fraenkel¹⁵² et Seebach¹⁵³ a permis de grandes avancées dans l'étude des organolithiens^{100,101,170-172}. Des études dynamiques de solvation et, parfois, de cinétique sont réalisables. Un nombre croissant de séquences d'impulsion facilitant les analyses structurales et dynamiques sont mises au point et font de la spectroscopie de RMN la méthode de choix dans l'étude structurale des composés organolithiens^{171,173}.

1.3.1. Avantages de l'isotope ⁶Li pour l'analyse par RMN

La majorité des analyses sur les composés organolithiens sont effectuées sur l'isotope ⁶Li, qui possède un moment quadropolaire ($Q = -8,0 \times 10^{-32} \text{ m}^2$) significativement plus faible que ⁷Li ($Q = -4,5 \times 10^{-30} \text{ m}^2$), rendant sa relaxation quadropolaire pratiquement inefficace¹⁶⁹. Ainsi, bien que le ⁶Li soit l'isotope le moins sensible, il permet l'observation sur le spectre RMN de raies plus fines, notamment à basse température. En effet, la réactivité des organolithiens et la dynamique d'échange du noyau lithium à l'échelle du temps de la RMN nécessitent souvent des études à basse, voire très basse, température.

Par ailleurs, en utilisant des espèces enrichies en lithium ${}^6\text{Li}$, l'état d'agrégation de ces composés est aisément établie via la mesure de la constante de couplage ${}^6\text{Li-X}$ ($X = {}^{13}\text{C} / {}^{15}\text{N}$) et l'observation de la multiplicité du noyau X ^{80,84,122,158,174,175}. En effet, il a été clairement établi que la valeur de la constante de couplage ${}^1J({}^6\text{Li}, X)$ suit les relations empiriques décrites par Bauer, Winchester et Schleyer¹³³ pour la constante ${}^1J({}^6\text{Li}, {}^{13}\text{C})$ et Koizumi et al pour la constante ${}^1J({}^6\text{Li}, {}^{15}\text{N})$ ^{176,177} :

$$\boxed{{}^1J({}^{13}\text{C}, {}^6\text{Li}) = \frac{17 \pm 2}{n} \text{ Hz}} \quad \text{et} \quad \boxed{{}^1J({}^{15}\text{N}, {}^6\text{Li}) = \frac{7 \pm 1}{n} \text{ Hz}}$$

où n est le nombre d'atomes de lithium directement liés au noyau X à l'échelle de temps de la RMN.

Le ${}^6\text{Li}$ possède un nombre quantique de spin $I = 1$. La multiplicité du noyau X directement lié au noyau lithium a un motif différent de celui généralement observé dans le cas de couplage avec un noyau de spin $I = 1/2$, (Schéma 21).

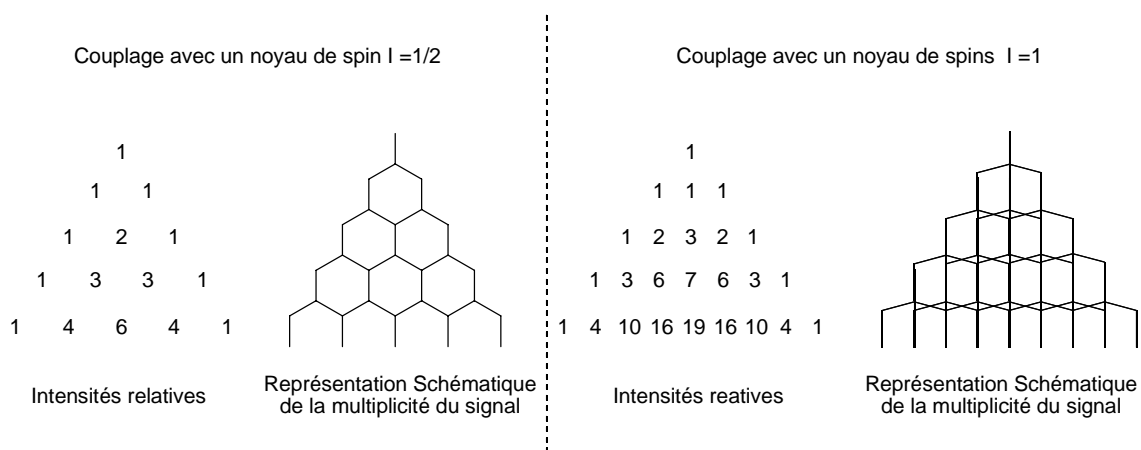


Schéma 21

La faible abondance naturelle de l'isotope ${}^{13}\text{C}$ (1,1 %) explique que la mesure de la constante de couplage scalaire et la multiplicité des signaux soit faite seulement sur le spectre 1D ${}^{13}\text{C}$. En effet, pour les molécules non marquées ${}^{13}\text{C}$, seuls les satellites sont visibles sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$. La règle générale de la multiplicité (N) des signaux s'énonce comme suit :

$$N = (2nI + 1)$$

où n est le nombre de lithium voisins et I le nombre quantique de spin. Nous obtiendrons donc 3, 5 ou 7 raies sur le spectre 1D ^{13}C selon que le carbone observé est couplé scalairement à 1, 2 ou 3 cations ^6Li ($I = 1$).

A l'inverse, la très mauvaise sensibilité du noyau ^{15}N ($R_c = 2,19 \cdot 10^{-2}$) rend nécessaire le double marquage ^6Li et ^{15}N pour la détermination de la constante de couplage scalaire $^1J(^{15}\text{N}, ^6\text{Li})$ et l'observation de la multiplicité sur le spectre lithium.

Outre la connaissance de l'état d'agrégation, via la mesure de la constante de couplage et la multiplicité, pour comprendre complètement le rôle de l'espèce organolithiée dans le résultat de la réaction, il est essentiel de déterminer de façon précise sa structure tridimensionnelle en solution. Dans le cadre de notre étude, centrée sur les dérivés des 3-aminopyrrolidines, nous avons utilisé une large gamme d'expériences RMN mettant en œuvre aussi bien le couplage scalaire que dipolaire. Dans ce chapitre, nous décrirons succinctement les principales expériences spectroscopiques et la stratégie utilisée pour caractériser la structure de ces espèces en solution.

1.3.2. Méthodologie d'étude des organolithiens en solution par RMN

Dans un premier temps, nous enregistrons différents spectres RMN à une dimension ^1H , ^{13}C et ^6Li (voire ^{15}N dans les cas de double marquage), afin d'accéder aux informations sur l'état d'agrégation des espèces. Cependant, nous sommes souvent confrontés à la présence en solution de plusieurs espèces conduisant à la superposition d'informations contenues dans les spectres RMN à une dimension (fréquence, intensité et constantes de couplage) qui rend l'apport d'une dimension supplémentaire indispensable. Dans ce cas, une série d'expériences RMN 2D, basées sur les couplages scalaires homonucléaires ^1H - ^1H et hétéronucléaires ^1H - ^{13}C (COSY ^1H , ^1H ; HSQC ^1H , ^{13}C ; HMBC ^1H , ^{13}C), est enregistrée afin d'attribuer l'ensemble des signaux proton et carbone des différentes espèces en solution.

Par la suite, la structure tridimensionnelle adoptée par les espèces en solution est déduite des expériences basées sur les effets Overhauser nucléaires (NOEs) homo- et hétéronucléaires

(NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^6Li , ^1H). Les NOEs proviennent des interactions entre dipôle nucléaire à travers l'espace et rendent possible l'observation de corrélation entre noyaux proches l'un de l'autre. L'introduction par Bauer¹⁷⁸ de la séquence RMN 2D ^6Li , ^1H HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy) (Schéma 22) a simplifié les mesures des interactions dipolaires entre les lithiums et les protons proches dans l'espace (distance Li-H < 3,5 Å)^{101,179,180}. Ainsi, la caractérisation détaillée des organolithiens, et de la structure qu'ils adoptent, se trouve grandement facilitée et de nombreuses études sur ces espèces font dorénavant appel à cette technique^{50,65,69,145,160,178,181}.

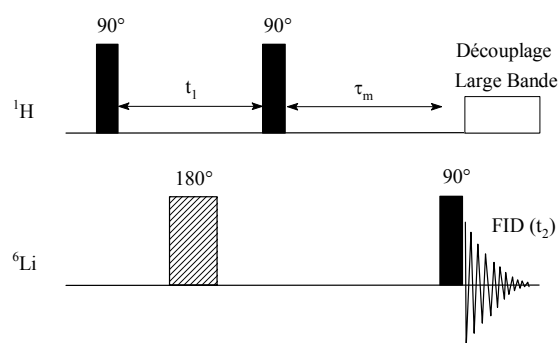


Schéma 22

Le délai d'évolution τ_m entre la deuxième impulsion 90° sur le noyau ^1H et l'impulsion dite de lecture sur le canal ^6Li permet le transfert des informations NOE entre ces deux noyaux. La valeur optimale de ce temps de mélange peut être estimée à partir de la relation suivante¹⁸² :

$$\tau_m = 2 T_1(^1\text{H})$$

Dans le cas des amidures de lithium, l'absence d'informations dues au couplage scalaire avec les noyaux lithium rend l'expérience HOESY ^6Li , ^1H particulièrement intéressante. En effet, la détermination de la structure tridimensionnelle, en l'absence de couplage ^{13}C , ^6Li dépend principalement des corrélations dipolaires ^1H , ^6Li ou d'un marquage à l'azote ^{15}N coûteux et généralement difficile à mettre en œuvre.

Dans le but de compléter les informations apportées par l'ensemble des expériences RMN décrites ci-dessus, il est parfois intéressant d'enregistrer d'autres spectres RMN faisant appel aux propriétés du noyau ^6Li (INADEQUATE 1D ^6Li , COSY ^6Li , ^6Li , EXSY ^6Li , ^6Li).

En règle générale, la constante de couplage scalaire ${}^2J({}^6\text{Li}, {}^6\text{Li})$ est trop faible (de l'ordre de 0,2 Hz) pour être résolue sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$. L'utilisation de méthodes indirectes est alors nécessaire pour mettre en évidence un couplage entre 2 atomes de lithium inéquivalents. La première expérience permettant de corrélérer deux noyaux ${}^6\text{Li}$ est l'expérience COSYlr ${}^6\text{Li}, {}^6\text{Li}$ décrite par Günther¹⁸³. Cette séquence d'impulsion, directement dérivée de la séquence COSY classique, est optimisée pour l'observation de couplages homonucléaires faibles. Pour cela, deux délais fixes Δ (avec $\Delta \approx 1/nJ$) sont introduits à la fin de la période d'évolution et juste avant la détection changeant alors la position optimale du pseudo écho aux temps $t_1 = T_2 - \Delta$ et $t_2 = T_2 + \Delta$ ¹⁸⁴. Cette expérience a été améliorée récemment par l'introduction d'impulsions de gradient après chaque délai fixe Δ (Schéma 23)¹⁸⁵.

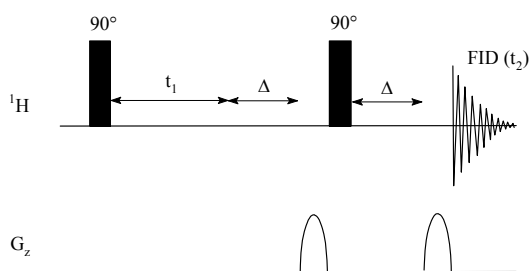


Schéma 23

Dans le cas d'un système simple présentant 2 signaux sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$, l'expérience INADEQUATE à une dimension, dérivée de l'INADEQUATE ${}^6\text{Li}, {}^6\text{Li}$ ^{186,187}, est plus simple à utiliser pour mettre en évidence le couplage entre ces deux signaux. Elle a notamment l'avantage d'être plus sensible que la COSYlr ${}^6\text{Li}, {}^6\text{Li}$ et nécessite donc moins de temps d'expérience. Sur ce type de spectre, les signaux de lithium couplés apparaissant classiquement en antiphase avec un écart de $2J$, il est alors possible de mesurer directement la valeur de la constante de couplage scalaire ${}^2J({}^6\text{Li}-{}^6\text{Li})$.

Les composés organolithiens sont des espèces extrêmement dynamiques en solution, il est donc courant d'observer des phénomènes d'échanges entre les noyaux lithium. Il est possible d'étudier ces processus dans des conditions d'échange lent à l'aide de l'expérience RMN EXSY ${}^6\text{Li}, {}^6\text{Li}$ (EXchange SpectroscopY)^{100,160}. La séquence d'impulsion est en tout point identique à la séquence NOESY (Schéma 24)^{188,189}.

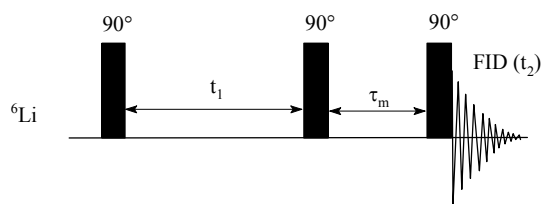


Schéma 24

La relaxation croisée dipôle-dipôle entre atomes de lithium, responsable des effets Overhauser¹⁹⁰, est négligeable et seules les corrélations liées aux échanges intra- ou inter-moléculaires sont observées sur la carte RMN 2D EXSY ⁶Li, ⁶Li. Cette expérience, permet, à partir de l'intensité relative des taches de corrélation, de déterminer les vitesses d'échanges entre atomes de lithium^{191,192}, mais surtout elle peut également servir à mettre en évidence l'appartenance de noyaux ⁶Li au différents agrégats présents en solution^{160,193}.

1.4. Chimie Théorique

Un autre outil particulièrement adaptée à l'étude des composés organolithiens est la chimie quantique^{161,194}. Il est possible, avec les capacités actuelles de calcul, d'observer des structures réalistes en phase gazeuse ou en solution. Ces méthodes d'« analyse » permettent également d'étudier des espèces intermédiaires ayant une durée de vie très brève et qui ne sont pas observables expérimentalement. La modélisation moléculaire est donc un outil très important pour la compréhension de la structure et de la réactivité des organolithiens en solution. Cependant, il est parfois nécessaire de se baser sur des molécules modèles pour limiter la durée de l'étude lorsque l'on utilise des méthodes précises très coûteuses en ressources informatiques.

La chimie théorique, telle que nous la concevons dans le cadre de ce mémoire, regroupe l'ensemble des méthodes de description physique des molécules chimiques basées sur des calculs quantiques. Pendant de nombreuses années, les résultats obtenus lors d'études de chimie théorique ont été très souvent considérés avec scepticisme et largement critiqués¹⁹⁵. La principale raison à cela était l'incapacité de ces méthodes à fournir des informations en accord avec les résultats expérimentaux. En effet, la réalisation de tels calculs dépassait les capacités techniques de l'époque, notamment l'espace disque disponible et le temps de machine nécessaires à l'obtention de résultats précis. Cependant, les récentes avancées dans le domaine de l'informatique ont grandement contribué au développement des méthodes quantiques qui

sont dorénavant pratiquement utilisées en routine. La rapidité des processeurs et leur multiplication dans des architectures « parallèle » ainsi que les progrès réalisés au niveau logiciel, en particulier avec les méthodes dites directes qui évitent de stocker d'énormes quantités de données, rendent maintenant possible des études de chimie théorique de plus en plus pointues. Les résultats obtenus de nos jours parviennent à égaler voire à surpasser les données expérimentales en matière d'exactitude et de fiabilité¹⁹⁶.

L'un des attraits les plus intéressants de la chimie théorique est la possibilité d'étudier des intermédiaires réactionnels et des espèces à faible durée de vie, ce qui est souvent très difficile à réaliser avec une autre technique. Cependant, la taille des systèmes réels constitue encore à l'heure actuelle l'une des limitations de l'application de cette technique. Il n'est pas rare que des molécules modèles soient utilisées. Celles-ci peuvent toutefois être suffisamment réalistes pour proposer une approche convenable du système réel et compléter d'autres études, par RMN ou diffraction des rayons X par exemple.

I.4.1. Principes généraux

L'état d'un système du point de vue de la mécanique quantique est décrit par l'équation de Schrödinger¹⁹⁷, qui s'écrit pour un état stationnaire :

$$\mathbf{H}\Psi(\mathbf{r}) = \mathbf{E}\Psi(\mathbf{r})$$

Où H est l'opérateur hamiltonien qui incorpore tous les termes d'énergie, aussi bien ceux apportés par les noyaux (cinétique et potentielle) que ceux apportés par les électrons. $\Psi(\mathbf{r})$ est la fonction d'onde, indépendante du temps, du système, fonction des coordonnées des noyaux et des électrons et contient toute l'information du système, E est l'énergie totale. L'objectif de la chimie quantique est la détermination de la fonction d'onde décrivant les états stationnaires, et surtout l'état de plus basse énergie (l'état fondamental) des atomes et des molécules.

Cependant, la résolution de cette équation pour des systèmes complexes nécessite de faire des approximations. La première est l'approximation de Born-Oppenheimer (ou approximation adiabatique)¹⁹⁸ qui suppose que les noyaux occupent une position fixe dans l'espace. Dans ce cas, la fonction d'onde est alors décrite comme une fonction propre de l'hamiltonien

moléculaire en négligeant l'opérateur cinétique englobé dans l'hamiltonien H . La seconde approximation est l'approximation orbitale qui permet de négliger les interactions coulombiennes entre les électrons. L'équation générale $H\Psi = E\Psi$ se ramène alors à une équation monoélectronique $H_i\Psi = E_i\Psi$ (Ψ est une fonction d'onde multiélectronique = produit de fonctions monoélectroniques ou spinorbitales). Cette approximation simplifie considérablement le traitement informatique.

Dans le cadre restreint de ce manuscrit, nous exposerons brièvement les principes de base des deux grands groupes de méthodes de calcul d'orbitales moléculaires. Le premier regroupe les méthodes *ab initio* dites « classiques » et les méthodes semi-empiriques, qui sont basées sur un modèle de champ auto-cohérent (Self Consistent Field : SCF) de la fonction d'onde. Le deuxième groupe décrit quant à lui la densité électronique, et les méthodes quantiques associées sont appelées fonctionnelles de la densité (Density Functional Theory : DFT).

1.4.2. La méthode Hartree - Fock (HF - SCF)

Les méthodes de calcul *ab initio* basées sur le champ auto-cohérent sont très coûteuses en temps de calcul de par la difficulté du calcul des intégrales de répulsion électronique. Elles sont donc plutôt utilisées dans le cas de systèmes simples. La méthode Hartree-Fock (HF)^{199,200} constitue le plus simple niveau de théorie pour des calcul *ab initio* et est pratiquement à la base de toutes les méthodes de calculs quantiques, *ab initio* et semi-empirique.

Cette méthode utilise le principe variationnel dans lequel la fonction d'onde approchée d'un système quantique à N particules est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater, à partir de n spinorbitales, susceptible de représenter l'état fondamental du système. L'énergie associée est alors calculée à chaque modification des spinorbitales jusqu'à obtenir un minima correspondant à l'état fondamental. Ces itérations vont se poursuivre jusqu'à ce que le champ électrostatique ressenti par un électron reste stationnaire, ce qui constitue la méthode dite de champ auto cohérent (SCF).

Un calcul HF moléculaire fait intervenir des intégrales de répulsion électronique, qui sont des intégrales biélectroniques et ne sont pas toujours calculées aisément. Pour contourner la difficulté de ces calculs, des bases de fonctions gaussiennes ont été introduites. L'utilisation de

ces bases dans les calculs SCF permet de calculer toutes les intégrales sans autres approximations que celles inhérentes à la méthode. Des combinaisons de gaussiennes, appelées « contractions », peuvent être utilisées pour améliorer la qualité de la base. C'est le cas de la base 6-31G dans laquelle les orbitales internes sont décrites par des combinaisons linéaires de 6 gaussiennes, alors que les orbitales de valence sont décrites deux fois, par une contraction de 3 gaussiennes et 1 gaussienne isolée. On peut également ajouter à la base des orbitales de polarisation de type d ou f pour les atomes lourds (que l'on note 6-31G* ou 6-31G(d)) ou de type p pour les hydrogènes (noté 6-31G** ou 6-31G(d,p)). C'est cette dernière que nous avons utilisée au cours de nos travaux.

Le principal problème de la théorie Hartree-Fock et de l'approximation orbitale est qu'elles ne prennent pas en compte les interactions électroniques, énergie de corrélation pourtant essentielle à une description réaliste des systèmes moléculaires. Ainsi, des méthodes de perturbation, telles que la théorie Møller-Plesset^{201,202} ou celle de l'interaction de configurations (Configuration Interaction : CI)^{203,204}, ont été introduites pour prendre en compte ces effets de corrélation. Ces méthodes post-Hartree-Fock fournissent généralement de bons résultats pour la description des structures moléculaires mais sont extrêmement coûteuses en terme de ressources.

I.4.3. Les méthodes semi-empiriques du champ auto cohérent

Les méthodes de calcul *ab initio* basées sur le champ auto-cohérent sont très coûteuses en temps de calcul de part la difficulté du calcul des intégrales de répulsion électronique. Elles sont donc plutôt utilisées dans le cas de petits systèmes. De plus, il n'est pas forcément nécessaire pour le chimiste d'avoir des résultats précis mais des résultats qualitatifs peuvent s'avérer suffisant. Dans ce cas, les méthodes SCF semi-empiriques peuvent être employées avec comme objectif la diminution du temps de calcul tout en conservant un système qualitativement correct. Pour ces méthodes, seules les orbitales de Slater de la couche de valence sont considérées et certaines intégrales sont évaluées avec des expressions empiriques. Les méthodes semi-empiriques sont nombreuses et diffèrent les unes des autres par les approximations utilisées, ainsi que par les paramètres empiriques choisis. La paramétrisation est ensuite adaptée au système étudié par des résultats expérimentaux ou à partir de modèles

d'études *ab initio*. Cette paramétrisation intègre des effets de corrélation électronique lorsqu'elle est effectuée à partir de données expérimentales. En chimie organique, la méthode MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap)²⁰⁵, basée sur une paramétrisation expérimentale, est très souvent utilisée. Les paramétrisations les plus récentes de MNDO, appelées AM1 (Austin Model 1)²⁰⁶ et PM3 (Parametric Method 3)²⁰⁷, donnent des résultats qualitativement corrects.

La paramétrisation récente du lithium dans la méthode PM3 fait de cette méthode l'une des plus utilisées pour les calculs semi-empiriques sur les composés organolithiens. En 1998, le groupe de Hilmersson a montré que les calculs PM3 permettent d'aboutir à des géométries corrects telles que déduites de l'expérimentation ou de méthodes plus élaborées (*ab initio* ou DFT)²⁰⁸. Cependant, les énergies calculées ne sont pas satisfaisantes^{209,210} et peuvent être réévaluées par des calculs sur des points ponctuels à des niveaux de théorie plus élevés.

1.4.4. Les méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Les fonctionnelles DFT reposent sur une approche assez différente des méthodes du type SCF²¹¹⁻²¹³. Elles sont fondées sur un théorème dû à Hohenberg et Kohn (Prix Nobel de Chimie, 1998)²¹⁴ tandis que les méthodes SCF s'appuient sur le calcul des fonctions d'onde selon les principes de Hartree-Fock. Les calculs DFT se basent sur le calcul des densités électroniques $\rho(r)$, et non plus sur les fonctions d'onde, pour la détermination de l'énergie d'un système. Il a été démontré que la densité électronique d'un système permet d'aboutir à toutes ses propriétés dans un état fondamental. La densité est calculée à partir d'un déterminant de Slater, ce qui nécessite une base d'orbitales atomiques. Des approximations sont nécessaires pour le calcul de l'énergie. Dans une première approximation appelée LDA (Local Density Approximation), les électrons sont considérés localement comme un gaz homogène. Cette approximation ne peut pas s'appliquer à des systèmes fortement inhomogènes, tels que les atomes ou les petites molécules, ni à des systèmes dont les densités varient lentement. D'autres approximations plus récentes, telles que la GEA (Gradient Expansion Approximation)²¹⁵ ou la GGA (Generalized Gradient Approximation)²¹⁶, ne se limitent pas à un calcul de la densité en un point mais font également intervenir un gradient de densité électronique autour du point considéré.

Les fonctionnelles les plus couramment utilisées pour évaluer l'énergie d'échange et de corrélation sont B3P86, B3LYP ou BLYP. Les fonctionnelles DFT ne sont pas classées dans les méthodes *ab initio*. En effet, elles font intervenir des paramètres empiriques dans l'expression de l'hamiltonien. Ces méthodes de calcul sont de plus en plus utilisées car elles incluent en une seule étape le calcul de l'énergie de corrélation E_c ce qui donne des résultats plus performants et plus rapidement que les méthodes HF (Hartree-Fock) ou post HF. Dès 1995, Pratt et Kahn ont décrit ces méthodes comme étant les plus adaptées à l'étude des organolithiens⁷⁴.

Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes dépend du temps de calcul disponible ainsi que de la précision recherchée. L'utilisation des outils de la modélisation moléculaire adaptés aux études chimiques recommande d'évaluer l'exactitude et les limites des résultats obtenus.

Bibliographie

- (1) Schlenk, W.; Holtz, J. *Chem. Ber.* **1917**, *50*, 262.
- (2) Schlenk, W. *Anal. Chem.* **1928**, *463*, 192.
- (3) Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.
- (4) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.
- (5) Gilman, H.; Young, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1415-1416.
- (6) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.
- (7) Gilman, H.; Webb, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 987-988.
- (8) Ziegler, G.; Colonius, H. *Anal. Chem.* **1930**, *479*, 135.
- (9) Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1-26.
- (10) Simpkins, N. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691-694.
- (11) O'Brien, P. J. *Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1998**, *1998*, 1439 - 1458.
- (12) O'Brien, P. J. *Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2001**, *2001*, 95 - 113.
- (13) Wakefield, B. J. *The chemistry of organolithium compounds*; Pergamon Press: New York, 1974.
- (14) Barr, D.; Berrisford, D. J.; Jones, R. V. H.; Slawin, A. M. Z.; Snaith, R.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1044 - 1047.
- (15) Heathcock, C. H. *The Aldol Addition Reaction*; Academic Press, Inc.: New York, 1984; Vol. 3.
- (16) Koga, K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1487-1492.
- (17) Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2064-2067.
- (18) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7415-7416.
- (19) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2521-2524.
- (20) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II-75-II-79.
- (21) Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 755-756.
- (22) Asami, M. *Chem. Lett.* **1984**, 829-832.
- (23) Asami, M.; Kirihara, H. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 389-392.
- (24) Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 793-796.
- (25) Asami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 721.
- (26) Bhuniya, D.; DattaGupta, A.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6108-6113.
- (27) Sugawara, K.; Shindo, M.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377-7380.
- (28) Tierney, J. P.; Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1019-1022.
- (29) Nilsson Lill, S. O.; Arvidsson, P. I.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 265-279.
- (30) Barrett, S.; O'Brien, P.; Steffens, H. C.; Towers, T. D.; Voith, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9633-9640.
- (31) Pettersen, D.; Amedjkouh, M.; Nilsson Lill, S. O.; Dahlén, K.; Ahlberg, P. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2* **2001**, *2001*, 1654 - 1661.
- (32) Sott, R.; Granander, J.; Williamson, C.; Hilmersson, G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4785-4792.
- (33) Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, *1986*, 88-90.
- (34) Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 543-545.
- (35) Cain, C. M.; Cousins, R. P. C.; Coumbarides, G.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523-544.
- (36) Majewski, M.; Lazny, R.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465-5468.

- (37) Balamraju, Y.; Sharp, C. D.; Gammill, W.; Manuel, N.; Pratt, L. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7357-7366.
- (38) Toriyama, M.; Sugasawa, K.; Motohashi, S.; Tokutake, N.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 468-472.
- (39) Pratt, L. M.; Newman, A.; Cyr, J. S.; Johnson, H.; Miles, B.; Lattier, A.; Austin, E.; Henderson, S.; Hershey, B.; Lin, M.; Balamraju, Y.; Sammonds, L.; Cheramie, J.; Karnes, J.; Hymel, E.; Woodford, B.; Carter, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6387-6391.
- (40) Patai, S. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Wiley, 2005; Vol. 2.
- (41) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624-1654.
- (42) Murakata, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, *22*, 1657-1658.
- (43) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055.
- (44) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.
- (45) Solladié, G. *Asymmetric Synthesis*; Associated Press: New York, 1983; Vol. 2.
- (46) Mukaiyama, T.; Asami, M. *Chiral pyrrolidine diamines as efficient ligands in asymmetric synthesis*, 1985.
- (47) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.
- (48) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681-6684.
- (49) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
- (50) Hilmersson, G.; Davidsson, O. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *489*, 175-179.
- (51) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1519-1523.
- (52) Flinois, K.; Yuan, Y.; Bastide, C.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4707-4716.
- (53) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, *1993*, 1271-1290.
- (54) Imai, M.; Hagihara, A.; Kawasaki, H.; Manabe, K.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829-8830.
- (55) Hasegawa, Y.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1963-1966.
- (56) Muraoka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 337-338.
- (57) Akira, A.; Takayuki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, *1987*, 1620 - 1621.
- (58) Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969-4988.
- (59) Landais, Y.; Ogay, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 541-544.
- (60) Uragami, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 701-704.
- (61) Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5187-5190.
- (62) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8266-8275.
- (63) Arvidsson, P. I.; Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2348-2355.
- (64) Arvidsson, P. I.; Ahlberg, P.; Hilmersson, G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1348-1354.
- (65) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267-79.
- (66) Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717-4725.
- (67) Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 439-447.
- (68) Harrison-Marchand, A.; Valnot, J.-Y.; Corruble, A.; Duguet, N.; Oulyadi, H.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Maddaluno, J. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 321-331.
- (69) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042-10048.

- (70) Fressigné, C.; Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *549*, 81-88.
- (71) Hilmersson, G.; Malmros, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 337-341.
- (72) Sott, R.; Granander, J.; Diner, P.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 267-274.
- (73) Yuan, Y.; Desjardins, S.; Harrison-Marchand, A.; Oulyadi, H.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3325-3334.
- (74) Pratt, L. M.; Khan, I. M. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 1067-1080.
- (75) Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2* **1999**, *1999*, 2197 - 2201.
- (76) Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Marquez, A.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8899-8907.
- (77) Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *Organometallics* **1995**, *14*, 912-918.
- (78) Williard, P. G.; Sun, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11693-11694.
- (79) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Kruglyak, D.; Romesberg, F.; Gilchirst, J.; Collum, D. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748-5754.
- (80) Arvidsson, P. I.; Davidsson, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1467-1470.
- (81) Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199-202.
- (82) Johansson, A.; Davidsson, O. *Organometallics* **2001**, *20*, 4185-4189.
- (83) Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2081-2087.
- (84) Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6798-6805.
- (85) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.
- (86) Kaufmann, E.; Schleyer, P. v. R.; Houk, K. N.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560-5562.
- (87) Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11016-11017.
- (88) Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1789 - 1798.
- (89) Mori, S.; Kim, B. H.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Chem. Lett.* **1997**, *1997*, 1079-1080.
- (90) Haffner, F.; Sun, C.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12542-12546.
- (91) Fressigné, C.; Lautrette, A.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7816-7828.
- (92) McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3244-3244.
- (93) Mc Keever, L.; Waack, R.; Doran, M.; Baker, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1057-1061.
- (94) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2174-2178.
- (95) Schleyer, P. v. R. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 355-362.
- (96) Streitwieser, A. Jr. *Accts. Chem. Res.* **1984**, *10*, 353-357.
- (97) Setzer, W. N.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353.
- (98) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, J.; Su, B.; Geckle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345-3350.
- (99) Seebach, D.; Hässig, R.; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308-337.
- (100) Günther, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1212-1220.
- (101) Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *Recent Results in NMR Spectroscopy of Organolithium Compounds*; JAI Press: Greenwich (Connecticut), 1992; Vol. 1.
- (102) Olsher, U.; Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Dalley, N. K. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 137-164.
- (103) Mulvey, R. E. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167 - 209.
- (104) Gregory, K.; Schleyer, P. v. R.; Snaith, P. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47-142.

- (105) Streitwieser, A.; Williams, J. J. E.; Alexandratos, J. S.; McKelvey, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4778-4784.
- (106) Moberg, R.; Yuan, Z. C.; Holmberg, S.; Bökman, F.; Ahlberg, P.; Bohman, O.; Siegbahn, H. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 417-424.
- (107) Brown, T. L. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *5*, 191-194.
- (108) Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4793-4794. (109) Fraenkel, G.; Hsu, H.; Su, B. M. *Lithium, Current Application in Science, Medicine, and Technology*; Wiley: New York, 1985.
- (110) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501-1523.
- (111) Thomas, R. D.; Clarke, M. T.; Corby Young, T. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 239-248.
- (112) Klumpp, G. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.
- (113) Gossage, R. A.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1448-1454.
- (114) Jantzi, K. L.; Puckett, C. L.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7520-7529.
- (115) Williard, P. G. *Additions to C-X π -Bonds, Part I*; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1.
- (116) Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arata, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 761-763.
- (117) Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arata, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7191-7200.
- (118) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448-454.
- (119) West, P.; Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395-4399.
- (120) Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972-1988.
- (121) Kallman, N.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7466-7472.
- (122) DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5518-5524.
- (123) Brown, T. L. *Adv. Organometal. Chem.* **1965**, *3*, 365.
- (124) Weiss, E.; Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197-205.
- (125) Dietrich, H. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 681-689.
- (126) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *107*, 1805-1810.
- (127) Lewis, H. L.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4664-4670.
- (128) Bates, T. F.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5109-5112.
- (129) Fraenkel, G.; Chow, A.; Winchester, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1382-1386.
- (130) Fraenkel, G.; Subramanian, S.; Chow, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6300-6307.
- (131) Reich, H. J.; Green, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8729-8731.
- (132) Reich, H. J.; Green, D. P.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. O.; Dykstra, R. R.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201-7210.
- (133) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.
- (134) Galiano-Roth, A. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6772-6778.
- (135) Lucht, B. L.; Bernstein, M. P.; Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10707-10718.
- (136) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2217-2225.
- (137) Rutherford, J. L.; Hoffmann, D.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 264-271.
- (138) Qu, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10820-10821.
- (139) Darensbourg, M. Y.; Kimura, B. Y.; Hartwell, G. E.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1236-1242.
- (140) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, M.; Su, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 255-256.
- (141) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1607-1610.

- (142) Waack, R., Doran, M. A., Baker, E. B. *Chem. Comm.* **1967**, 24, 1291-1293.
- (143) Novak, D. P.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3793-3798.
- (144) Kieft, R. L.; Novak, D. P.; Brown, T. L. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 77, 299-305.
- (145) Desjardins, S.; Flinois, K.; Oulyadi, H.; Davoust, D.; Giessner-Prettre, C.; Parisel, O.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2003**, 22, 4090-4097.
- (146) Fox, T.; Hausmann, H.; Günther, H. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 788-794.
- (147) Jordan, R. B. *Mechanisms in Organic and Organometallic Synthesis*; Oxford University Press: New York, 1998.
- (148) Fraenkel, G.; Beckenbaugh, W. E.; Yang, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6878-6885.
- (149) Heinzer, J.; Oth, J. F. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1848-1862.
- (150) Siegel, H.; Hiltbrunner, K.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 785-786.
- (151) Seebach, D.; Siegel, H.; Müllen, K.; Hiltbrunner, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 784-785.
- (152) Fraenkel, G.; Fraenkel, A. M.; Geckle, M. J.; Frank, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4745-4747.
- (153) Seebach, D.; Siegel, H.; Gabriel, J.; Hässig, R. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2046-2053.
- (154) Seebach, D.; Amstutz, R.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2622-2626.
- (155) Hässig, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2269-2273.
- (156) Fraenkel, G.; Pramanik, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 1983, 1527 - 1529.
- (157) Seebach, D.; Gabriel, J.; Hässig, R. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1083-1099.
- (158) Thomas, R. D.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1987**, 6, 565-571.
- (159) Thomas, R. D.; Clarke, M. T.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1986**, 5, 1851-1857.
- (160) Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7660-7669.
- (161) Pratt, L. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 209-217.
- (162) Brown, T. L., Dickerhoof, D. W., Bafus, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1371-1376.
- (163) Clark, T.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 1978, 137 - 138.
- (164) Schleyer, P. v. R. *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 151-162.
- (165) Brown, T. L., Ladd J. A., Newman, G. N. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 3, 1-6.
- (166) Seitz, L. M., Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1602-1607.
- (167) Brown, T. L. *Pure Appl. Chem.* **1970**, 23, 447-462.
- (168) Wehrli, F. W. *Org. Magn. Reson.* **1978**, 11, 106-108.
- (169) Wehrli, F. W. *J. Magn. Reson.* **1978**, 30, 193-209.
- (170) Thomas, R. D. *NMR of ⁶Li Enriched Organolithium Compounds*; Elsevier: Amsterdam, 1991; Vol. 2.
- (171) Günther, H. *Encyclopedia of NMR*; Wiley: Chichester, 1996.
- (172) Günther, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 241-262.
- (173) Günther, H. *Advanced Application of NMR to Organometallic Chemistry*; Wiley: Chichester, 1996; Vol. 1.
- (174) Jackman, L. M.; Scarmoutzos, L. M.; DeBrosse, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5355-5361.
- (175) Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4191 - 4197.
- (176) Koizumi, T.; Kikuchi, O. *Organometallics* **1995**, 14, 987-991.
- (177) Koizumi, T.; Morihashi, K.; Kikuchi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 305-309.
- (178) Bauer, W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 970-977.
- (179) Bauer, W.; Schleyer, P. V. R. *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26, 827-833.

- (180) Bauer, W. *NMR of Organolithium Compounds: General Aspects and Application of Two-Dimensional Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy (HOESY)*; John Wiley & Sons: New York, 1995.
- (181) Bauer, W.; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482-7489.
- (182) Croasmun, W. R.; Carlson, M. K. *Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; Wiley, VCH, 1994.
- (183) Gunther, H.; Moskau, D.; Dujardin, R.; Maercker, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2251-2254.
- (184) Bax, A.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1981**, *44*, 542-561.
- (185) Lee, S.-G. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 789-790.
- (186) Eppers, O.; Gunther, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6155-6158.
- (187) Eppers, O.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 2071-2082.
- (188) Meier, B. H.; Ernst, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6441-6442.
- (189) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P.; R., E. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546-4553.
- (190) Solomon, I. *Phys. Rev.* **1955**, *99*, 559-565.
- (191) Abel, E. W.; Coston, T. P. J.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Stephenson, D. *J. Magn. Reson.* **1986**, *70*, 34-53.
- (192) Perrin, C. L.; Dwyer, T. J. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935-967.
- (193) Johansson, A.; Pettersson, A.; Davidsson, O. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *608*, 153-163.
- (194) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley: Chichester, 1999.
- (195) Frenking, G. *Nachr. Chem. Techn. Labor.* **1993**, *41*, 596.
- (196) Hampel, F.; Schleyer, P. v. R. *Theoretical Structures of Molecules*; Springer Verlag: Berlin, 1993; Vol. 22.
- (197) Schrödinger, E. *Ann. der Phys.* **1926**, *79*, 361.
- (198) Born, M.; R., O. *Ann. der Phys.* **1927**, *84*, 457.
- (199) Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos.* **1928**, *24*, 89.
- (200) Fock, V. *Z. Phys.* **1930**, *61*, 126.
- (201) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- (202) Binkley, J. S.; Pople, J. A. *Int. J. Quant. Chem.* **1975**, *9*, 229-236.
- (203) Pople, J. A.; Seeger, R.; Krishnan, R. *Int. J. Quant. Chem.* **1977**, *S11*, 149.
- (204) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*; McGraw-Hill, 1989.
- (205) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899-4907.
- (206) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- (207) James, J. P. S. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.
- (208) Hilmersson, G.; Arvidsson, P. I.; Davidsson, O.; Hakansson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8143-8149.
- (209) Weiss, H.; Yakimansky, A. V.; Muller, A. H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8897-8903.
- (210) Arvidsson, P. I.; Hilmersson, G.; Ahlberg, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1883-1887.
- (211) Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag, 1991.
- (212) Seminario, J. M.; Politzer, P. *Modern Density Functional Theory: A Tool For Chemistry*; Elsevier, 1995.
- (213) Bartolotti, L. J.; Flurchick, K. *Reviews in Computational Chemistry*; VCH Publishers: New York, 1996; Vol. VII.
- (214) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864-871.
- (215) Slamet, M.; Sahni, V. *Int. J. Quant. Chem.* **1992**, *44*, 333-345.
- (216) Langreth, D. C.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1980**, *21*, 5469-5493.

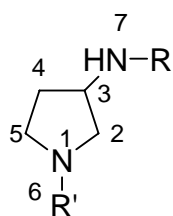
*II. Etude structurale d'agrégats mixtes
amidures de lithium / méthyllithium
par double marquage isotopique*

II. Etude structurale d'agrégats mixtes amidures de lithium / méthyllithium par double marquage isotopique

Nous avons étudié différentes amines chirales dérivées des 3-aminopyrrolidines (**3-AP5**). L'analyse de ces entités fait l'objet d'une collaboration pluridisciplinaire entre le laboratoire des Fonctions Azotées & Oxygénées Complexes de l'IRCOF (Rouen), en ce qui concerne la synthèse, le Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), pour l'aspect théorique, et notre laboratoire en charge de l'analyse par Résonance Magnétique Nucléaire. Dans la suite de cet exposé, nous présenterons différents aspects de ces composés en nous appuyant sur des données provenant de l'ensemble de ces trois disciplines.

II.1. Résultats antérieurs

Depuis 1987, le laboratoire des Fonctions Azotées & Oxygénées Complexes s'intéresse au développement de nouvelles diamines basées sur le squelette de la 3-aminopyrrolidine (**3-AP5**) (Schéma 25), et susceptibles d'intervenir en tant que ligands chiraux sur le cours stéréochimique de diverses réactions telles que l'alkylation énantiosélective d'aldéhydes²¹⁷ ou la protonation énantiosélective²¹⁸.



3-AP5

Schéma 25

Les amidures de lithium dérivés de **3-AP5** ont ainsi montré leur efficacité vis-à-vis d'alkyllithiens dans des réactions d'alkylation nucléophiles énantiosélectives d'aldéhydes aromatiques permettant d'obtenir des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 80%²¹⁹.

Plusieurs études ont été réalisées avec des diamines portant des substituants plus ou moins volumineux sur les deux azotes N¹ et N⁷ (Schémas 26 et 27, Tableau 3)^{217,220}. Notons que ces inducteurs portent un (centre C³) ou deux (centres C³ et C⁸) centres stéréogènes.

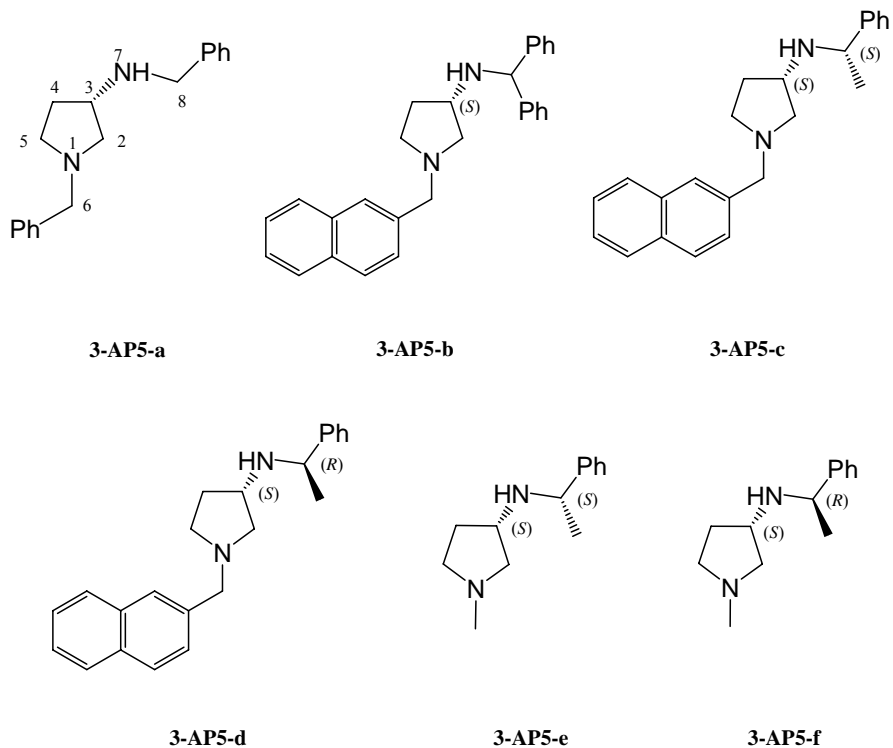


Schéma 26

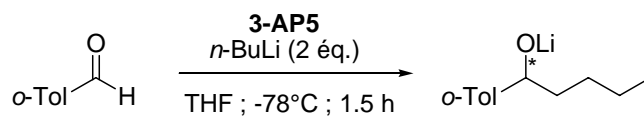


Schéma 27

3-AP5	Rdt (%)	e.e. (%)
a (3 <i>S</i>)	57	49 (<i>R</i>)
b (3 <i>S</i>)	77	73 (<i>R</i>)
c (3 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)	91	51 (<i>S</i>)
d (3 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)	95	77 (<i>R</i>)
e (3 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)	66	74 (<i>S</i>)
f (3 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)	45	80 (<i>R</i>)

Tableau 3

Les résultats de cette étude montrent une faible influence de la taille du groupement porté par l'azote intra cyclique. Par contre, il ressort qu'un fort encombrement stérique est nécessaire au niveau de la chaîne aminée latérale pour espérer observer des e.e. satisfaisants. De plus, lorsqu'un deuxième centre stéréogène est présent sur la chaîne aminée latérale, le sens de l'induction est dirigé par celui-ci.

II.2. Analyses structurales par RMN

Afin de mieux comprendre l'origine des énantiosélectivités observées, un travail d'analyses structurales des intermédiaires en solution a été entrepris par RMN multinoyaux (^1H , ^{13}C , ^6Li) par le groupe du P^f. Davoust. Ces efforts ont permis de décrire des complexes non-covalents (**3-AP5a'-f'**) se formant entre amidure et alkyllithium (méthyl- et butyllithium) dans le THF-*d*₈ à basse température (-78°C)^{219,221} (Schéma 28). Les espèces observées sont rendues hautement asymétriques par le pliage important du cycle pyrrolidinique dû à la chélation du cation lithium Li¹ avec l'azote endocyclique N¹. Le choix pour une topologie *endo* ou *exo* des complexes ne dépend pas de la nature de l'alkyllithium mais de la configuration relative du centre asymétrique porté par la chaîne latérale, lorsqu'il y en a un.

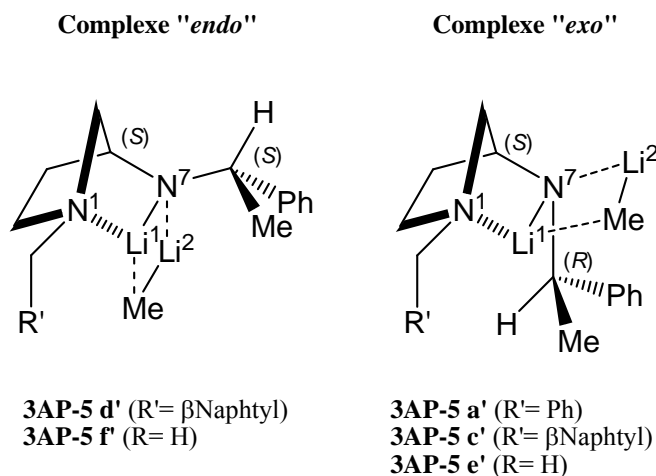


Schéma 28

Bien que l'on ne connaisse pas encore le mode d'approche de l'aldéhyde sur ces structures, on peut penser qu'elles sont responsables des inductions asymétriques observées puisque très majoritaires dans la solution au moment de la réaction. Le principe de Curtin-Hammet interdit cependant de tirer une conclusion définitive à ce sujet.

Afin d'affiner la connaissance du rôle joué par les différents substituants sur le mécanisme d'induction, nous avons étudié deux structures dérivées de 3-aminopyrrolidine avec une substitution par un groupe CH_2 -Naphtyle (α ou β) sur l'azote intra cyclique. Les résultats obtenus par le groupe de synthèse montrent une différence significative des excès énantiomériques mesurés sur les alcools issus de la condensation du Schéma 29 en présence des amines **3-AP5g** ou **3-AP5h**²²⁰ (Schéma 29, Tableau 4).

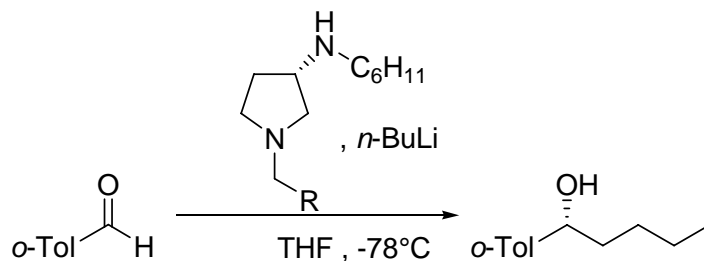


Schéma 29

Ligand	R	Rdt (%)	ee (%)
3-AP5g	β -naphthyle	67	76 (R)
3-AP5h	α -naphthyle	65	50 (R)

Tableau 4

Nous avons eu recours, pour cette étude, à des amines dont l'azote pyrrolidinique N¹ est marqué (¹⁵N : **3-AP5x** et **3-AP5y**). La synthèse des deux molécules énantiomériquement pures a été réalisée dans le laboratoire des Fonctions Azotées & Oxygénées Complexes par le D^r Jean-Yves Valnot²¹⁹, qui les a mis à notre disposition et que nous remercions ici. L'utilisation de ces deux amines marquées ¹⁵N devrait nous permettre de confirmer sur ces espèces le pliage du cycle pyrrolidinique déjà observé²¹⁹ pour l'ensemble des amidures dérivés des **3-AP5**. Par ailleurs, une interaction de type π -cation pouvant être envisagée (Schéma 30), il était important de porter plus particulièrement attention à l'effet de la géométrie de « l'écran » aromatique sur la topologie de l'agrégat.

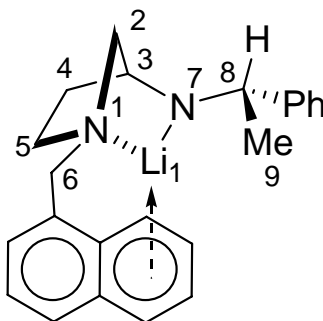


Schéma 30

II.3. Etude structurale par RMN multinoyaux de l'agrégat mixte de l'amidure {⁶Liⁱ} de la {¹⁵N} 3-AP5x (R = CH₂- α -Naphthyle)

La caractérisation de l'amine [¹⁵N]3-AP5x et de ces dérivés (amidure et complexe) porteuse d'un résidu α -naphthyle (Schéma 31) a d'abord été considérée. Cette amine, marquée à l'azote ¹⁵N en position N¹, possède deux centres stéréogènes de configuration (S) sur les carbonnes C³ et C⁸.

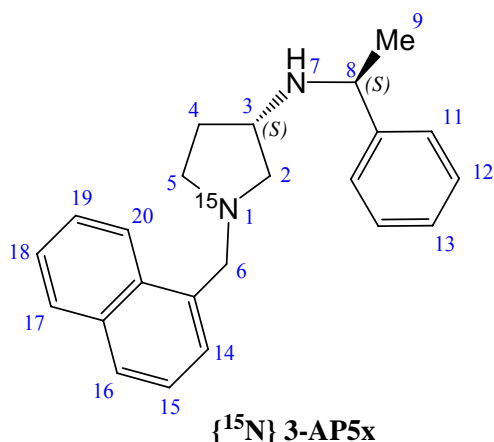


Schéma 31

II.3.1. Synthèse des alkyllithiens marqués au lithium 6

Les alkyllithiens enrichis au lithium ⁶Li (99%) utilisés au cours des expériences décrites dans ce mémoire sont synthétisés à partir de lithium métal et

- de chlorure de méthyle (chlorométhane) dans l'éther pour le méthyllithium²²²
- de *n*-bromobutane dans le pentane pour le *n*-butyllithium²²³.

Dans le cas particulier de ce chapitre, l'utilisation de *n*-butyllithium pour la formation de l'amidure de lithium et du complexe entraîne une superposition sur le spectre RMN ¹H des signaux caractéristiques de l'alkyllithien avec ceux de l'amine²²¹. En particulier, l'isochronie des massifs dus au groupement *n*-butyle et du doublet du méthyle Me⁹ rendent quasi-impossible la détermination de l'orientation de la chaîne latérale. Nous avons donc préféré travailler avec du méthyllithium enrichi en ⁶Li (99%), caractérisé sur le spectre RMN ¹H par un singulet vers -2,00 ppm. Les résultats de synthèse obtenus précédemment montrent que cet alkyllithien s'additionne sur l'aldéhyde avec une énantiosélectivité comparable à celle obtenue avec du *n*-butyllithium²²⁰.

II.3.2. Etude préliminaire

Afin d'attribuer les signaux ¹H, ¹³C et ¹⁵N caractéristiques de l'amine **{¹⁵N}3-AP5x**, nous avons enregistré une série de spectres à une et deux dimensions sur une solution d'amine de

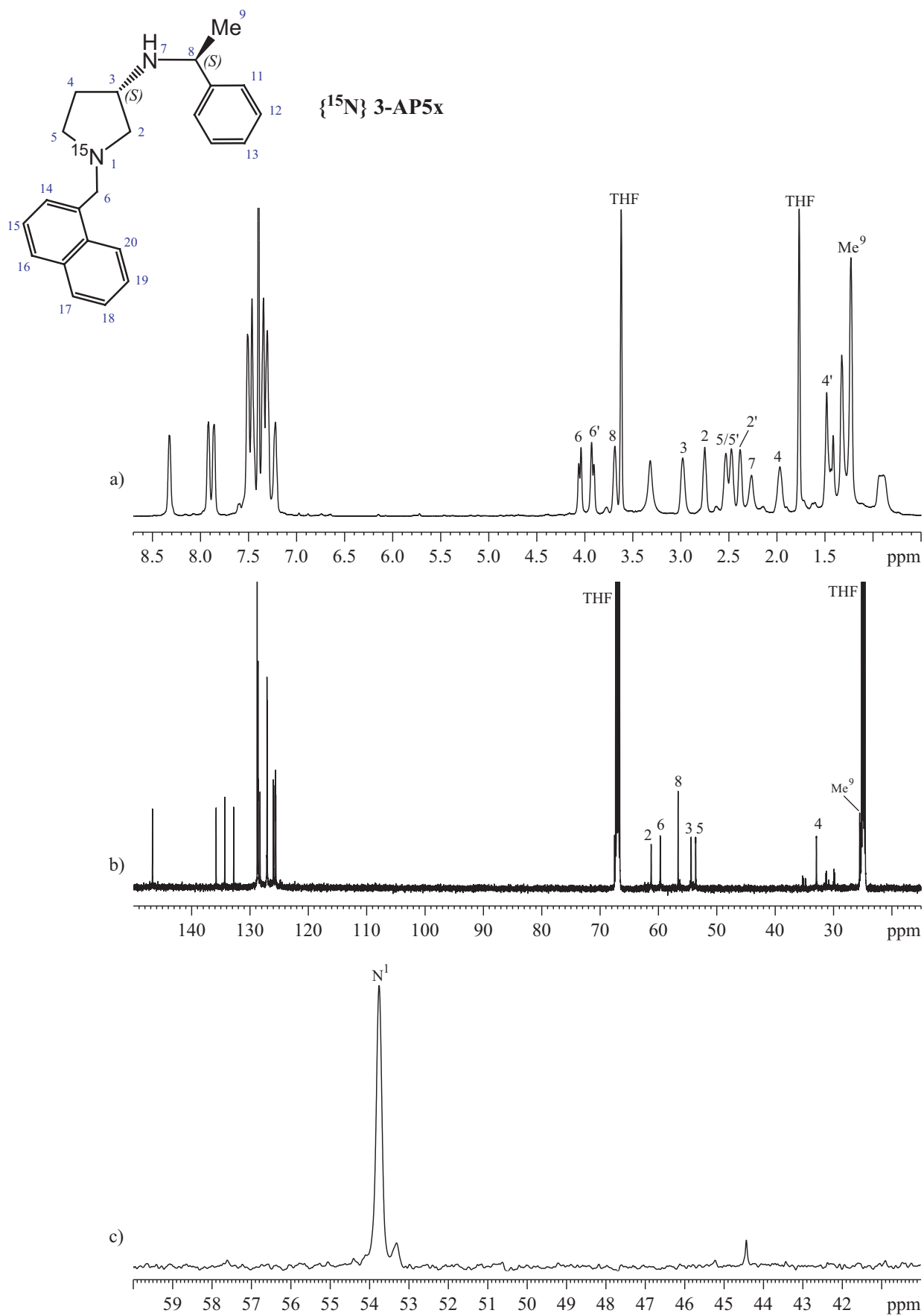


Figure 1. Spectres RMN à une dimension de l'amine $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x dans le THF- d_8 à T = 195K
 a) Spectre 1D ^1H , b) Spectre 1D ^{13}C avec découplage ^1H , c) Spectre 1D ^{15}N .

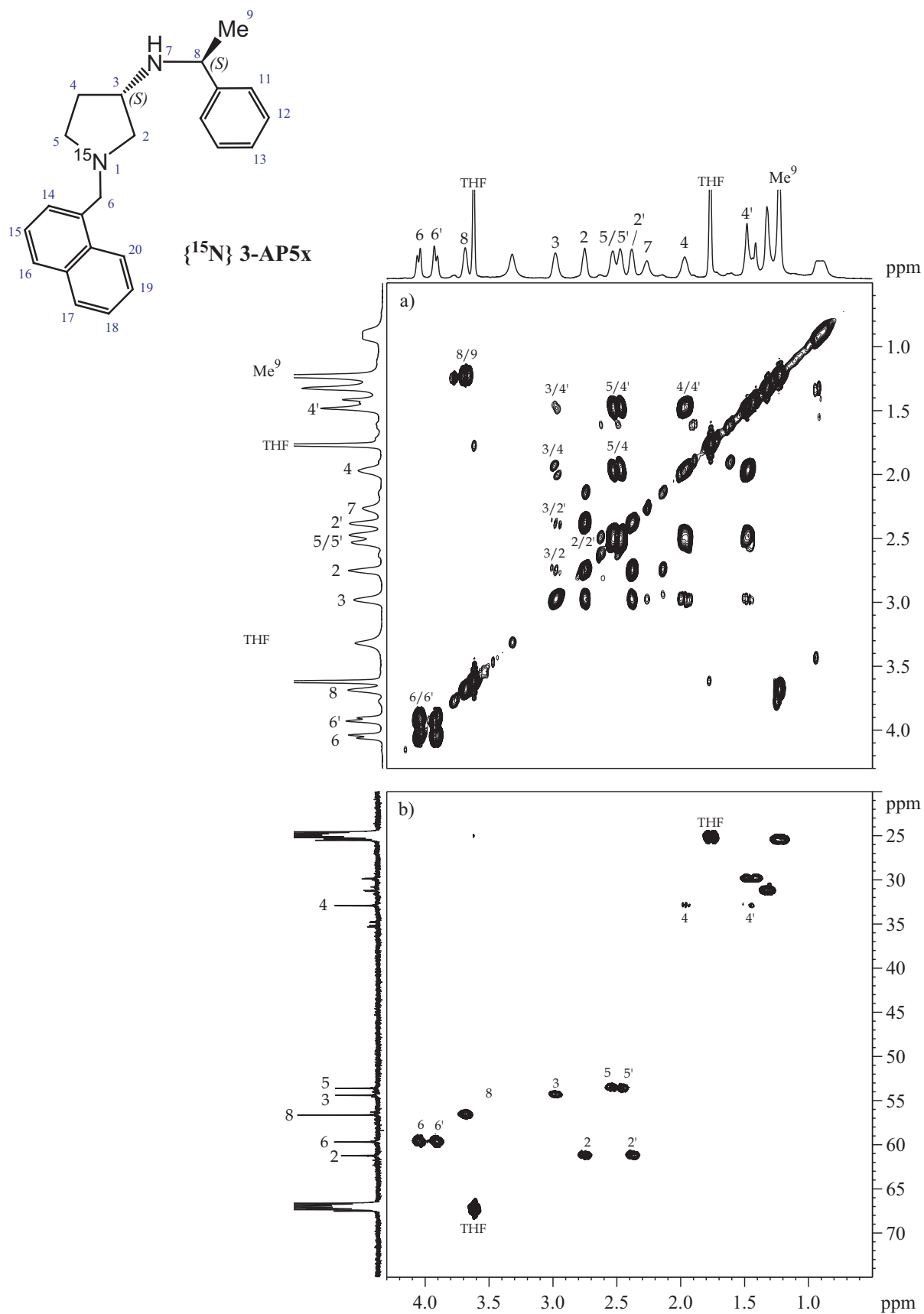


Figure 2. Agrandissements des cartes RMN 2D de l'amine $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x dans du THF- d_8 à $T = 195\text{K}$
 a) Expérience COSY ^1H , ^1H , b) Expérience HSQC ^1H , ^{13}C .

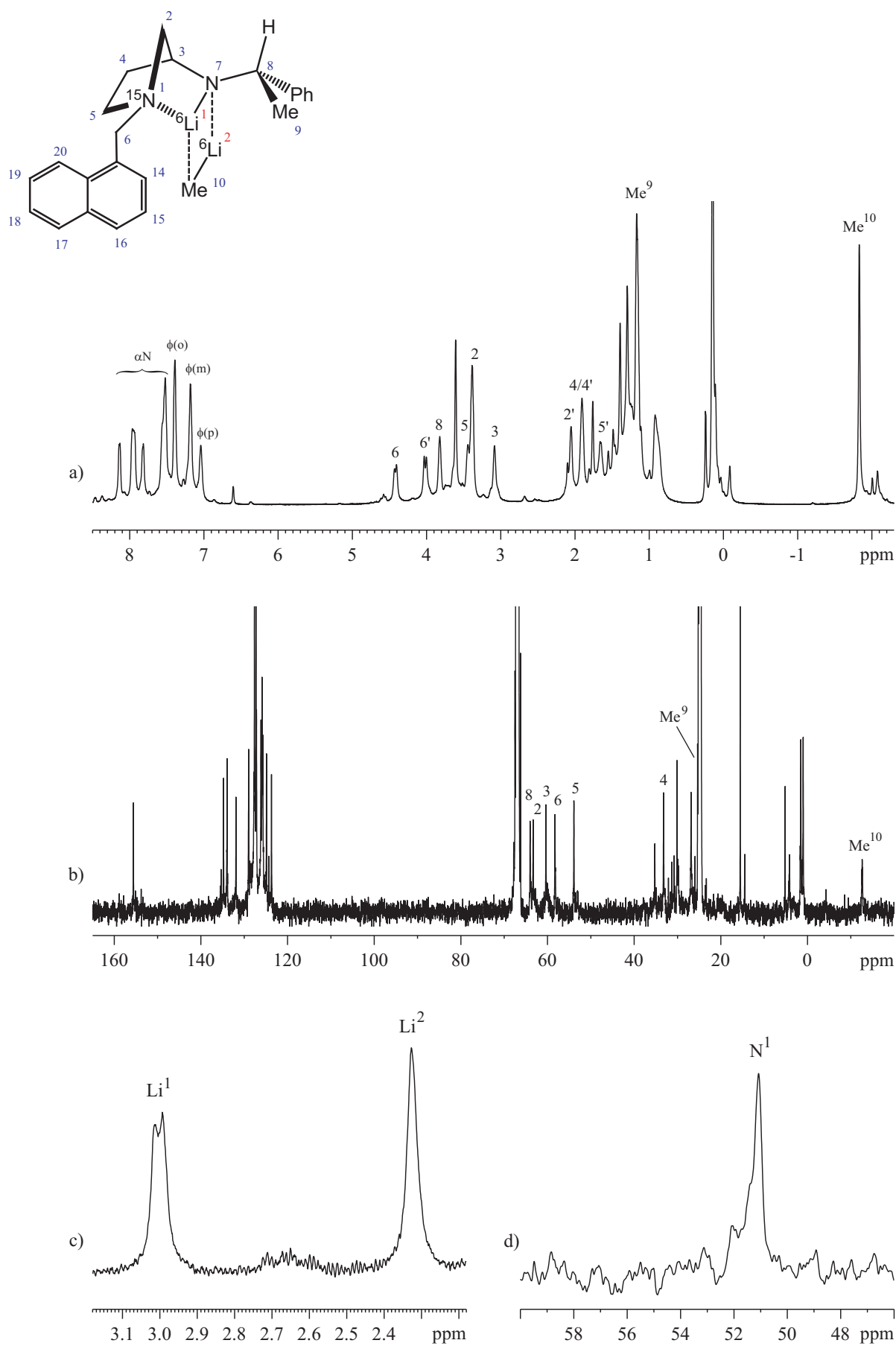


Figure 3. Spectres RMN à une dimension du complexe mixte $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x}/\text{Me}^6\text{Li}$ dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$
 a) Spectre 1D ^1H , b) Spectre 1D ^{13}C avec découplage ^1H , c) Spectre 1D ^6Li , d) Spectre 1D ^{15}N .

concentration environ 0,31 M dans du THF- d_8 distillé sur sodium et benzophénone. L'échantillon est conservé sous atmosphère d'argon préalablement séché sur *n*-butyllithium.

L'attribution des signaux ^1H , ^{13}C et ^{15}N est représentée sur les spectres correspondants (Figure 1), ainsi que sur les cartes bidimensionnelles COSY ^1H , ^1H et HMQC ^1H , ^{13}C (Figure 2).

II.3.3. Etude structurale du complexe mixte amidure de lithium / méthyllithium

L'obtention d'un amidure clairement caractérisable étant souvent délicate du point de vue expérimental, nous avons décidé de former directement le complexe 1:1 attendu entre l'amidure dérivé de la $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x et le Me^6Li . De plus, les travaux réalisés dans notre groupe ont montré que la structure tridimensionnelle adoptée par l'amidure est généralement conservée lors de la complexation avec le méthyllithium²¹⁹.

Une solution de complexe mixte d'amidure de lithium $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x / méthyllithium est préparée directement dans le tube RMN par addition rapide de 2,1 équivalents de méthyllithium sur une solution d'amine à 195 K (-78°C) de concentration environ 0,16 M dans le THF- d_8 (Schéma 32). Une série d'expériences RMN mono- et bidimensionnelles est ensuite réalisée à la même température ce qui nous permet de conserver un agrégat stable sur toute la durée de l'analyse et d'améliorer considérablement la résolution des signaux RMN.

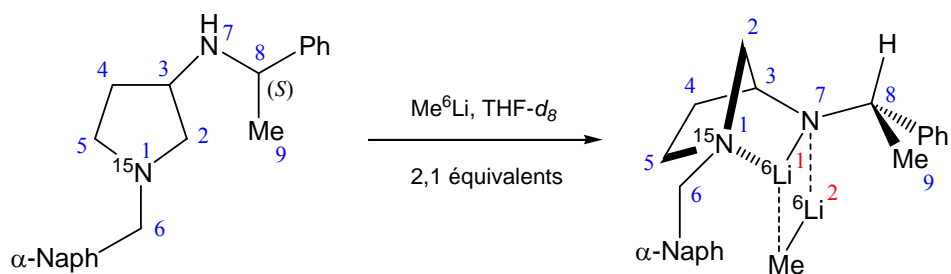


Schéma 32

Les spectres 1D ^1H , ^{13}C , ^{15}N et ^6Li du complexe sont simples et démontrent la présence d'une espèce majoritaire dans les conditions de l'étude (Figure 3). L'attribution complète des

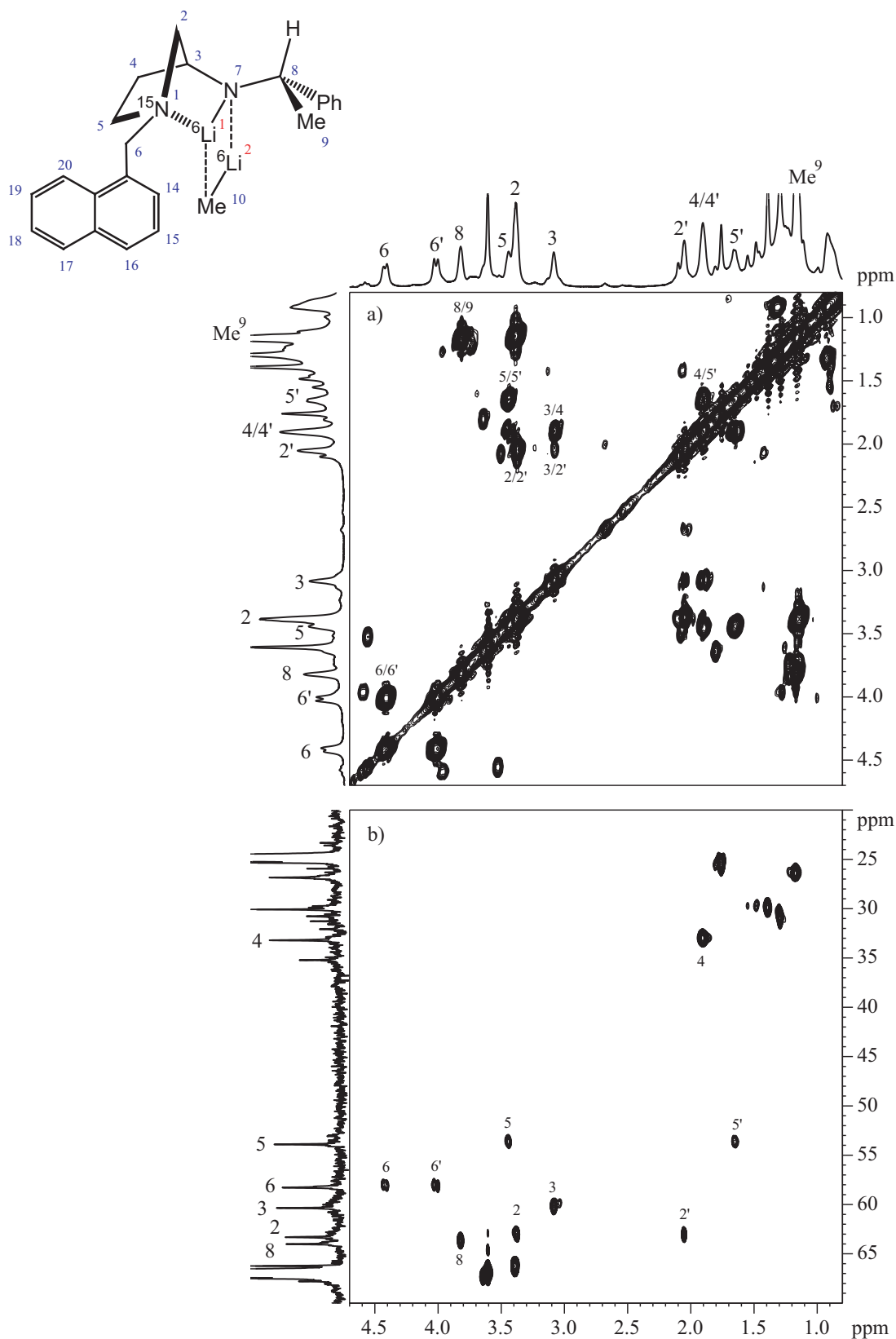


Figure 4. Agrandissements des cartes RMN 2D du complexe mixte $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x} / \text{Me}^6\text{Li}$ dans du THF- d_8 à T = 195K a) Expérience COSY ^1H , ^1H , b) Expérience HSQC ^1H , ^{13}C .

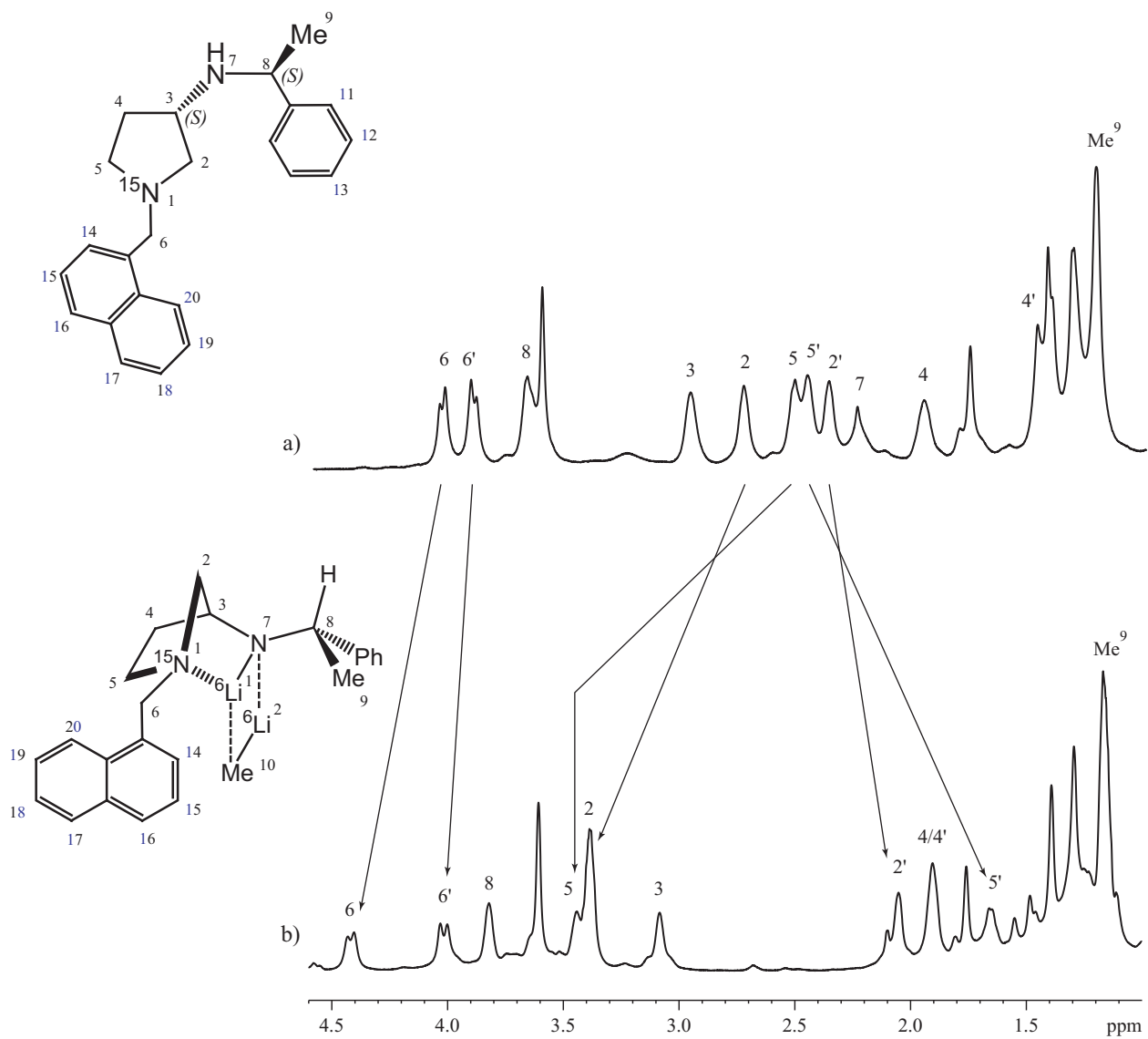


Figure 5. Agrandissements des spectres RMN 1D ^1H réalisés dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$
 a) Spectre de l'amine $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x}$, b) Spectre du complexe mixte $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x}$ / métyllithium.

signaux ^1H et ^{13}C est effectuée à l'aide des expériences à deux dimensions COSY ^1H , ^1H et HMQC ^1H , ^{13}C à $T = 195\text{ K}$ (Figure 4). Les indications sur la structure tridimensionnelle sont déduites des expériences NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^1H , ^6Li .

Sur les spectres RMN 1D ^1H , ^{13}C nous observons l'apparition respectivement d'un singulet à $\delta = -1,75\text{ ppm}$ et d'un quintuplet ($^1J(^{13}\text{C}, ^6\text{Li}) = 8,05\text{ Hz}$) centré à $\delta = -12,61\text{ ppm}$, caractéristiques du méthyllithium complexé à l'amidure. De plus, la présence de deux signaux sur le spectre 1D ^6Li intégrant dans un rapport 1:1 à $\delta = 2,35\text{ ppm}$ et $\delta = 3,01\text{ ppm}$ confirme la formation d'un agrégat mixte amidure / méthyllithium. La valeur de la constante de couplage $^1J(^{13}\text{C}, ^6\text{Li})$ déterminée sur le spectre RMN 1D ^{13}C suggère que ce carbone est directement couplé scalairement à deux noyaux ^6Li ²²⁴.

Lors du passage de l'amine au complexe, le spectre 1D ^1H montre un éclatement des déplacements chimiques des signaux pour les protons 2, 5 et 6 dans des directions opposées (Figure 5). Ce phénomène a été précédemment attribué aux profonds changements structuraux résultants de la formation du squelette azanorbonylé par la chélation intramoléculaire du lithium Li^1 par l'azote pyrrolidinique N^1 . Cette structuration est à l'origine de la diastéréotopie des paires de protons 2 et 5. La diastéréotopie des protons H^6 et $\text{H}^{6'}$ indique un ralentissement de la libre rotation autour de la liaison $\text{N}^1\text{-C}^6$. Le pliage est confirmé par la présence d'un doublet avec une faible constante de couplage $^1J\{^{15}\text{N-}^6\text{Li}\}$ (1,43 Hz) sur le spectre 1D ^6Li (Schéma 33). Ce doublet est dû au couplage entre le lithium Li^1 et l'azote intracyclique. De telles valeurs de constante de couplage sont indicatives d'une liaison de coordination entre les noyaux ^{15}N et ^6Li ²²⁵⁻²²⁸.

Le second signal présent sur le spectre 1D ^6Li à $\delta = 2,4\text{ ppm}$ est un singulet et correspond au noyau lithium Li^2 du complexe. Ces indications sont précieuses dans l'étude de la structure tridimensionnelle de l'agrégat.

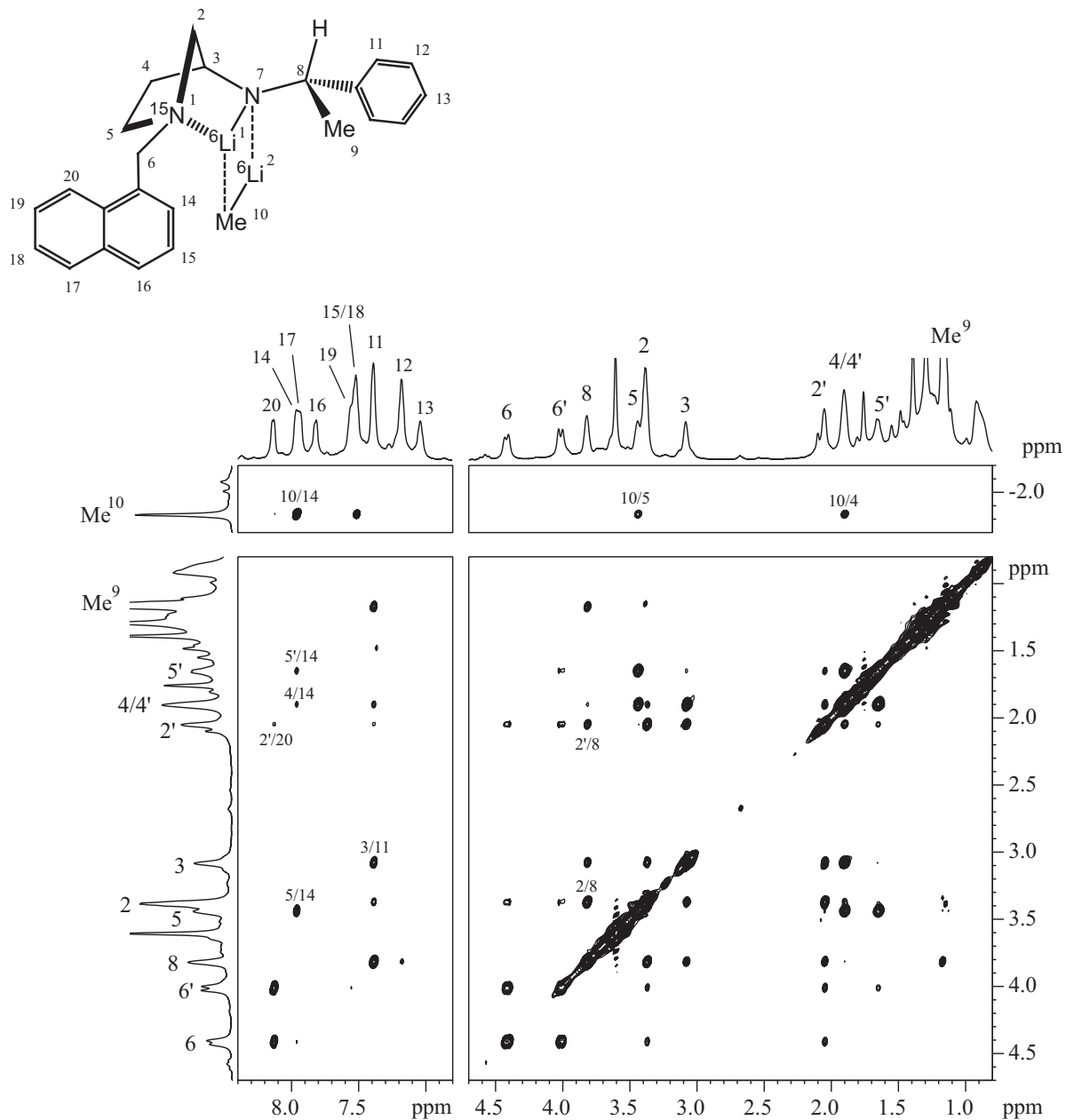


Figure 6. Agrandissements de la carte RMN 2D NOESY ¹H, ¹H du complexe mixte {¹⁵N}3-AP5x / MeLi dans du THF-*d*₈ à T = 195K, τ_m = 800ms.

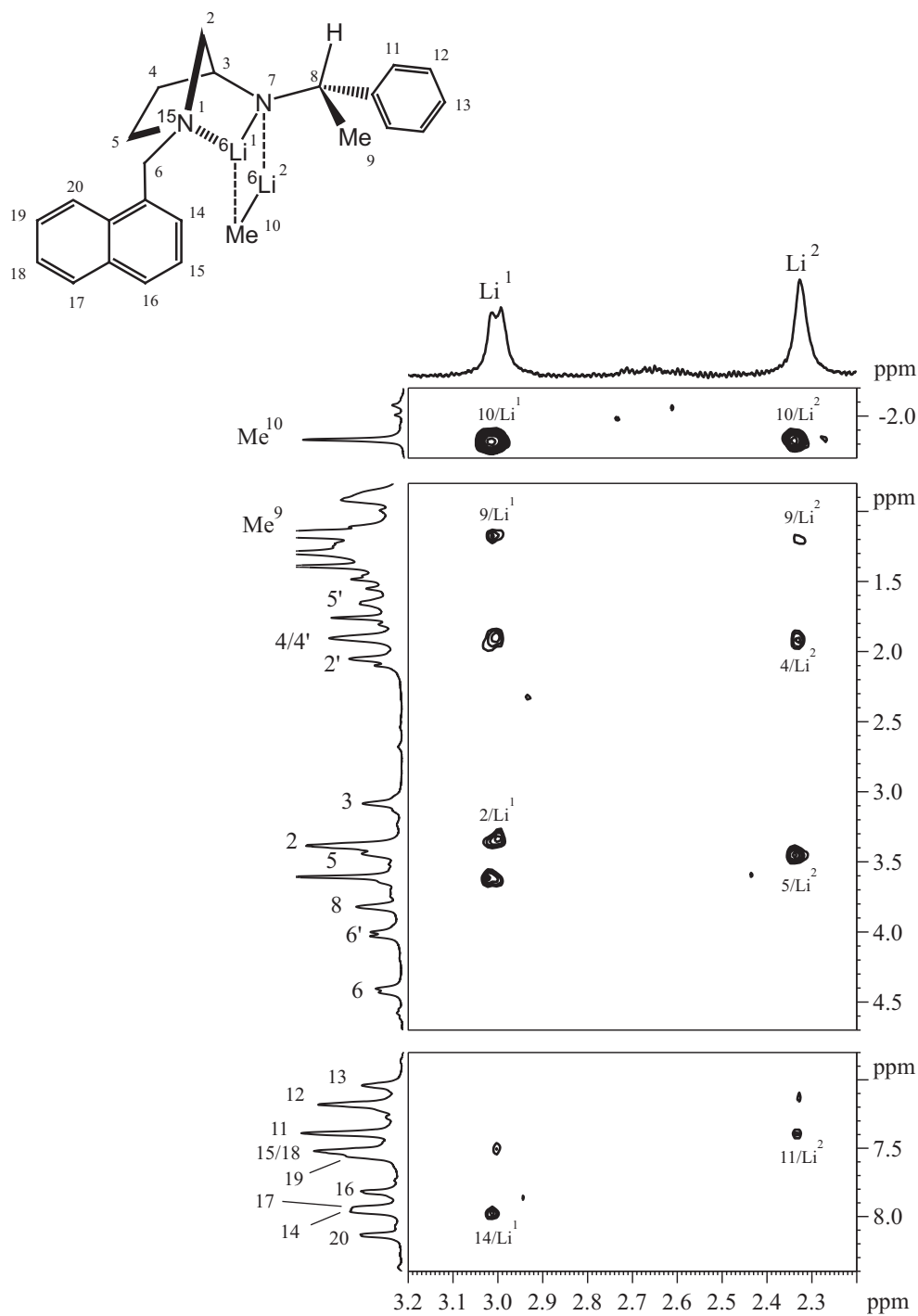


Figure 7. Agrandissements de la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H du complexe $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x} / \text{MeLi}$ dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$, $\tau_m = 2\text{s}$.

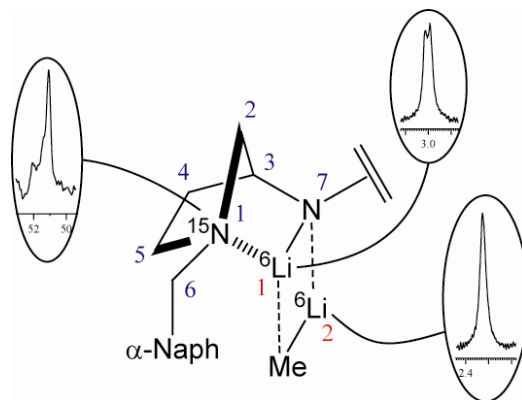


Schéma 33

La structure tridimensionnelle du complexe est établie à partir des indications obtenues sur les cartes de corrélation dipolaire 2D NOESY ^1H , ^1H (Figures 6) et HOESY ^1H , ^6Li (Figure 7). Sur la carte HOESY ^1H , ^6Li , la présence de corrélations entre le lithium Li^1 et le proton H^{14} du noyau naphthyle ainsi qu'un proton porté par le carbone C^2 confirme l'existence d'une structure pontée (Schéma 34).

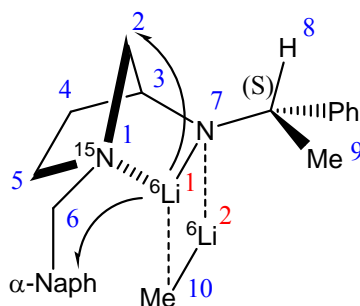


Schéma 34

L'orientation du méthyllithium est déterminée à l'aide des cartes 2D NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^1H , ^6Li . L'observation de corrélations intenses entre les protons H^4 et H^5 et le groupe Me^{10} (sur la carte NOESY ^1H , ^1H) et le lithium Li^2 (sur le spectre HOESY ^1H , ^6Li) suggère une complexation du méthyllithium du côté de la face concave de la structure pontée, formant ainsi un complexe de type *endo* (Schéma 35).

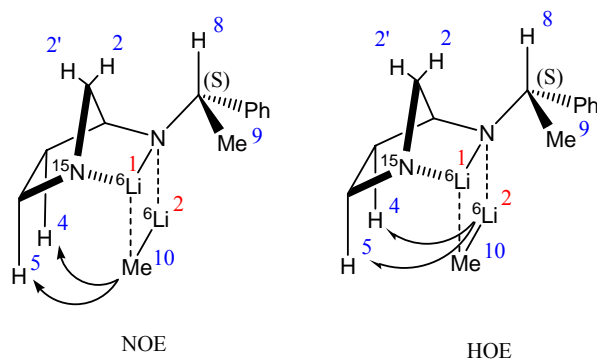


Schéma 35

Des indications déterminantes sur la position des substituants du carbone C⁸ sont obtenues grâce à :

- la présence sur la carte NOESY ¹H, ¹H de corrélations dipolaires entre le proton H⁸ et les protons H²/H^{2'}
- la présence sur la carte HOESY ¹H, ⁶Li de corrélations entre les cations lithium Li¹ et Li² et les protons du groupe méthyle Me⁹ ainsi qu'entre le lithium Li² et les protons H¹¹ du groupement phényle

Le proton H⁸ semble donc orienté vers le carbone pontant comme présenté sur le Schéma 36. De même, le méthyle Me⁹ adopterait une orientation vers le cœur N-Li¹C-Li² alors que le noyau phényle pointerait vers l'extérieur de la structure. La configuration absolue (*S*) du centre asymétrique en position C⁸ est compatible avec ces observations expérimentales.

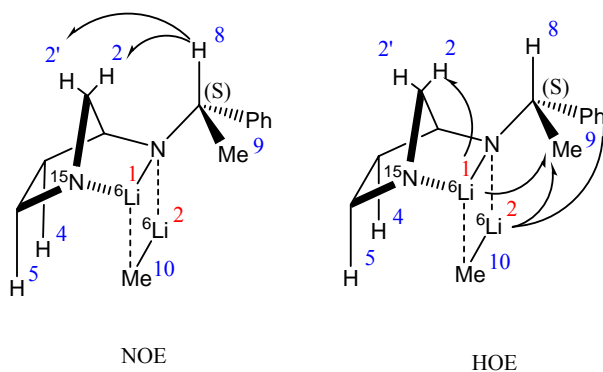


Schéma 36

L'observation sur la carte NOESY ¹H, ¹H de corrélations entre le proton H¹⁴ et les protons H⁴, H⁵ et Me¹⁰ ainsi que les taches de corrélations dipolaires sur la carte HOESY entre le

lithium Li^1 et ce même proton H^{14} indiquent que le groupe α -naphtyle auquel appartient H^{14} se situe vers la face concave de la structure pontée (Schéma 37). Par ailleurs, la corrélation dipolaire entre le proton H^{20} et un proton porté par le carbone pontant C^2 semble indiquer que le cycle naphtyle se positionne dans un plan grossièrement parallèle au cœur $\text{Li}^1\text{-N}^7\text{-Li}^2\text{-C}$, tout en restant à l'extérieur de la structure.

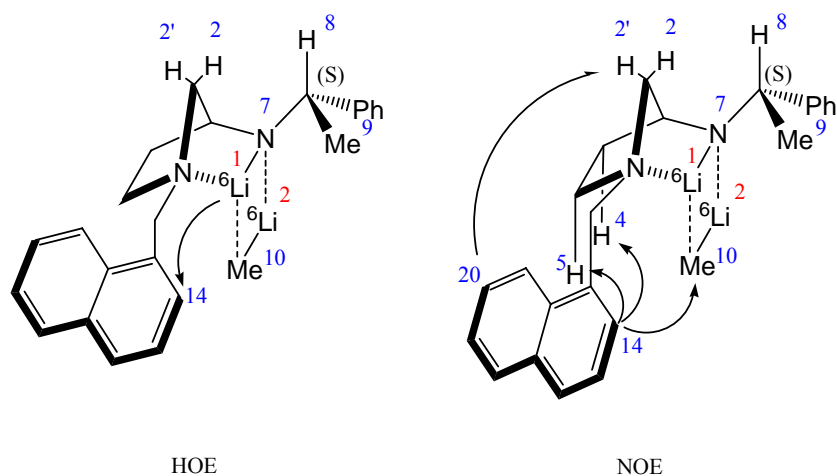


Schéma 37

II.4. Etude structurale par RMN multinucléaires de l'agrégat mixte de l'amidure $\{\text{}^6\text{Li}\}$ de la $\{\text{}^{15}\text{N}\}$ 3-AP5y ($\text{R} = \text{CH}_2\text{-}\beta\text{-Naphtyle}$)

Pour cette étude, nous avons disposé de l'amine dérivée de la 3-aminopyrrolidine $\{\text{}^{15}\text{N}\}$ 3-AP5y dont l'azote pyrrolidinique a été enrichi en azote ^{15}N (Schéma 38). Cette amine possède deux centres stéréogènes (3S, 8S).

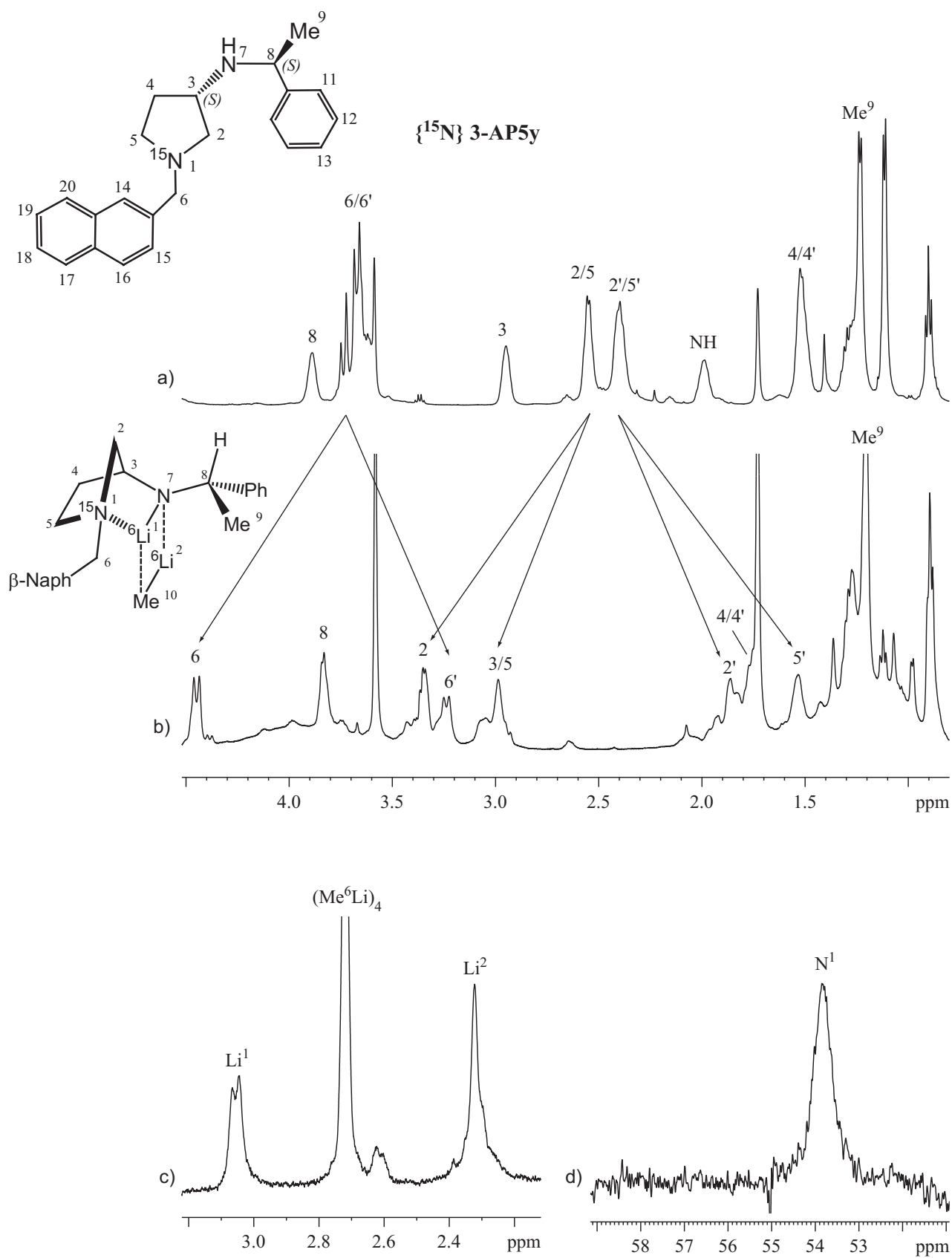


Figure 8. Agrandissements des spectres RMN réalisés dans le THF- d_8 à T=195K.

- a) spectre RMN 1D ^1H de l'amine $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5y}$, b) spectre RMN 1D ^1H , c) spectre RMN 1D ^6Li ,
 d) spectre RMN 1D ^{15}N du complexe $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5y} / \text{méthyllithium}$

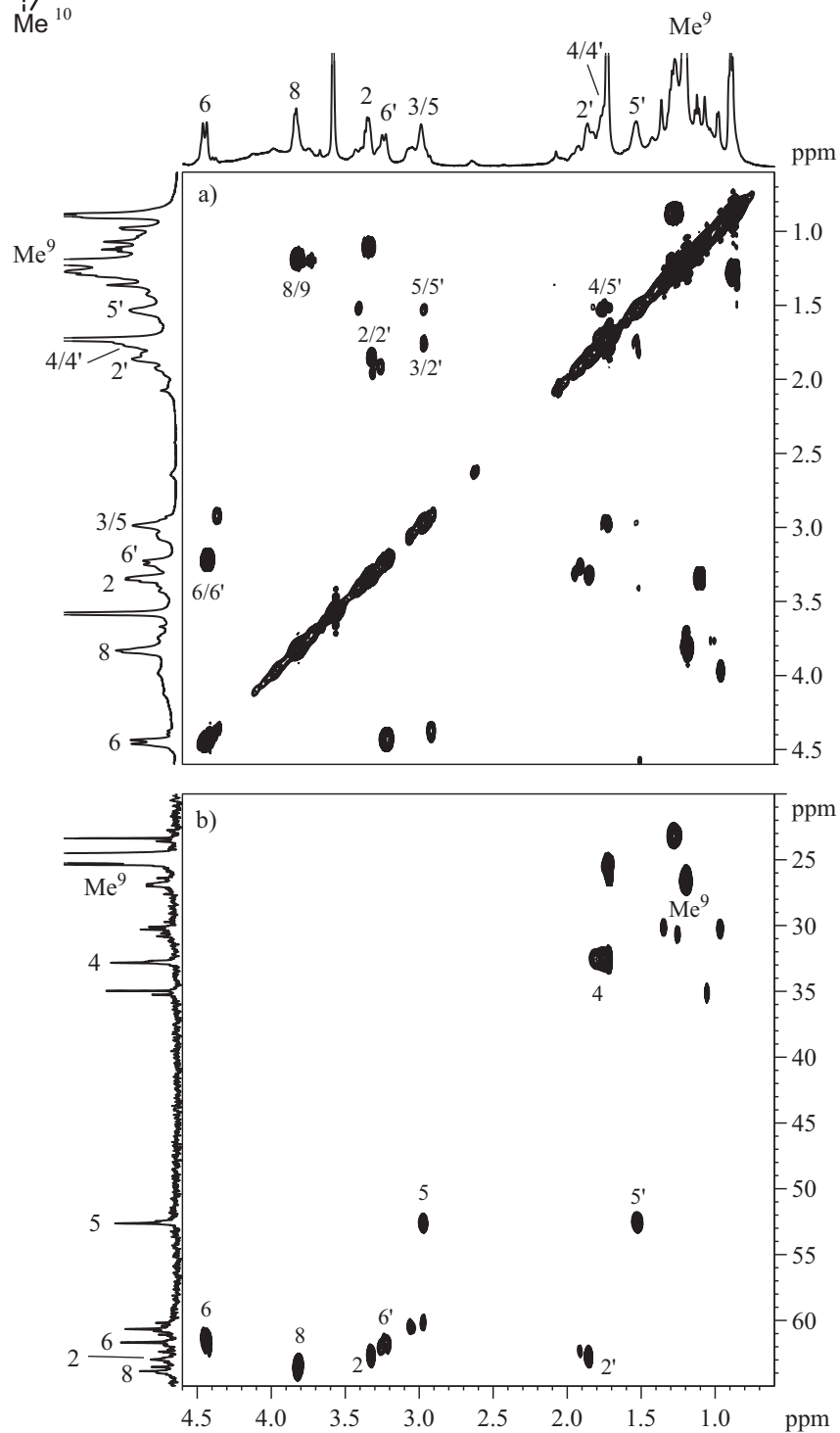
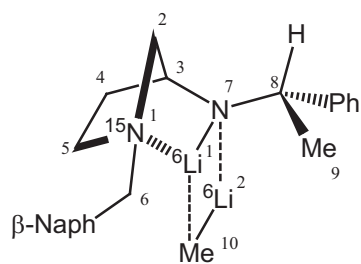


Figure 9. Agrandissements des cartes RMN 2D du complexe $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5y} / \text{MeLi}$ dans du $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$ a) Expérience COSY ^1H , ^1H , b) Expérience HSQC ^1H , ^{13}C .

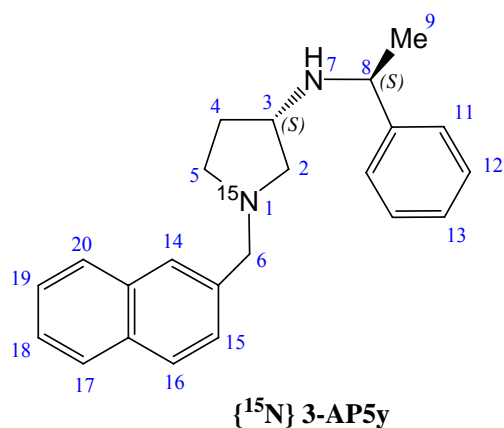


Schéma 38

II.4.1. Préparation de l'échantillon

Comme dans le cas précédent, nous avons décidé de n'étudier que l'agrégat susceptible de se former entre l'amidure de cette amine, $\{^{15}\text{N}\}\mathbf{3-AP5y}$, et le méthyllithium, considérant que la structure tridimensionnelle adoptée par l'amidure de lithium est conservée lors de la complexation avec l'alkyllithien.

La solution de complexe $\{^{15}\text{N}\}\mathbf{3-AP5y} / \text{Me}^6\text{Li}$ dans le THF- d_8 a été préparée directement dans le tube RMN selon un protocole similaire à celui décrit précédemment. La caractérisation de l'agrégat formé a été réalisée à partir des spectres RMN mono- et bidimensionnels enregistrés à basse température ($T = 195 \text{ K}$) sur une solution d'amine, $\{^{15}\text{N}\}\mathbf{3-AP5y}$, de concentration 0,21 M dans du THF- d_8 maintenue sous atmosphère d'argon préalablement séché sur *n*-butyllithium.

II.4.2. Etude structurale du complexe mixte amidure de lithium / méthyllithium

Les spectres RMN 1D ^1H , 1D ^6Li et 1D ^{15}N (Figure 8) sont simples et montrent là encore la présence d'une espèce majoritaire dans les conditions de l'étude. L'attribution complète des signaux est réalisée à l'aide des cartes RMN 2D COSY ^1H , ^1H et HSQC ^1H , ^{13}C (Figure 9) et la structure tridimensionnelle est déduite des observations sur la carte de corrélations dipolaires NOESY ^1H , ^1H .

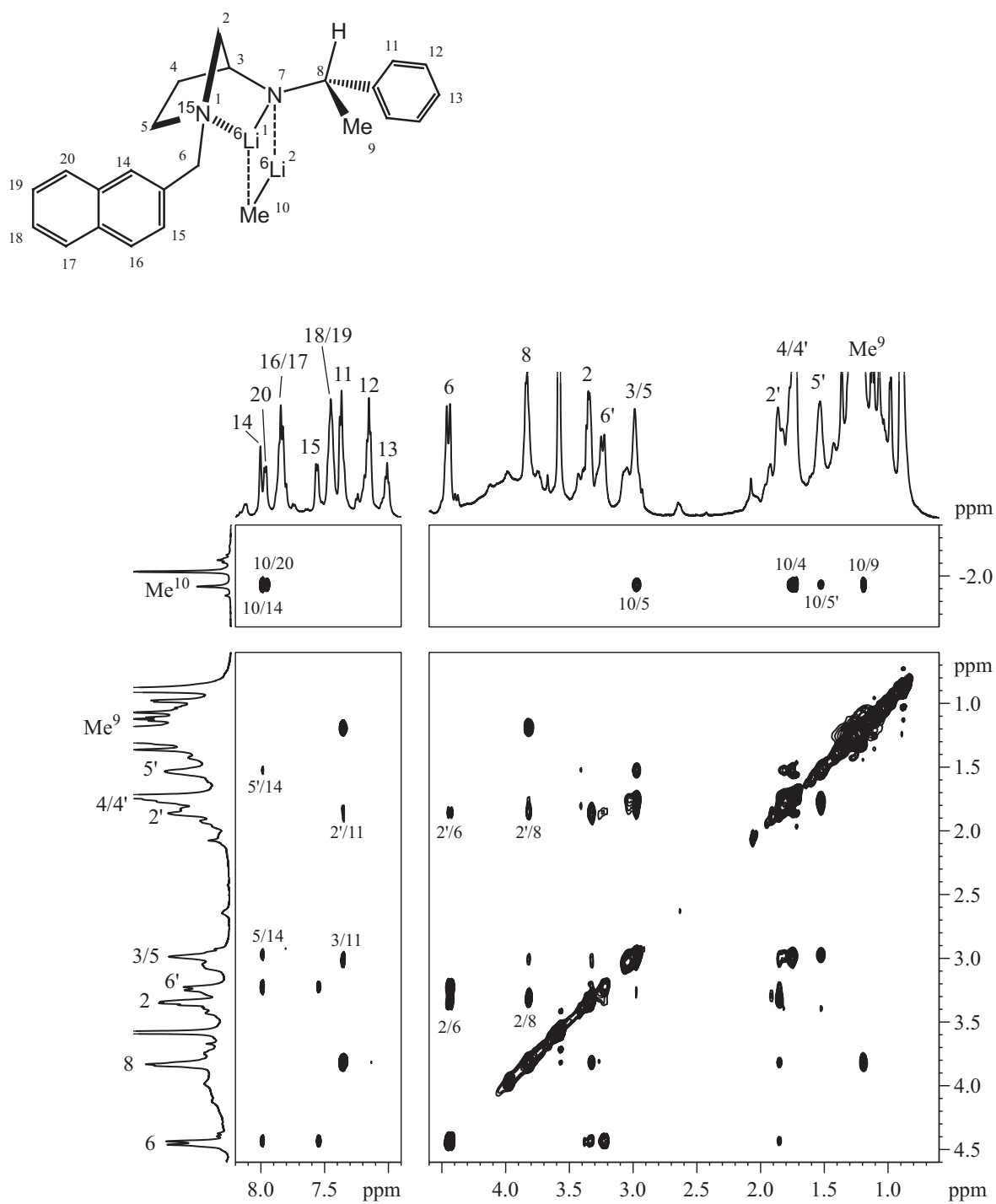


Figure 10. Agrandissements de la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H du complexe mixte $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5y} / \text{MeLi}$ dans du $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$, $\tau_m = 750\text{ms}$.

La formation d'un agrégat mixte entre l'amidure de lithium dérivé de l'amine $\{^{15}\text{N}\}\mathbf{3-AP5y}$ et le méthyllithium est confirmée par :

- l'apparition des signaux caractéristiques du groupement méthyle du méthyllithium complexé à $\delta = -1,93$ ppm (^1H), $\delta = -12,28$ ppm (^{13}C)
- la multiplicité du signal du carbone à $\delta = -12,28$ ppm, quintuplet avec une constante de couplage $^1J(^{13}\text{C}, ^6\text{Li}) = 8,16$ Hz (valeur suggérant que ce carbone est couplé directement à deux ^6Li)
- l'intégration des signaux lithium à $\delta = 2,32$ ppm et $\delta = 3,02$ ppm dans un rapport 1:1,2

Par ailleurs, nous observons sur le spectre 1D ^1H un éclatement des déplacements chimiques des paires de protons 2, 5 et 6 similaire à celui décrit précédemment et caractéristique du pliage de la structure. La chélation du lithium de l'amidure par l'azote pyrrolidinique est confirmée par l'observation sur le spectre 1D ^6Li d'un doublet avec une faible constante de couplage $^1J\{^{15}\text{N}, ^6\text{Li}\}$ (1,58 Hz) attribué au lithium Li^1 . Le singulet à $\delta = 2,32$ ppm correspond quant à lui au lithium Li^2 du complexe (Schéma 39).

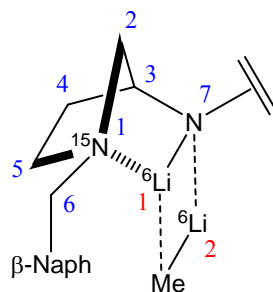
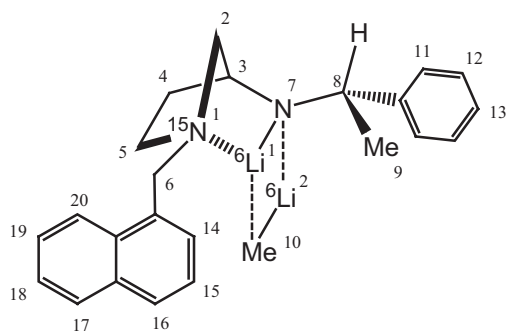


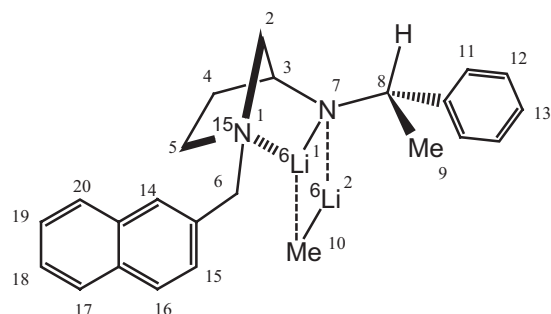
Schéma 39

La structure tridimensionnelle adoptée par l'agrégat mixte formé est déduite des corrélations dipole-dipole observées sur la carte NOESY $^1\text{H}, ^1\text{H}$ (Figure 10). L'observation de corrélations intenses sur la carte NOESY entre les protons du groupe Me^{10} et les protons $\text{H}^4/\text{H}^{4'}$ et $\text{H}^5/\text{H}^{5'}$ suggèrent une complexation du méthyllithium sur la face concave du cycle azanorbonyl formant ainsi un complexe de topologie *endo* comme attendu (Schéma 40, à gauche).

Les corrélations observées sur la carte NOESY $^1\text{H}, ^1\text{H}$ entre le proton H^8 et les protons $\text{H}^2/\text{H}^{2'}$ et H^3 et entre les protons H^{11} et les protons H^3 et $\text{H}^{2'}$ ainsi qu'entre les groupements Me^9 et Me^{10} nous renseignent sur la position des substituants de la chaîne aminée latérale. De la même manière que dans le cas précédent de la $\{^{15}\text{N}\}\mathbf{3-AP5x}$, le proton H^8 semble se placer



$\{^{15}\text{N}\}_3\text{-AP5x}$



$\{^{15}\text{N}\}_3\text{-AP5y}$

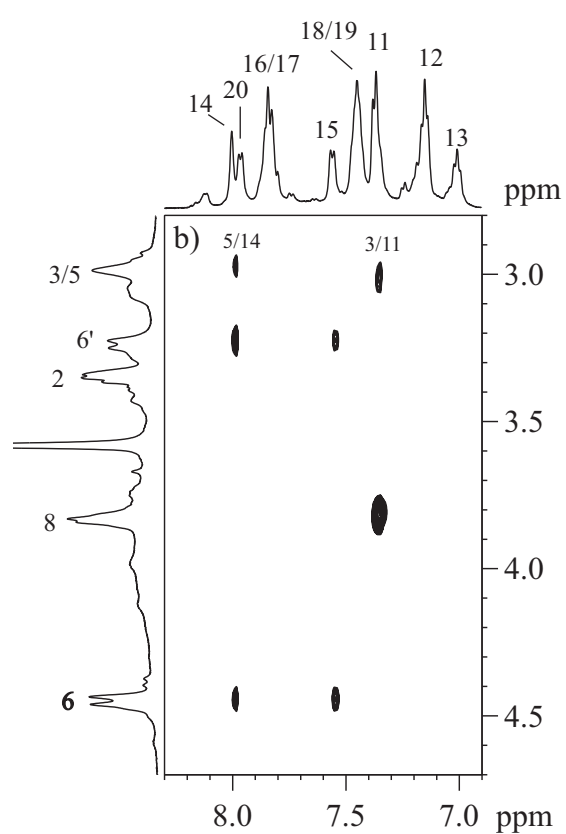
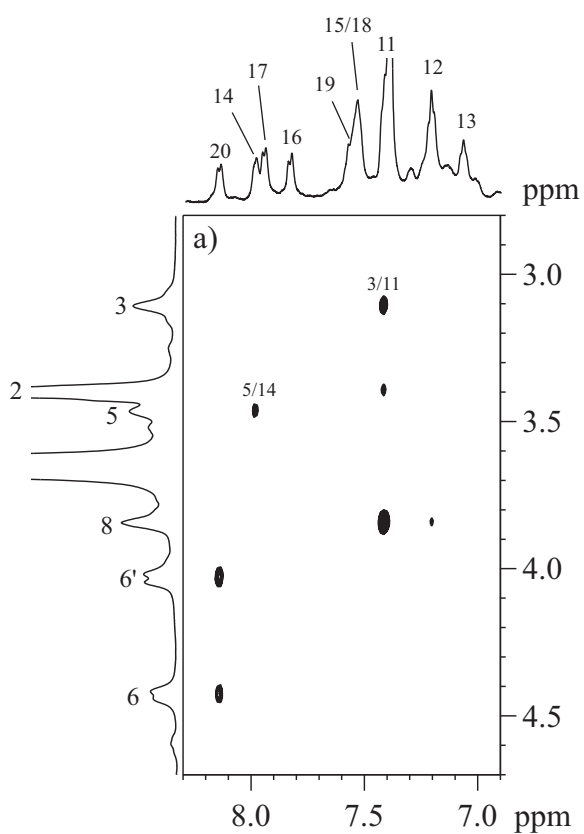


Figure 11. Agrandissements de la zone des protons aromatiques des cartes RMN 2D NOESY ^1H , ^1H des complexes mixtes a) $\{^{15}\text{N}\}_3\text{-AP5x}$ / MeLi ; b) $\{^{15}\text{N}\}_3\text{-AP5y}$ / MeLi dans du THF- d_8 à T = 195K.

face au carbone pontant C², le groupement Me⁹ s'orienterait vers le cœur N-Li¹-C-Li² et le cycle phényle dans la zone la plus dégagée des contraintes stériques, c'est-à-dire vers l'extérieur de la structure (Schéma 40, à droite).

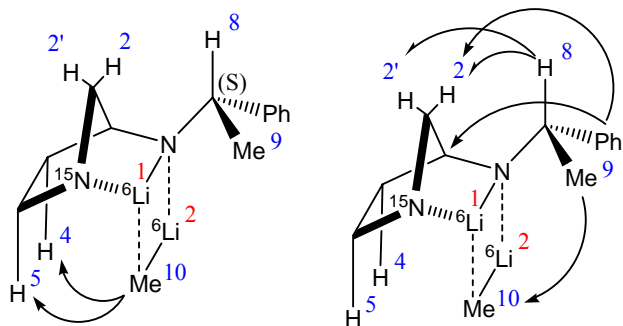


Schéma 40

L'observation de corrélations entre les protons H¹⁴, H²⁰ et le méthyle Me¹⁰ ainsi que les taches de corrélation entre le proton H¹⁴ et les protons H⁵/H^{5'} indiquent que le groupement β-naphtyle se situe sur la face concave de la structure pontée (Schéma 41) et semble se positionner dans un plan parallèle au cœur Li-N-Li-C de la même manière que le groupement α-naphtyle de ¹⁵N}3-AP5x.

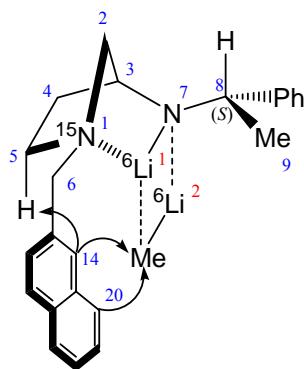


Schéma 41

La Figure 11 présente un agrandissement des cartes RMN de corrélations dipolaires NOESY ¹H, ¹H dans la zone des protons aromatiques pour les deux agrégats mixtes ¹⁵N}3-AP5x / Me⁶Li et ¹⁵N}3-AP5y / Me⁶Li. Ces deux études suggèrent qu'il existe une légère différence entre les arrangements tridimensionnels de ces complexes. En effet, bien que dans les deux cas le bicyclic naphtyle se place dans un plan parallèle au cœur Li-N-Li-C, pour la

$\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5x, ce noyau aromatique semble être orienté vers le carbone pontant C^2 tandis que, dans le cas de la $\{^{15}\text{N}\}$ 3-AP5y, le naphthyle tendrait à se rapprocher du méthyle de l'alkyllithium. Ce groupement méthyle serait ainsi plus contraint à un recouvrement électronique lorsque la substitution du noyau se situe en β - ce qui pourrait justifier de la différence d'excès énantiomérique observée lors des études chimiques. Cependant, le mode d'approche et d'arrimage de l'aldéhyde au niveau de l'alkyllithien est encore largement méconnu à l'heure actuelle. Nous ne pouvons dès lors qu'émettre un certain nombre d'hypothèses qui devront être révisées à la lueur des futures avancées concernant ce « docking ».

II.5. Etude structurale théorique par modélisation moléculaire des agrégats mixtes amidure de lithium α - et β -naphthyle / méthyllithium

Afin de compléter l'étude structurale réalisée par RMN, nous avons entrepris des travaux de modélisation moléculaire sur les amidures et les agrégats précédemment décrits dans ce mémoire. L'optimisation de la géométrie des structures modélisées a été effectuée par des méthodes relevant de la DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité)²²⁹ à l'aide de la fonctionnelle hybride B3P86^{230,231} en utilisant la base 6-31G**²³². Les géométries d'organolithiens en solution obtenues par cette méthode sont généralement en bon accord avec les observations expérimentales²³³. Les calculs ont d'abord été effectués dans le vide. Dans le cas des agrégats mixtes, le solvant (THF) a ensuite été pris en compte sous forme de molécules discrètes afin d'étudier son influence sur les structures de plus basse énergie. La justification de ce choix et du nombre de molécules de solvant considérées sera discutée ultérieurement. Pour l'ensemble de ces études, nous avons utilisé le logiciel JAGUAR 4.1²³⁴ a priori bien adapté à la taille du système considéré. En effet, ce logiciel utilise la méthode dite « pseudo spectrale »^{235,236} qui diminue considérablement le temps de calcul de la fonction d'onde.

Nous avons également réalisé des calculs théoriques de valeurs de constante de couplage $^1\text{J}(\text{N-Li})$, à l'aide du logiciel GAUSSIAN03²³⁷ (en DFT, avec la fonctionnelle hybride B3P86, et la base 6-31G**), sur les entités optimisées préalablement en Jaguar et simplifiées par la

suite, afin de les confronter aux valeurs mesurées sur les spectres RMN 1D ^6Li pour les différents agrégats étudiés. Ces calculs devrons nous permettre de mieux décrire le type de liaison existant entre l'atome d'azote pyrrolidinique et le lithium de l'amidure^{225,227}.

II.5.1. Structure des amidures de lithium dans le vide

Dans un premier temps, nous avons modélisé les amidures de lithium dérivés des amines **3-AP5x** et **3-AP5y** dans le vide afin de comparer ces structures à celles déduites des observations RMN précédentes. Cette étude préliminaire est susceptible de nous permettre de valider l'hypothèse formulée plus haut au sujet de la structure de type norbornyle conservée lors de la complexation à l'alkyllithien.

Les résultats des calculs quantiques effectués précédemment au laboratoire sur un modèle « minimum » ont montré que le pliage des amidures de lithium dérivés de **3-AP5** selon un arrangement de type norbornyle correspond effectivement à un minima énergétique local (Schéma 42)²³³. La chélation du cation lithium par les deux atomes d'azote conduit à une grande rigidité au niveau du cycle pyrrolidinique. Dans de tels arrangements, les chaînes latérales portées par les atomes d'azote deviennent les parties les plus flexibles de la molécule et leur libre rotation autour de la liaison qui relie ces substituants au squelette norbornyle constitue le principal degré de liberté de ces systèmes.

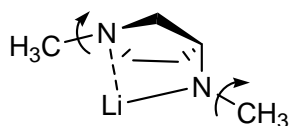


Schéma 42

Dans le but de déterminer les conformations de moindre énergie, nous avons procédé à des rotations successives de 120° autour des liaisons $\text{N}^7\text{-C}^8$ et $\text{N}^1\text{-C}^6$ (Schéma 43). Conformément aux études structurales effectuées sur ces espèces, nous avons étudié le couple de diastéréomères (3*S*,8*S*) et (3*S*,8*R*). Nous sommes donc partis de 9 structures de départ que nous avons soumis à une optimisation complète. Nous pouvons noter que pour toutes les structures générées, le cycle conserve la géométrie pontée décrite précédemment²³³.

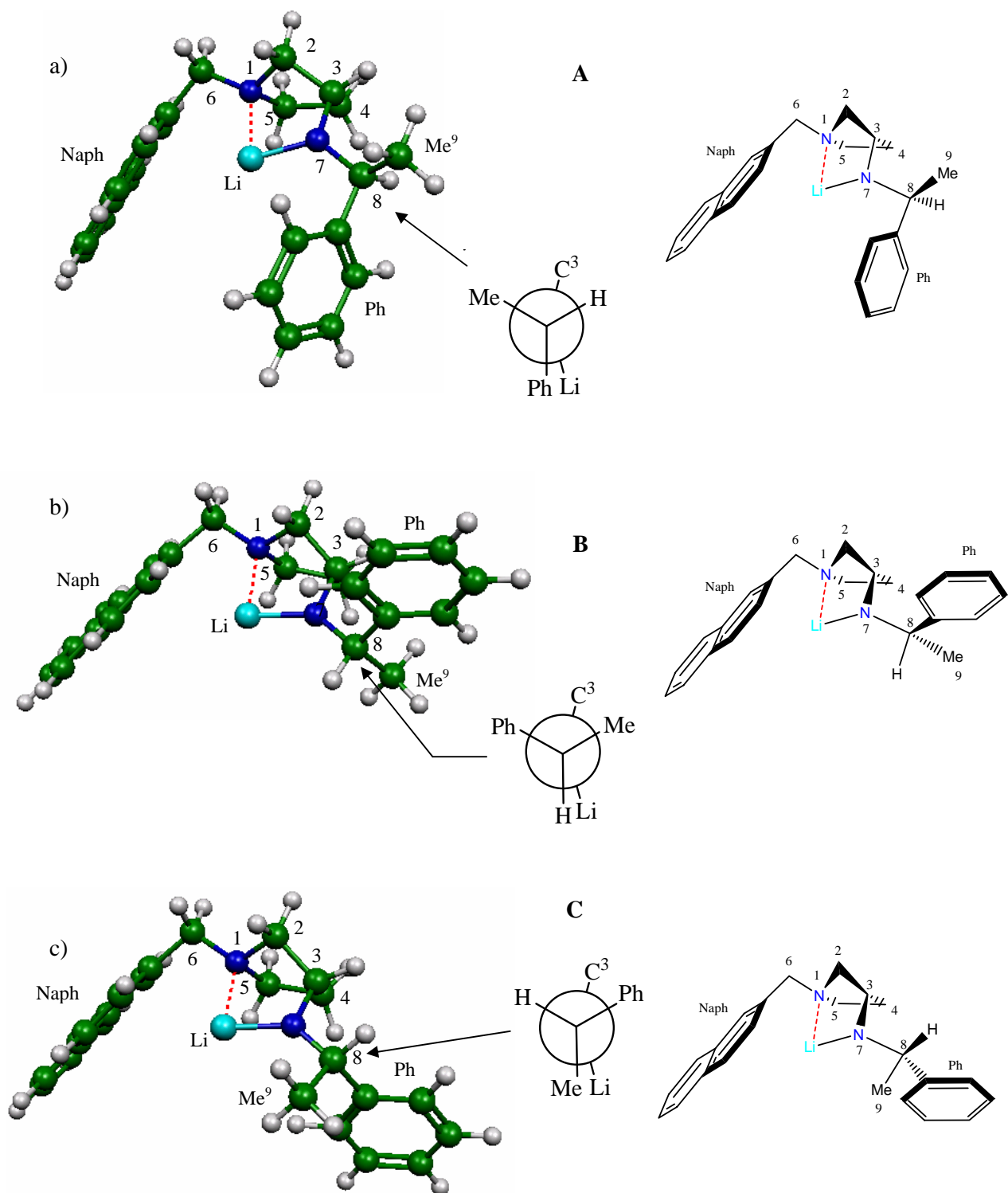


Figure 12. Trois minima locaux de l'amidure de lithium dérivé de la **3-AP5y** optimisés en DFT (B3P86, 6-31G**) indiquant les 3 positions favorables du cycle aromatique phényle porté par le carbone C⁸ vers Li (A), vers C² (B) et vers C⁴ (C), dans le vide.

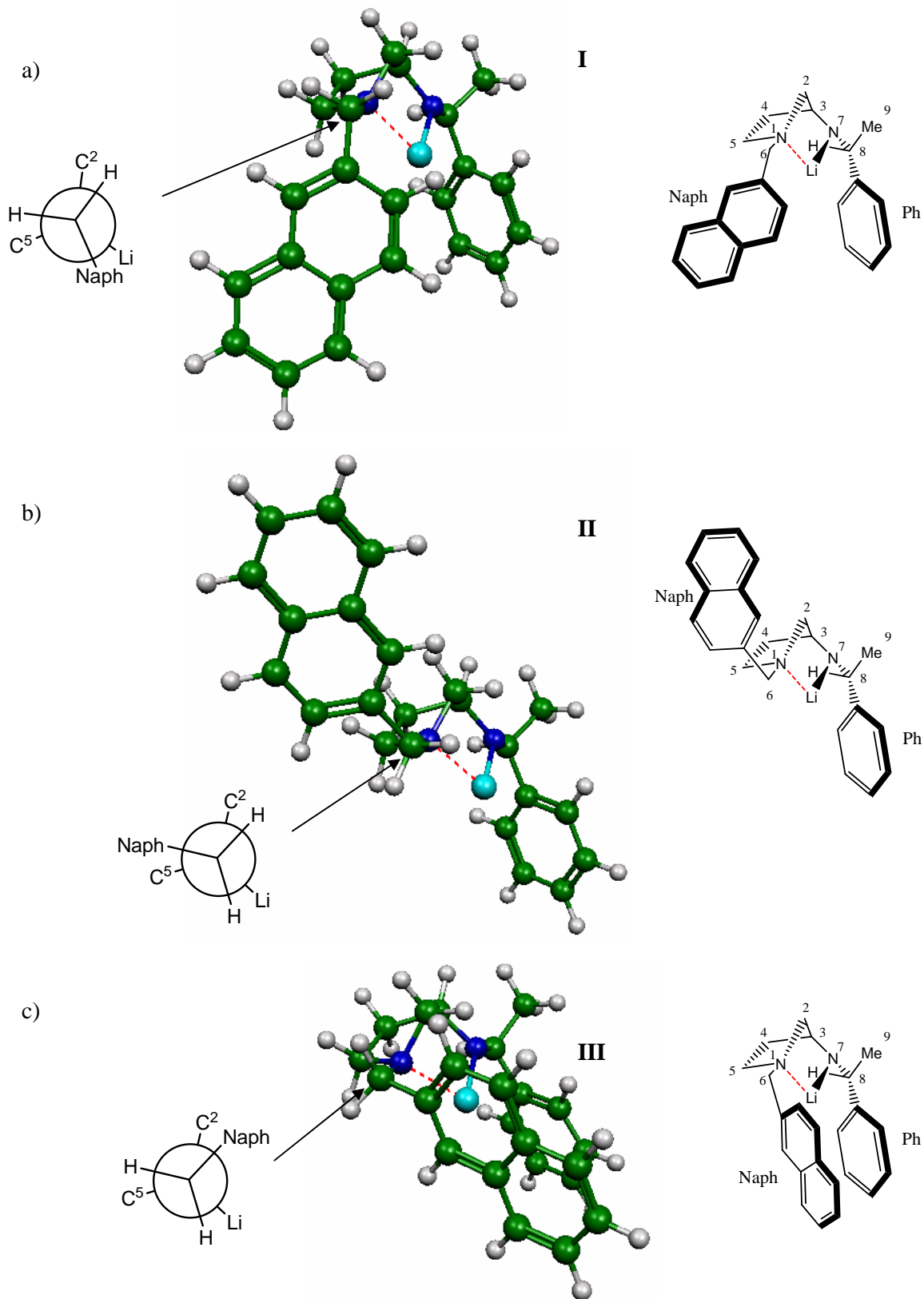


Figure 13. Trois minima locaux de l'amidure de lithium dérivé de la **3-AP5y** optimisés en DFT (B3P86, 6-31G**) indiquant les 3 positions favorables du noyau naphtyle porté par le carbone C⁶ vers C⁴ (I), vers C² (II) et vers Li (III), dans le vide.

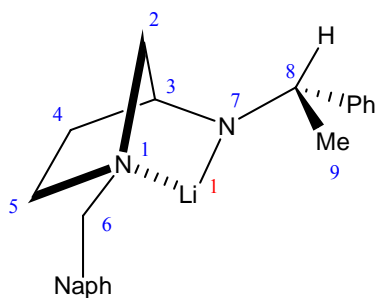
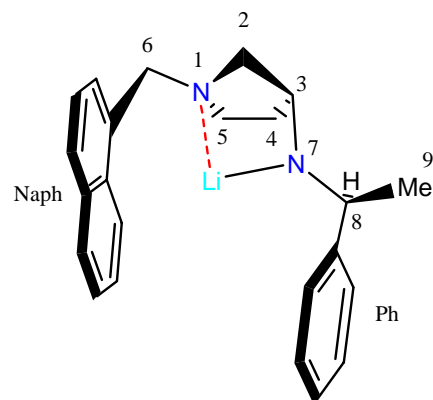
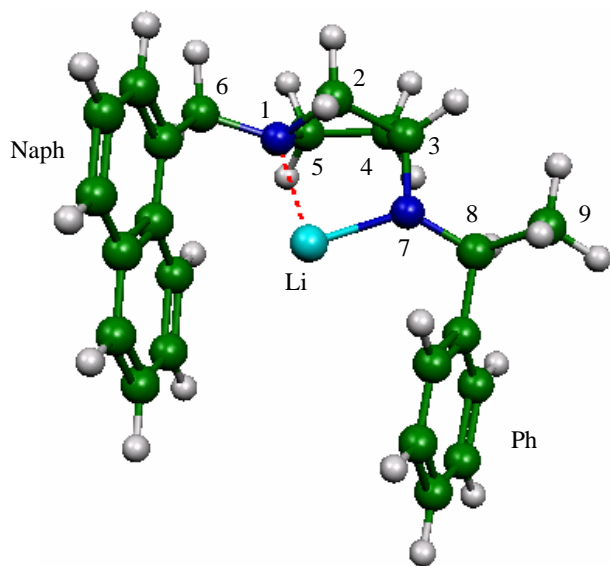


Schéma 43

La série d'optimisation à partir des 9 structures de départ conduit à 9 minima pour les deux amidures, correspondant aux 3 x 3 conformations décalées envisageables dans les projections de Newman. Pour ce qui concerne la liaison N⁷-C⁸, le noyau phényle se place soit au dessous du cycle norbornyle, du côté du lithium (A), soit du côté du carbone pontant C² (B), soit vers le carbone C⁴ (C) (Figure 12). Côté liaison N¹-C⁶, le bicyclic naphthyle va se positionner préférentiellement dans les positions I, II et III c'est-à-dire soit « au dessus » du cycle norbornyle (II), soit « au dessous » de ce même cycle, du côté des carbones C⁴ et C⁵ (I), ou côté lithium (III) (Figure 13). Dans les Tableaux 5 et 6 sont répertoriées les différences d'énergie de chacun des conformères par rapport à la structure de plus basse énergie pour la **3-AP5x** et la **3-AP5y** respectivement.

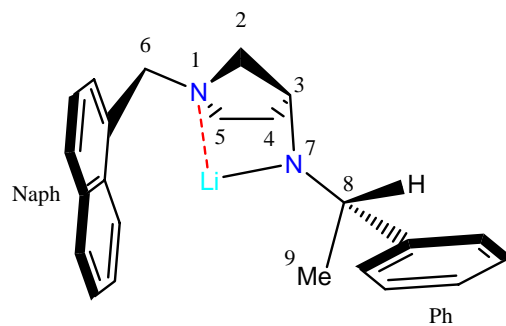
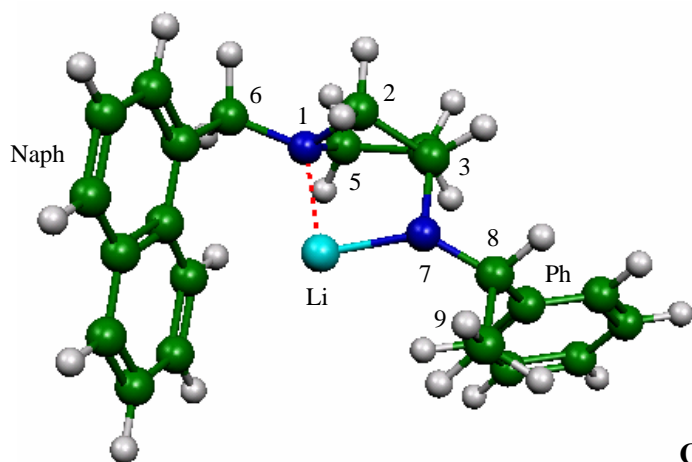
	α -Naph (I)	α -Naph (II)	α -Naph (III)
Ph (A)	4,99 kcal/mol	7,77 kcal/mol	0,00 kcal/mol
Ph (B)	8,82 kcal/mol	11,74 kcal/mol	3,66 kcal/mol
Ph (C)	5,80 kcal/mol	8,70 kcal/mol	0,60 kcal/mol

Tableau 5



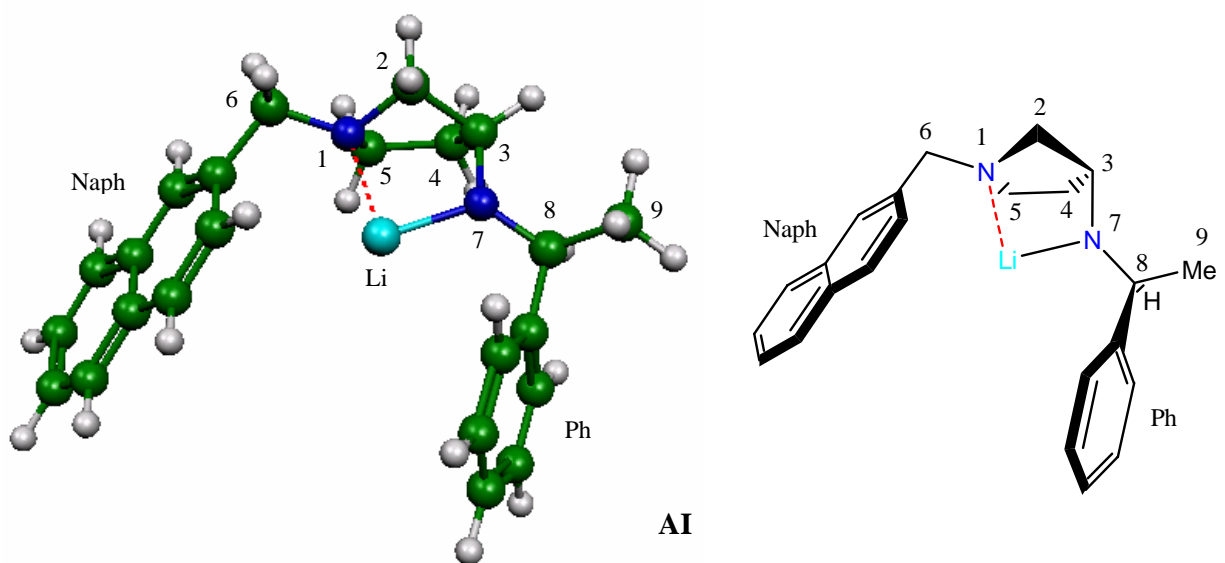
AIII

$$\Delta E_{(AIII-CIII)} = 0,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$$



CIII

Figure 14. Représentation des deux géométries les plus stables de l'amidure dérivé de la **3-AP5x** optimisées en DFT (B3P86, 6-31G**) dans le vide.



$$\Delta E_{(AI-AIII)} = 0,20 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

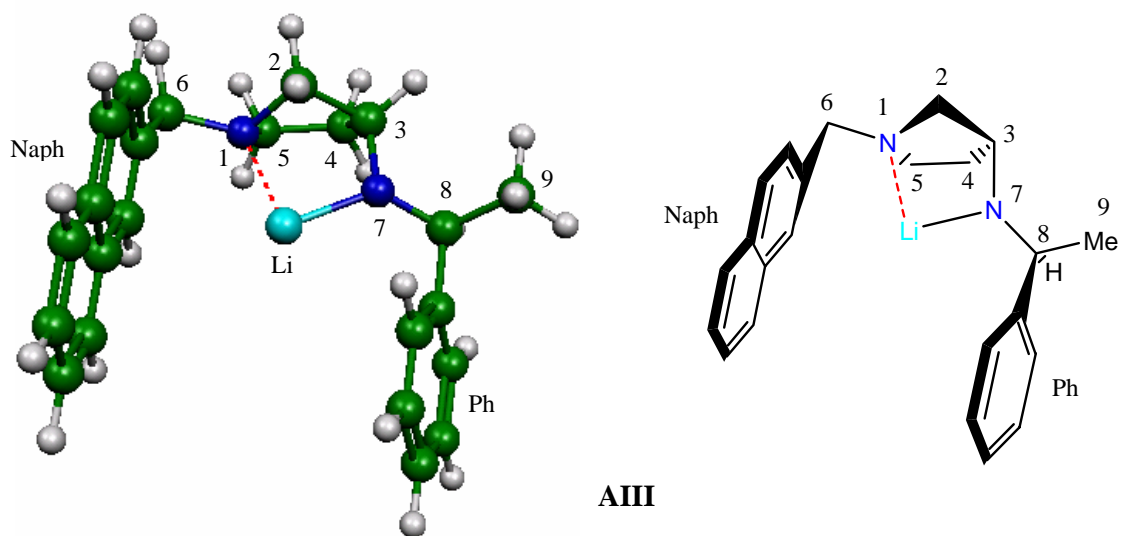


Figure 15. Représentation des deux géométries les plus stables de l'amidure dérivé de la **3-AP5x** optimisées en DFT (B3P86, 6-31G**) dans le vide.

	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
Ph (A)	0,00 kcal/mol	3,10 kcal/mol	0,20 kcal/mol
Ph (B)	3,91 kcal/mol	7,08 kcal/mol	3,88 kcal/mol
Ph (C)	0,89 kcal/mol	3,98 kcal/mol	1,05 kcal/mol

Tableau 6

Ces résultats indiquent que pour la **3-AP5x**, le cycle phényle s'oriente plutôt vers le lithium alors que le noyau naphthyle tend à se placer au dessous du cycle norbornyle du côté du lithium. Cependant, nous pouvons noter une faible différence d'énergie (0,6 kcal/mol) entre cette structure et celle où le noyau phényle se place au dessous du cycle norbornyle vers le carbone C⁴. Nous pouvons donc considérer que ces deux minima sont quasi-isoénergétiques.

Dans le cas de la **3-AP5y**, le cycle phényle est, là encore, orienté vers le lithium tandis que le bicyclic naphthyle se place sur la face *endo* du cycle norbornyle mais cette fois du côté des carbones C⁴ et C⁵. Cependant, nous pouvons noter que la différence d'énergie entre cette structure et une orientation des substituants similaire à celle observée dans le cas de la **3-AP5x** est très faible (0,2 kcal/mol), ces deux structures étant également quasi-isoénergétiques. Les Figures 14 et 15 présentent les 2 structures les plus stables pour chacun des amidures étudiés dans le vide.

II.5.2. Structure des complexes amidure de lithium / méthyllithium dans le vide

Pour cette étude, nous avons suivi la même démarche, à savoir que, pour chaque agrégat de topologie *endo*, nous sommes partis de 9 structures de base obtenues par rotation de 120° autour des liaisons N¹-C⁶ et N⁷-C⁸ que nous avons ensuite complètement optimisé séparément en ayant recours aux mêmes méthodes DFT (B3P86, 6-31G**). Les structures ainsi engendrées ont conduit à 9 minima situés dans une gamme d'énergie de 9,3 kcal/mole.

Pour tous les minima, la structure de type norbornyle introduite au départ est conservée et la complexation du méthyllithium avec l'amidure conduit à un cœur parallélépipédique formé par les lithiums Li^1 et Li^2 , l'azote N^7 et le carbone C^{10} du méthyllithium (Schéma 44).

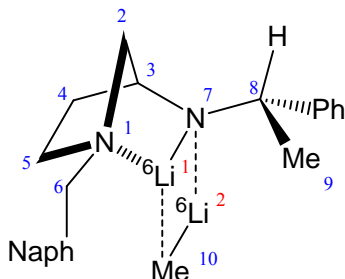


Schéma 44

Comme pour les amidures, trois orientations sont possibles pour les noyaux naphtyle et phényle. Ce dernier peut se placer soit au dessous du cycle norbornyle, du côté du lithium Li^2 (A), ou du côté du carbone pontant C^2 (B), soit vers le carbone C^4 (C). Quant au naphtyle, il s'oriente soit au dessus du cycle norbornyle (II), soit en dessous du cycle du côté des carbones C^4 et C^5 (I), ou du côté du carbone C^2 (III). Les Tableaux 7 et 8 présentent les différences d'énergie des 9 conformères par rapport à la structure de plus basse énergie, respectivement pour la **3-AP5x** et la **3-AP5y**.

	α -Naph (I)	α -Naph (II)	α -Naph (III)
Ph (A)	4,18 kcal/mol	4,85 kcal/mol	0,00 kcal/mol
Ph (B)	8,78 kcal/mol	9,28 kcal/mol	5,76 kcal/mol
Ph (C)	5,50 kcal/mol	6,52 kcal/mol	1,38 kcal/mol

Tableau 7

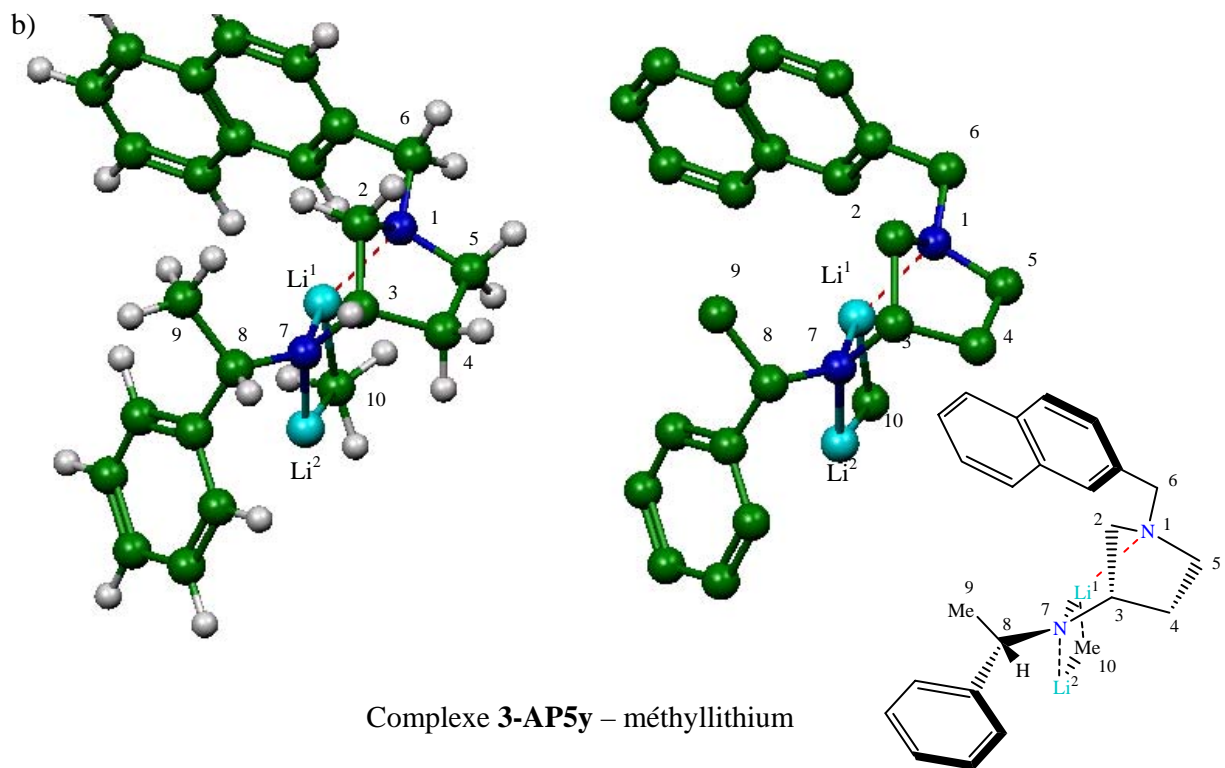
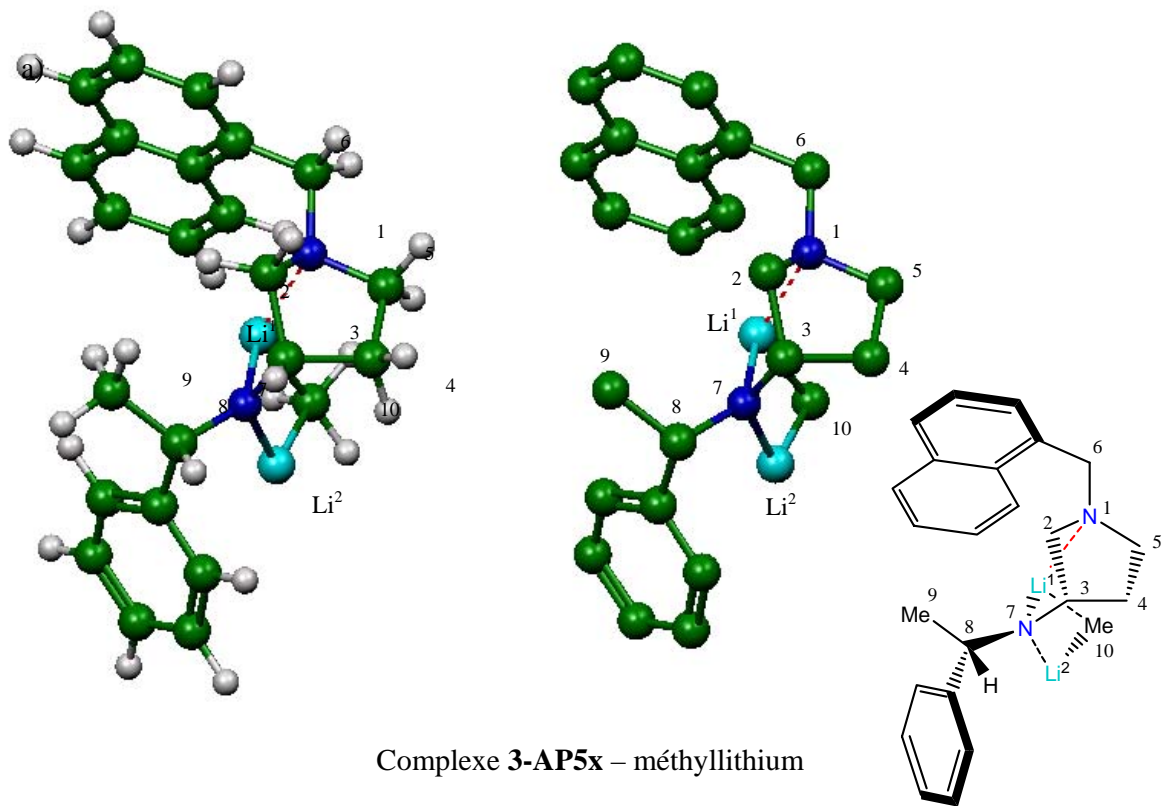


Figure 16. Représentation des minima d'énergie, avec (gauche) ou sans (droite) atomes d'hydrogène, des agrégats amidure - méthyllithium dans le vide a) amidure dérivé de la **3-AP5x** ; b) amidure dérivé de la **3-AP5y**.

	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
Ph (A)	1,20 kcal/mol	2,41 kcal/mol	0,00 kcal/mol
Ph (B)	5,48 kcal/mol	7,09 kcal/mol	5,74 kcal/mol
Ph (C)	2,71 kcal/mol	4,32 kcal/mol	1,76 kcal/mol

Tableau 8

Les structures obtenues montrent que la conformation de type norbornyle adoptée par l'amidure est conservée lors de l'agrégation du méthyllithium. L'hypothèse que nous avons avancée lors de notre étude structurale par RMN s'avère donc globalement en accord avec ces résultats.

La structure la plus stable pour chacun des complexes est présentée sur la Figure 16. Pour des raisons de clarté, chaque structure sera représentée dans la suite de ce mémoire avec et sans hydrogènes, dans la même orientation. Il est à noter que pour ces deux agrégats mixtes, la structure de moindre énergie correspond à une orientation des substituants identique. Les deux cycles aromatiques se placent préférentiellement sous le cycle norbornyle, le phényle pointe plutôt vers le carbone C² et le noyau naphthyle s'oriente vers le lithium Li¹. Dans le vide, les minima pour les amidures et les complexes correspondent à l'orientation AIII aussi bien pour la **3-AP5x** que pour la **3-AP5y**.

Jusqu'à présent, l'influence du solvant sur la structure adoptée par ces espèces a été occultée. L'importance du THF dans l'organisation de l'agrégat a pourtant été mise en évidence expérimentalement²³⁸. Nous avons donc souhaité poursuivre l'optimisation de ces structures en prenant en compte les effets de solvation. Les effets de solvant proviennent entre autre de la polarisation diélectrique et des effets stériques liés à la présence de ces molécules coordinantes. Du point de vue de la chimie quantique, la solvation des organolithiens peut être envisagée de différentes manières²³⁹:

- Soit totalement ignorée ce qui conduit généralement à des résultats médiocres. Cette approche peut cependant être envisagée lorsque le solvant utilisé est un hydrocarbure.

- Soit en introduisant explicitement les molécules de solvant coordonnant le lithium (des éthers, des amines, le HMPA). Dans ce cas, seule la première couche de solvant est considérée et les effets à distance sont totalement occultés ainsi que les effets du solvant sur les parties de la molécule qui ne lui sont pas directement coordonnées. Cette approche est largement utilisée et donne des résultats qualitativement corrects pour de nombreux systèmes. Cependant, afin d'obtenir des résultats précis, les effets de « bulk » ne peuvent être ignorés. De plus, le nombre de molécules de solvant à introduire est très souvent difficile à déterminer. Pour cela une approche consiste à ajouter successivement des molécules de solvant jusqu'à obtenir un résultat endothermique, ou jusqu'à expulsion de la dernière molécule introduite.
- Soit en considérant le solvant comme un continuum de constante diélectrique. Dans ce cas, les effets stériques dus aux molécules coordonnant les noyaux lithium ne sont pas pris en compte.

Une approche peut être plus complète de la solvation sur les organolithiens consiste à utiliser conjointement des modèles de continuum et des molécules discrètes. Les travaux entrepris par le groupe de Pratt ont montré que cette méthode d'introduction du solvant conduit parfois à une énergie légèrement meilleure que le modèle explicite seul, tandis que l'application unique d'un continuum donne des résultats incompatibles avec les organolithiens²³⁹⁻²⁴³.

II.5.3. Structure des complexes amidure de lithium / méthyllithium en présence de molécules discrètes de solvant

Lors de travaux récemment effectués au laboratoire²³⁸, il a été montré que l'utilisation de molécules discrètes pour simuler la première couche de solvant semble plus réaliste que la simple imposition d'un continuum. En effet, lors de l'étude des interactions aldéhyde / agrégat, des minimisations ont été réalisées en modélisant le solvant par la technique de continuum telle qu'elle est implémentée dans le logiciel DELPHI²⁴⁴. Cependant, l'absence « physique » de molécules de THF a conduit à une structure dans laquelle l'arrimage de l'aldéhyde se fait de manière plus ou moins coplanaire par rapport au quadrilatère N-Li-C-Li, une situation peu réaliste dans l'éventualité d'un environnement tétraédrique des atomes de lithium. Nous avons donc préféré introduire des molécules discrètes de THF pour simuler la

première couche de solvatation, ce qui nous permet de comparer les orientations privilégiées dans le vide et en solution.

Conformément aux travaux antérieurs, nous avons donc choisi d'introduire trois molécules de solvant, une sur le lithium Li¹ et les deux autres sur le lithium Li² des agrégats mixtes **3-AP5x** et **3-AP5y**, considérés plus haut, plaçant ainsi les cations lithium dans un environnement pseudo tétraédrique. Les 9 structures générées comme précédemment ont ensuite été optimisées par DFT (B3P86, 6-31G**) et les différences d'énergie des 9 conformères par rapport à la structure de plus basse énergie sont répertoriées dans les Tableaux 9 et 10 respectivement pour la **3-AP5x** et la **3-AP5y**.

	α -Naph (I)	α -Naph (II)	α -Naph (III)
Ph (A)	4,90 kcal/mol	4,00 kcal/mol	0,89 kcal/mol
Ph (B)	4,94 kcal/mol	4,29 kcal/mol	1,44 kcal/mol
Ph (C)	4,15 kcal/mol	4,52 kcal/mol	0,00 kcal/mol

Tableau 9

	β -Naph : (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
Ph (A)	3,77 kcal/mol	3,90 kcal/mol	0,00 kcal/mol
Ph (B)	4,69 kcal/mol	5,08 kcal/mol	1,53 kcal/mol
Ph (C)	4,62 kcal/mol	5,86 kcal/mol	1,46 kcal/mol

Tableau 10

Ces résultats montrent que pour chacune de ces espèces, trois minima d'énergies relativement voisins peuvent être identifiés. Il s'agit des conformères où le bicyclic naphthyle

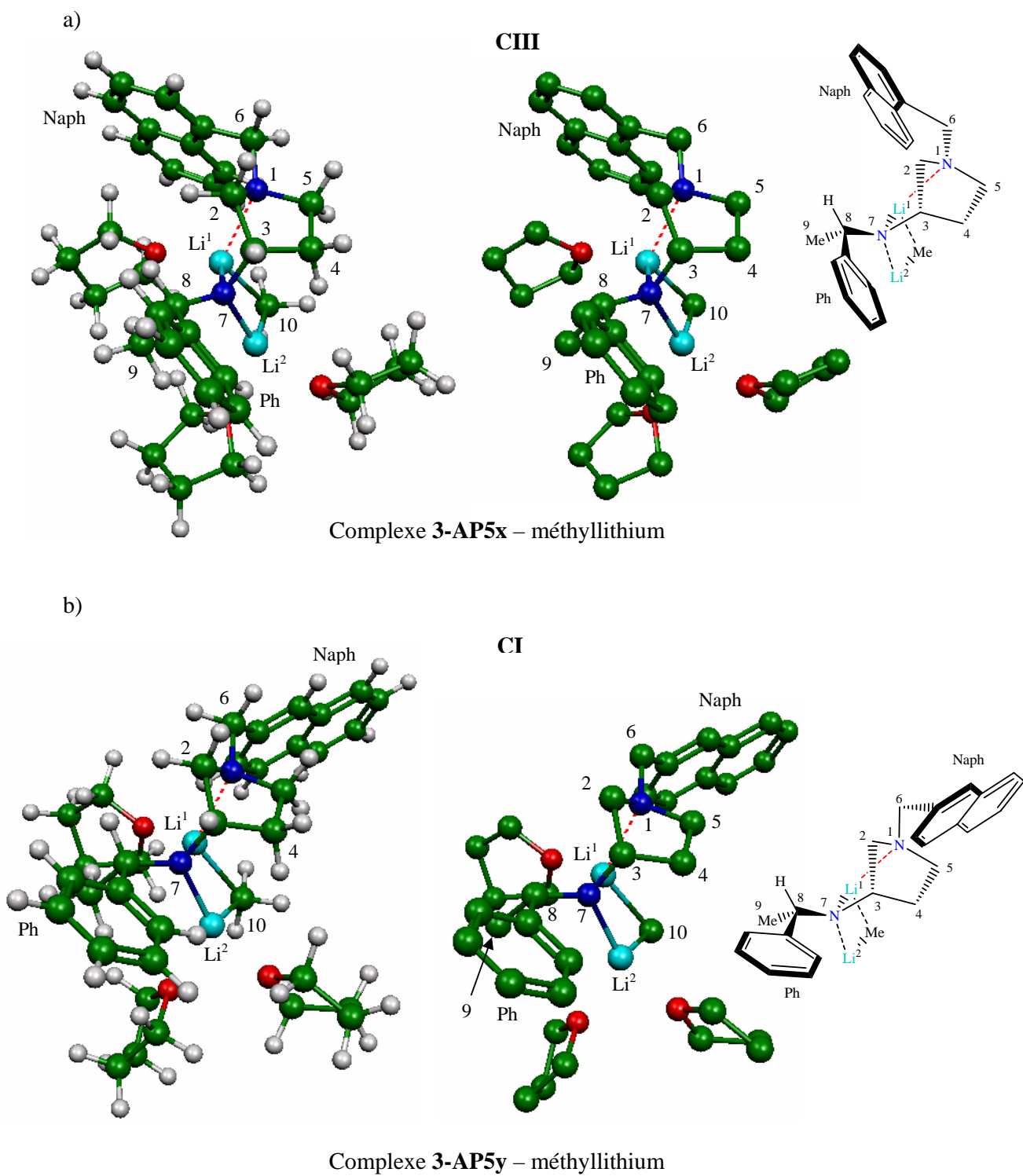


Figure 17. Représentation des minima d'énergie, avec (gauche) ou sans (droite) atomes d'hydrogène, des agrégats amidure - méthyllithium solvatés a) amidure dérivé de la 3-AP5x ; b) amidure dérivé de la 3-AP5y.

s'oriente sous le cycle norbornyle du côté du carbone C². Suivant la position de la substitution sur le bicyclic naphthyle, le noyau phényle va s'orienter préférentiellement sous le cycle norbornyle, du côté du carbone C⁴ pour la **3-AP5x** ou du côté du lithium Li¹ dans le cas de la **3-AP5y** (Figure 17).

Dans le cas de la **3-AP5x**, la géométrie optimale observée par modélisation moléculaire (Figure 17a) semble en bon accord avec la structure tridimensionnelle déduite des expériences RMN. En effet, l'observation de corrélations dipolaires, sur la carte NOESY ¹H, ¹H, entre les protons H⁴, H⁵, Me⁹ et le proton H¹⁵ du bicyclic naphthyle ainsi que la corrélation dipolaire sur la carte HOESY ¹H, ⁶Li de ce même proton naphthyle et le lithium Li¹ avait conduit à orienter le cycle naphthyle vers la face concave du cycle norbornyle à proximité du cœur Li-N-Li-C. Par ailleurs, les corrélations dipolaires sur la carte NOESY ¹H, ¹H entre les protons H²/H^{2'} et le proton H⁸ ainsi que les corrélations sur la carte HOESY ¹H, ⁶Li entre, d'une part, le lithium Li¹ et les protons du méthyle Me⁹ et d'autre part, entre le lithium Li² et les protons du méthyle Me⁹ et avec les protons en ortho du cycle phényle avaient permis d'orienter H⁸ vers la face convexe du cycle norbornyle, le phényle vers l'extérieur de la structure et le méthyle du côté de la face concave à proximité des deux « cations » lithium.

De même, pour la **3-AP5y**, les observations expérimentales nous ont conduits à orienter le noyau naphthyle du côté de la face concave du cycle azanorbornyle de manière pratiquement parallèle au cœur Li-N-Li-C. En ce qui concerne la chaîne aminée latérale, les corrélations dipolaires observées sur la carte NOESY ¹H, ¹H entre le proton H⁸ et les protons H² et H^{2'} ainsi que les corrélations entre les protons ortho du noyau phényle et les protons H³ et H² nous ont permis de placer H⁸ sur la face convexe du bicyclic norbornyle, le phényle vers l'extérieur de la structure et le méthyle Me⁹ vers le cœur Li-N-Li-C. Ainsi la structure optimisée par modélisation moléculaire (Figure 17b) est en très bon accord avec l'ensemble de ces déductions. Nous pouvons donc en conclure que les résultats de ces travaux théoriques confortent les conformations déduites des observations en solution et à basse température.

II.5.4. Calculs théoriques de la constante de couplage ${}^1J\{^{15}\text{N}-^6\text{Li}\}$

Les calculs théoriques des constantes de couplage sont relativement rares car ils n'apportent que peu d'informations essentielles à propos des conformations à l'exception des

constantes de couplage $^3J(\text{H-H})$ dépendant de la relation de Karplus. Néanmoins, les travaux de Kikuchi^{245,246} ont permis de valider, par le calcul théorique, la règle de Bauer, Winchester et Schleyer (BWS) sur les constantes de couplage $^1J(^{13}\text{C}-^7\text{Li})$ et même de l'étendre au calcul des constantes $^1J(^{15}\text{N}-^6\text{Li})$. La comparaison des valeurs expérimentales et théoriques pour les constantes $^1J(\text{C-Li})$ ou $^1J(\text{N-Li})$ devient alors très utile pour déterminer le degré d'agrégation ou l'environnement des noyaux lithium. Cependant, l'obtention de valeurs de couplage spin-spin très précises est connue pour être très coûteuse en terme ressources de calcul²⁴⁷ limitant une telle démarche à des systèmes de petite taille ou à des méthodes DFT avec les incertitudes liées au choix de la fonctionnelle^{227,248}.

Nous avons entrepris des calculs théoriques de constante de couplage $^1J(\text{N-Li})$ sur les systèmes présentés plus haut et optimisés préalablement en DFT avec le logiciel Jaguar 4.1. Nous avons décidé de restreindre cette étude aux 2 structures de plus basse énergie pour chacun des complexes **3-AP5x/MeLi** et **3-APy/MeLi** en présence de solvant. Ces calculs ont été réalisés en utilisant les mêmes méthodes de DFT (B3P86, 6-31G**) mais cette fois à l'aide du logiciel Gaussian03²³⁷ sur les minima obtenus en Jaguar 4.1 et sans réoptimisation. Les résultats que nous obtenons ainsi que les constantes expérimentales sont présentés dans le Tableau 11.

Agrégat	Conformation	$^1J(\text{N-Li})_{\text{Théo}}$	$^1J(\text{N-Li})_{\text{Exp}}$
3-AP5x/MeLi	A3	1,40 Hz	1,43 Hz
	C3	1,33 Hz	
3-AP5y/MeLi	A3	1,33 Hz	1,58 Hz
	C3	1,41 Hz	

Tableau 11

Ces résultats montrent un bon accord entre les valeurs théoriques et les valeurs expérimentales. De plus, ils nous permettent de confirmer la structure pontée de type azanorbonyl des agrégats en solution. La proximité des valeurs expérimentales et théoriques semble indiquer que le cation lithium tend à se placer dans un environnement tétraédrique tel que nous l'avons proposé.

Bibliographie

- (217) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1519-1523.
- (218) Flinois, K.; Yuan, Y.; Bastide, C.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4707-4716.
- (219) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267-79.
- (220) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8266-8275.
- (221) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042-10048.
- (222) Kamienski, C.; Esmay, D. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807-1808.
- (223) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, J.; Su, B.; Geckle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345-3350.
- (224) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.
- (225) Collum, D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227-234.
- (226) Low, E.; Gawley, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9562-9563.
- (227) Parisel, O.; Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1290-1294.
- (228) Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6798-6805.
- (229) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864-871.
- (230) Perdrew, J. *J. Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822-8824.
- (231) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- (232) Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
- (233) Fressigné, C.; Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *549*, 81-88.
- (234) Schrödinger, I.; 4.1 ed. Portland, OR, 2000.
- (235) Ringnalda, M.; Belhadj, M.; Friesner, R. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3397-3407.
- (236) Friesner, R. A. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1991**, *42*, 341-367.
- (237) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.
- (238) Yuan, Y.; Desjardins, S.; Harrison-Marchand, A.; Oulyadi, H.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3325-3334.
- (239) Pratt, L. M. *Res. Adv. Org. Chem.* **2003**, *3*, 13-31.
- (240) Pratt, L. M.; Mu, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7519-7524.

- (241) Pratt, L. M.; Newman, A.; Cyr, J. S.; Johnson, H.; Miles, B.; Lattier, A.; Austin, E.; Henderson, S.; Hershey, B.; Lin, M.; Balamraju, Y.; Sammonds, L.; Cheramie, J.; Karnes, J.; Hymel, E.; Woodford, B.; Carter, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6387-6391.
- (242) Pratt, L. M.; Mogali, S.; Glinton, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6484-6488.
- (243) Pratt, L. M.; Ramachandran, B.; Xidos, J. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7607-7612.
- (244) Tannor, D.; Marten, B.; Murphy, R.; Friesner, R.; Sitkoff, D.; Nicholls, A.; Ringnalda, N.; Goddard, W.; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11875-11882.
- (245) Koizumi, T.; Kikuchi, O. *Organometallics* **1995**, *14*, 987-991.
- (246) Koizumi, T.; Morihashi, K.; Kikuchi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 305-309.
- (247) Czernek, J.; Lang, J.; Sklenar, V. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2788-2792.
- (248) Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Casida, M. E.; Salahub, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5898-5908.

*III. Etude structurale par RMN et
modélisation moléculaire de nouveaux
agrégats mixtes amidures / halogénures
de lithium*

III. Etude structurale par RMN et modélisation moléculaire de nouveaux agrégats mixtes amidures / halogénures de lithium

Dans le cadre de l'analyse structurale par RMN multinoyaux des intermédiaires de réaction formés lors de l'addition énantiosélective de méthyllithium sur l'*o*-tolualdéhyde, S. Robert-Desjardins²⁴⁹ a mis en évidence, en plus de la formation de complexes pontés de type azanorbornyle entre amidure et alkyllithien, la présence d'une espèce inconnue, dont la proportion, bien que toujours minoritaire, variait en fonction de l'échantillon de méthyllithium.

Il convient par ailleurs de rappeler que les lots de méthyllithium enrichis en ⁶Li utilisés lors de cette étude ont été préparés selon une procédure qui conduit également à la formation de sels de lithium (LiCl), lesquels précipitent lorsque le solvant utilisé est le diéthyléther (Schéma 45). Une élimination, en principe complète, de ces sels se fait par centrifugation.

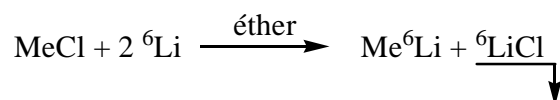


Schéma 45

L'analyse RMN, réalisée dans le THF-*d*₈ à T = 195 K, des solutions de méthyllithium ainsi préparées ne montre pas la présence résiduelle de chlorure de lithium, laissant penser que l'élimination de ce dernier par centrifugation a été efficace. Toutefois, il est à noter que la solubilisation de l'halogénure de lithium dans le THF-*d*₈ est très lente (1 nuit pour 68,2 mg de ⁶LiCl dans 1,8 mL de THF-*d*₈), ce qui n'écarte pas la possibilité d'une contamination du méthyllithium, « apparemment » dépourvu de sels, par du chlorure de lithium non encore dissout. Le tube sur lequel sont enregistrés les spectres RMN 1D du méthyllithium seul est réalisé quelques minutes seulement après l'addition du THF-*d*₈ sur l'alkyllithien, tandis que les ajouts de méthyllithium sur l'amine, destinés à générer les agrégats mixtes, interviennent au minimum 1h plus tard. Ainsi, le chlorure de lithium, du fait de sa faible solubilité dans le THF-*d*₈, peut vraisemblablement ne pas être observés sur les spectres RMN « instantanés » puis être partiellement solubilisé dans la solution d'alkyllithien additionné sur l'amine.

La présence de chlorure de lithium dans le méthyllithium ne pouvant donc être totalement exclue, nous avons pensé que des agrégats mixtes amidure / chlorure de lithium pouvaient être formés. Plusieurs exemples de complexes mixtes entre des amidures de lithium et des halogénures de lithium ont en effet été mis en évidence²⁵⁰⁻²⁵⁶. Les travaux réalisés par le groupe de Collum ont montré, par exemple, que la LDA et la LiTMP en présence d'halogénures de lithium s'associent en agrégats mixtes dans des rapports 1:1 et 2:1 simultanément (Schéma 46^{250,253,257}).

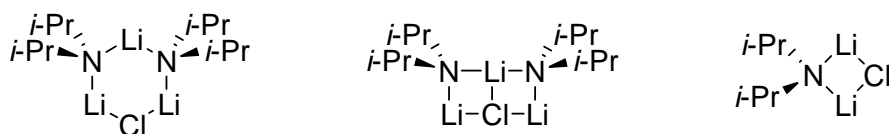


Schéma 46

Ces résultats ont été repris par Sugawara²⁵⁴ et confirmés par d'autres techniques d'analyse (Diffraction des rayons X, Chimie théorique)^{252,258}. Le groupe de Koga a également mis en évidence la formation d'un complexe mixte entre un amidure, possédant deux hétéroatomes liés au lithium de l'amidure, et le chlorure de lithium²⁵⁵.

L'ensemble de ces travaux nous a incité à étudier l'existence d'agrégats mixtes entre des amidures dérivés de **3-AP5** et les halogénures de lithium. Parallèlement à ce travail, N. Duguet s'est intéressé à étudier l'influence de LiCl sur les alkylations nucléophiles de l'*o*-tolualdéhyde en présence de **3-APLi**.

III.1. Etudes préliminaires

La formation éventuelle d'un complexe mixte entre la *N*-(2-naphtylméthyl)-3-(*S*)-(1-(*S*)-phényléthyl)aminopyrrolidine (**3-AP5c**) et le chlorure de lithium a d'abord été étudiée. L'amine a été synthétisée suivant la procédure décrite dans la littérature²⁵⁹ (Annexe 1), le méthyllithium et le chlorure de lithium enrichis en lithium ⁶Li ont été préparés dans l'éther comme indiqué en chapitre II.3.1²⁴⁹ (Annexe 2). Les trois partenaires pour l'étude RMN sont indépendamment préparées comme suit :

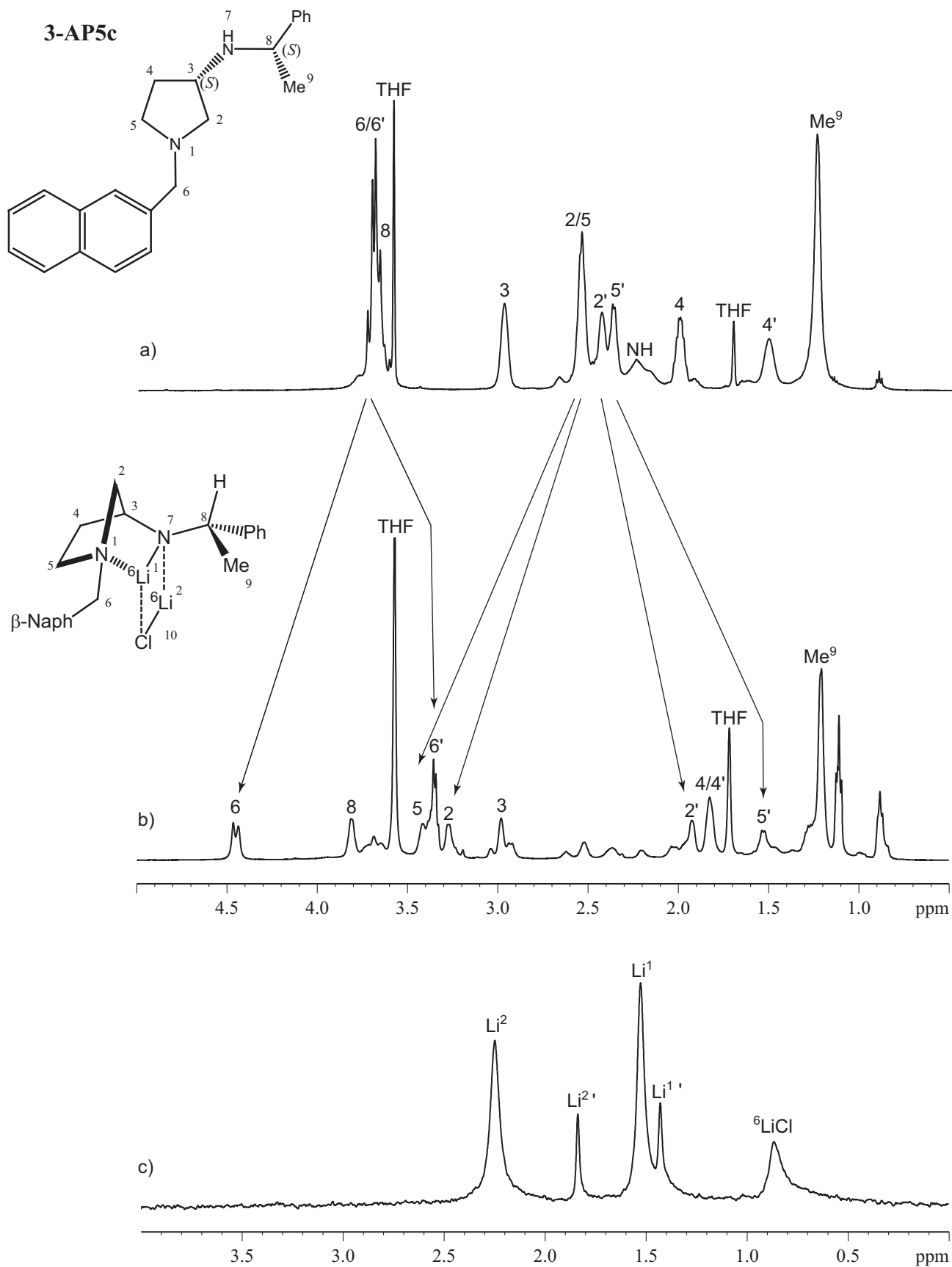


Figure 18. Agrandissements de spectres RMN 1D ^1H réalisés dans le THF- d_8 à $T=195\text{K}$.

a) amine **3-AP5c**, b) complexe **3-AP5c** / chlorure de lithium, c) spectre RMN 1D ^6Li

du complexe **3-AP5c** / chlorure de lithium

- L'amine sous forme d'huile est pesée et mise en solution dans du THF- d_8 fraîchement distillé (0,5 mL), à température ambiante, de manière à obtenir une solution de molarité connue.
- Une solution contenant un halogénure de lithium en suspension est évaporée sous vide pour donner un solide dont la masse exacte est mesurée. Puis, du THF- d_8 fraîchement distillé (x mL) est ajoutée à -78°C , de manière à connaître précisément le titre de la solution, et le mélange est laissé 1 nuit à température ambiante afin de solubiliser tout le sel de lithium.
- Le méthyllithium en solution dans l'éther est évaporé sous vide jusqu'à obtention d'un solide sur lequel du THF- d_8 (0,3 mL) est ajouté à -78°C puis évaporé de nouveau afin d'éliminer tout l'éther. Le solide est ensuite redilué à froid (-78°C) dans du THF- d_8 fraîchement distillé (en quantité variable) et la solution est dosée suivant la méthode usuelle du laboratoire²⁶⁰.

III.1.1. Etude du complexe mixte amidure de lithium / chlorure de lithium

L'échantillon pour l'étude RMN a été préparée dans le THF- d_8 et la formation du complexe a été réalisée en deux temps. À un équivalent d'amine a été ajouté, à basse température, 1,1 équivalents de méthyllithium (0,60 M dans le THF- d_8) puis 1,2 équivalents de chlorure de lithium (0,91 M dans le THF- d_8). Afin de déterminer la structure du complexe **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$, nous avons enregistré une série de spectres à une et deux dimensions à partir d'une solution d'amine de concentration 0,2 M dans du THF- d_8 . L'échantillon a été conservé sous atmosphère d'argon préalablement séché sur *n*-BuLi.

L'observation de plusieurs signaux sur le spectre 1D ^6Li ainsi que la complexité du spectre 1D ^1H (Figure 18b et c) suggère que nous sommes en présence d'un mélange. L'attribution des signaux sur les spectres 1D ^1H , 1D ^{13}C et 1D ^6Li a été réalisée à l'aide des cartes de RMN 2D COSY ^1H , ^1H , HOESY ^6Li , ^1H et HMQC ^1H , ^{13}C et a permis de mettre en évidence deux espèces en plus du chlorure de lithium en excès : une espèce majoritaire parfaitement caractérisée sur le spectre lithium par des singulets à $\delta = 1,53$ ppm et $\delta = 2,25$ ppm et dont les signaux sur le spectre proton ont clairement été identifiés et une espèce minoritaire avec des signaux lithium à $\delta = 1,48$ ppm et $\delta = 1,84$ ppm.

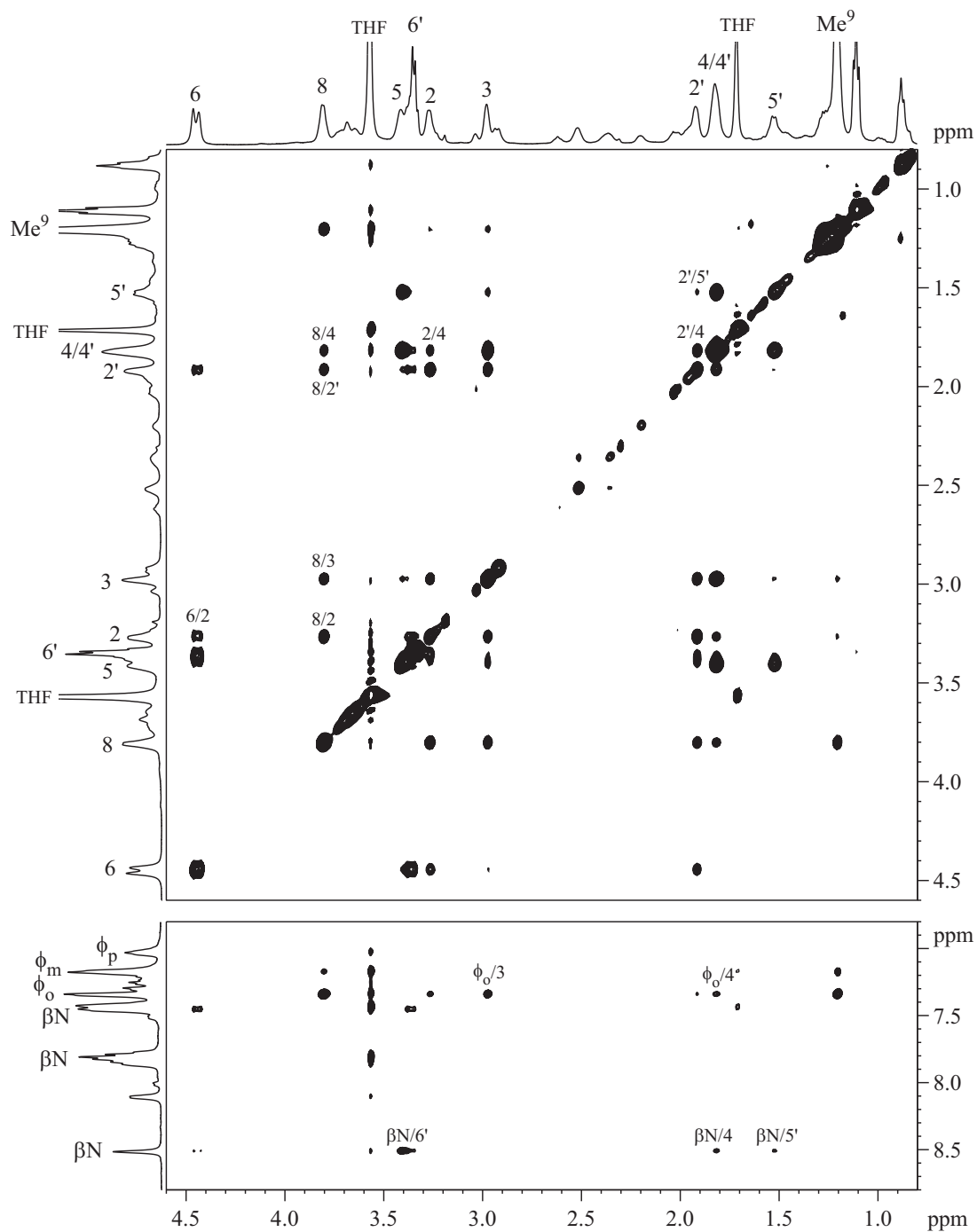
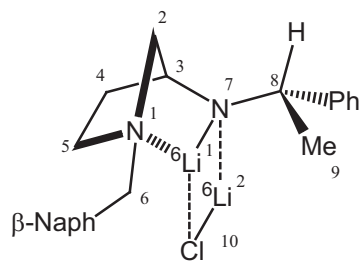


Figure 19. Agrandissements de la carte 2D NOESY $^1\text{H}, ^1\text{H}$ du complexe **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$ réalisé dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

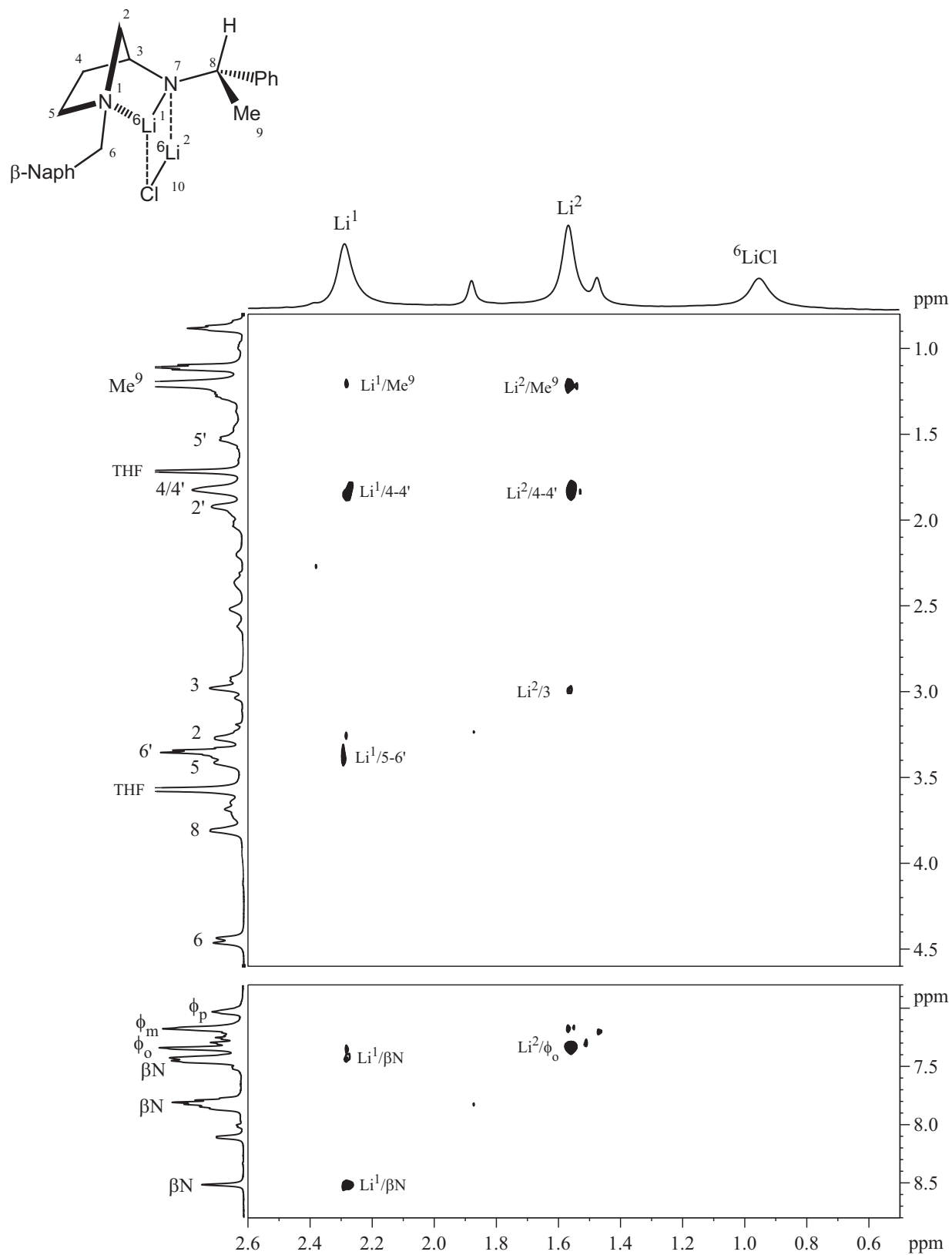


Figure 20. Agrandissements de la carte 2D HOESY ^6Li , ^1H du complexe **3-AP5c** / chlorure de lithium réalisé dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

a. Caractérisation de l'espèce majoritaire

En ce qui concerne l'espèce majoritaire, le spectre 1D ^1H (Figure 18a et b) montre un éclatement des déplacements chimiques des paires de protons 2, 5 et 6, caractéristique de la coordination intramoléculaire du cation lithium par l'azote du cycle pyrrolidinique²⁴⁹. L'observation sur le spectre 1D ^6Li de deux signaux d'égale intensité à 1,53 ppm et 2,25 ppm suggère la formation d'un complexe mixte de stoechiométrie 1:1 entre la **3-AP5c** et le chlorure de lithium marqué ^6Li .

La caractérisation complète de l'espèce majoritaire a été effectuée à partir des informations contenues sur les cartes 2D NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^6Li , ^1H . Ainsi, l'observation sur la carte NOESY ^1H , ^1H (Figure 19) de taches de corrélation entre les protons H^2 et H^4 ou H^2 et H^5 et sur la carte HOESY ^6Li , ^1H (Figure 20) entre le lithium Li^1 et les protons H^4 , H^5 et H^6 est en accord avec un pliage de la structure en une forme azanorbornyle (Schéma 47).

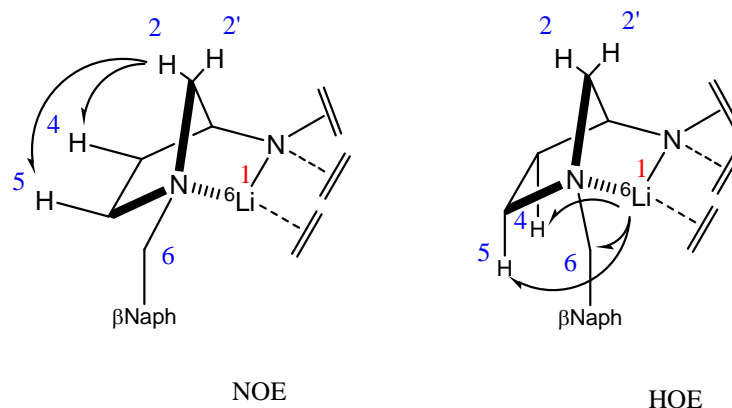


Schéma 47

La présence de corrélations entre le proton H^8 et les protons H^2 , $\text{H}^{2'}$ et H^3 sur la carte NOESY ^1H , ^1H ainsi que l'observation de taches de corrélation entre le lithium Li^2 et les protons H^3 et H^4 sur la carte HOESY ^6Li , ^1H suggèrent une complexation du chlorure de lithium du côté de la face concave de la structure pontée. Il se forme ainsi un complexe de type *endo* où la chaîne aminée latérale est orientée du côté du carbone pontant C^2 (Schéma 48).

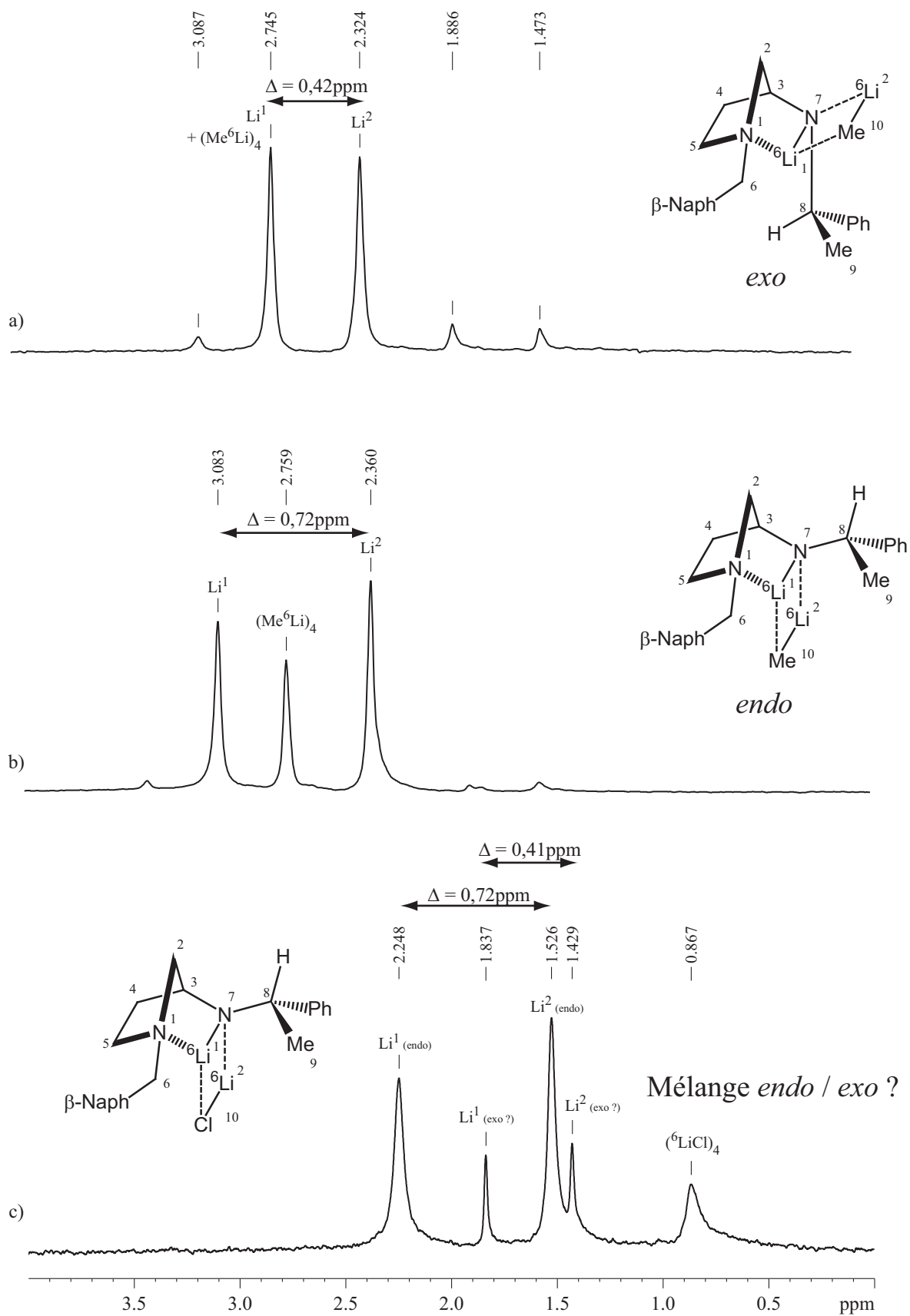


Figure 21. Agrandissements des spectres 1D 6Li réalisés à $T = 195\text{K}$ sur les complexes a) **3-AP5d**/ Me^6Li b) **3-AP5c**/ Me^6Li et c) **3-AP5c**/ 6LiCl dans le $THF-d_8$.

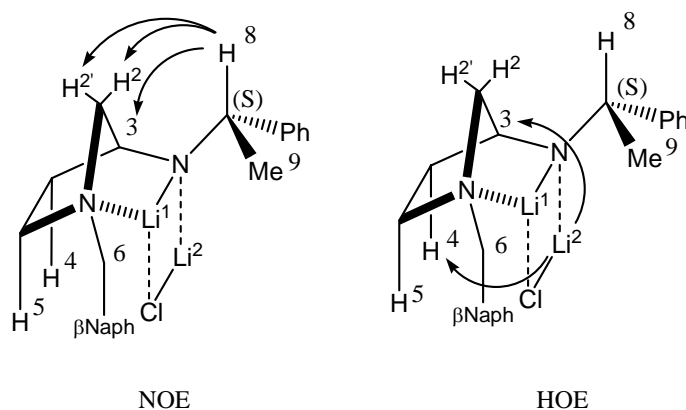


Schéma 48

Sur les cartes NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^6Li , ^1H , seules les corrélations dipolaires pour l'espèce majoritaire sont clairement observées. Il est intéressant de noter que la différence de déplacement chimique mesurée sur le spectre 1D ^6Li entre les deux signaux majoritaires du complexe avec le $^6\text{LiCl}$ (Figure 21c) est similaire à celle observée entre les singulets du complexe *endo* formé entre la **3-AP5c** et le Me^6Li (Figure 21a)²⁶¹.

b. Caractérisation de l'espèce minoritaire

Intéressons nous maintenant à l'espèce minoritaire formée dans le milieu. Son étude est rendue difficile par sa faible concentration mais il est frappant de constater que la différence de déplacement chimique observée dans le cas du complexe **3-AP5d** / Me^6Li de topologie *exo* (Figure 21b)²⁶¹ se retrouve entre les deux signaux minoritaires (Figure 21c). Ce résultat suggère que l'addition de 1,2 équivalents de $^6\text{LiCl}$ sur l'amidure de lithium dérivé de la **3-AP5c** conduit à la formation simultanée d'un complexe de topologie *endo* (majoritaire) et d'un agrégat de topologie *exo* (minoritaire) dans des proportions 3 pour 1 respectivement. Ces observations seront discutées ultérieurement (p. 70).

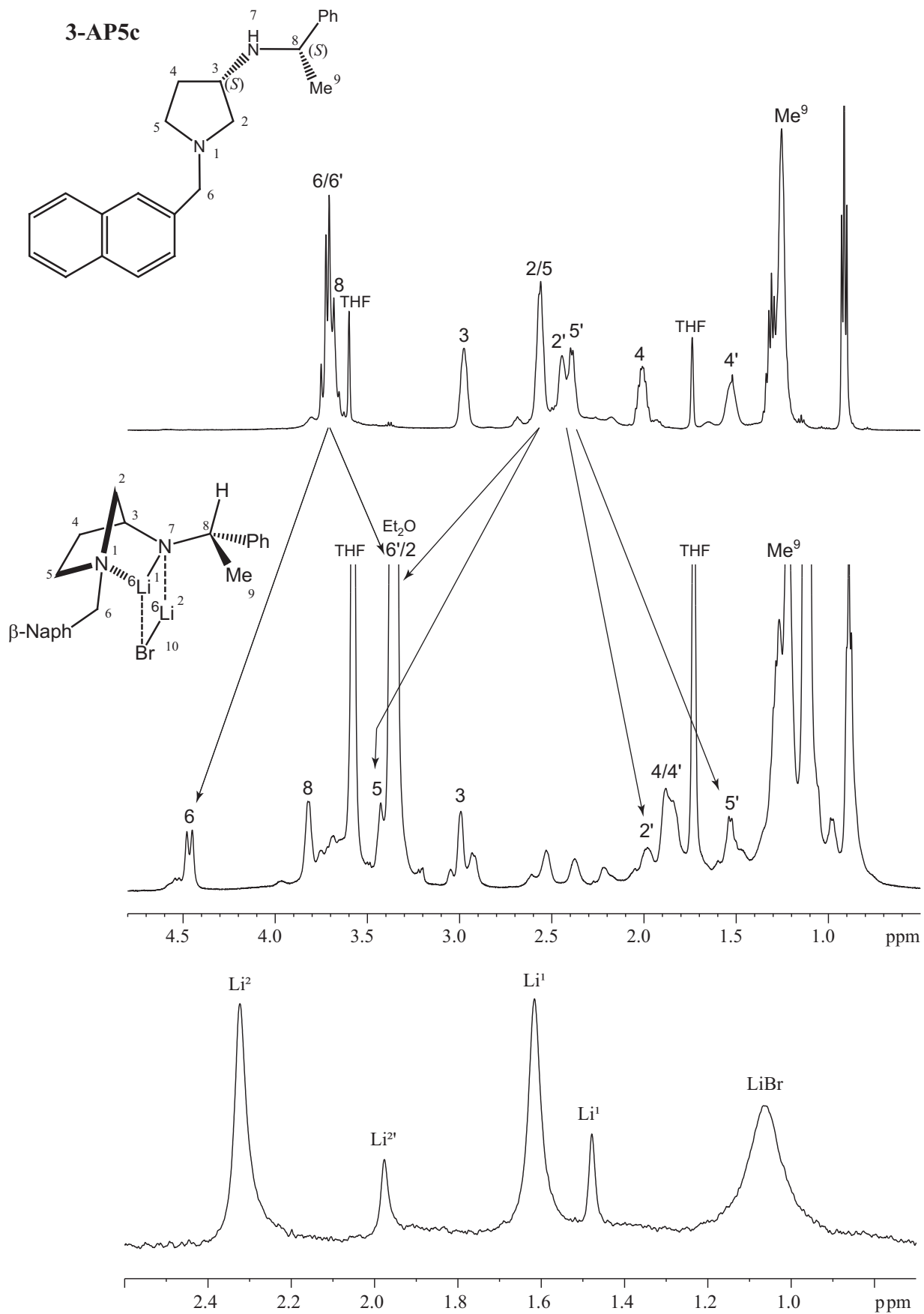


Figure 22. Agrandissements de spectres RMN 1D ^1H réalisés dans le THF-d_8 à $T=195\text{K}$

a) amine **3-AP5c**, b) complexe **3-AP5c** / bromure de lithium,

c) spectre RMN 1D ^6Li du complexe **3-AP5c** / bromure de lithium.

III.1.2. Etude du complexe mixte amidure de lithium / bromure de lithium

Afin de généraliser les observations concernant la formation d'un complexe mixte 1:1 entre un amidure et un halogénure de lithium, nous avons réalisé la même étude avec du bromure de lithium.

Le bromure de lithium utilisé est issu de la synthèse, dans le pentane, du *n*-butyllithium marqué au lithium 6 comme indiqué chapitre II (Schéma 49)^{262,263} (Annexe 2). De la même façon, après centrifugation pour séparer le bromure de lithium, insoluble dans ce solvant, du *n*-butyllithium, le pentane a été évaporé sous vide et remplacé par du THF-*d*₈ préalablement distillé sur sodium et benzophénone.

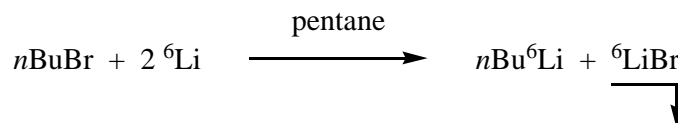


Schéma 49

La solution pour l'étude RMN est préparée directement dans le tube en deux étapes selon un protocole similaire à celui décrit avec LiCl. A 1 équivalent d'amine **3-AP5c** est ajouté 1,1 équivalents de méthyllithium pour former l'amidure de lithium correspondant puis 1,6 équivalents de bromure de lithium sont introduits dans la solution à basse température. Afin de caractériser l'agrégat formé, une série de spectres RMN à une et deux dimensions, à basse température (T = 195 K), sur une solution d'amine de concentration 0,25 M dans du THF-*d*₈ maintenue sous atmosphère d'argon préalablement séché sur *n*-BuLi²⁶¹, est enregistrée.

L'observation sur le spectre 1D lithium de nombreux signaux ainsi que la complexité du spectre proton (Figure 22b et c) suggèrent que nous sommes là encore en présence de plusieurs espèces en solution. Nous pouvons également noter la présence d'un excès de bromure de lithium caractérisé par un singulet vers 1 ppm sur le spectre 1D ⁶Li.

L'attribution des signaux ¹H, ⁶Li et ¹³C a été réalisée à l'aide du spectre 1D ⁶Li et des cartes 2D COSY ¹H, ¹H, NOESY ¹H, ¹H et HMQC ¹H, ¹³C et nous a permis de caractériser

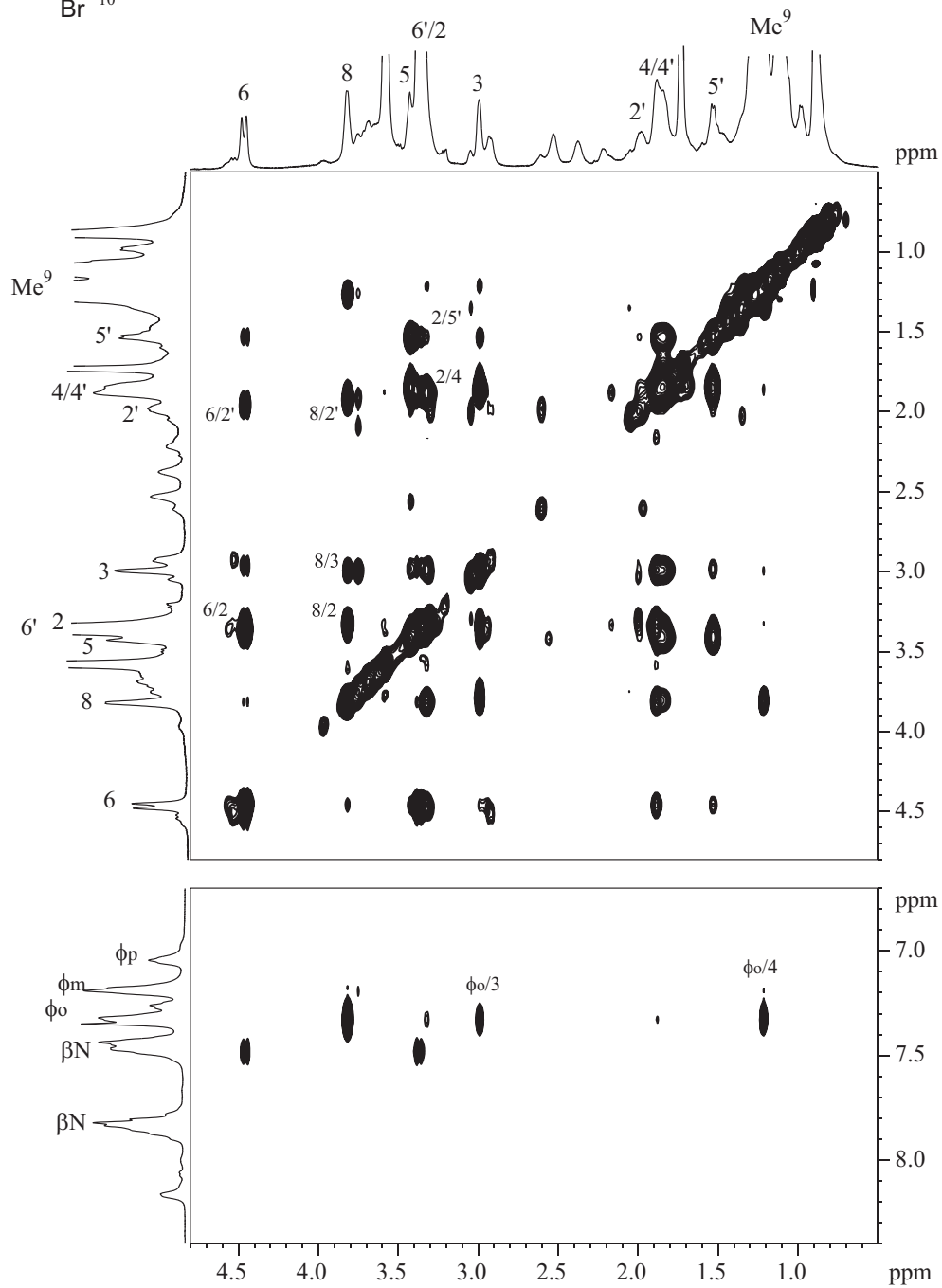
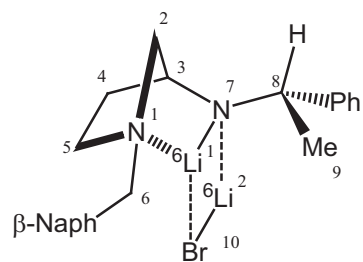


Figure 23. Agrandissements de la carte 2D NOESY ^1H , ^1H du complexe **3-AP5c** / $^6\text{LiBr}$ réalisé dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

parfaitement l'espèce majoritaire présentant deux signaux en lithium à 2,30 et 1,59 ppm. Il est à noter que ces valeurs de déplacement chimique sont très proches de celles observées dans le cas de la complexation du chlorure de lithium sur la face *endo* de l'amidure de lithium dérivé de la **3-AP5c** (2,25 et 1,53 ppm).

De la même façon, nous observons sur le spectre 1D ^1H l'éclatement familier des déplacements chimiques des paires de protons 2, 5 et 6, pour l'espèce majoritaire (Figure 22 a et b). L'observation sur le spectre 1D ^6Li de deux signaux d'égale intensité à 2,30 et 1,59 ppm est en parfait accord avec la formation d'un agrégat mixte de stoechiométrie 1:1 entre la **3-AP5c** et le bromure de lithium.

La structure tridimensionnelle du complexe formé est déduite des informations recueillies sur la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H (Figure 23). En effet, l'observation de taches de corrélation entre les protons H^2 et H^4 , $\text{H}^{5'}$ et H^6 est en accord avec un pliage de la structure en une forme azanorbornyle (Schéma 50).

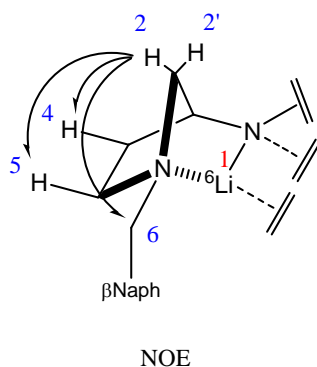
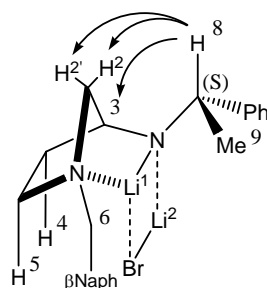


Schéma 50

Par ailleurs, la présence de corrélations fortes entre le proton H^8 et les protons H^2 et $\text{H}^{2'}$ ainsi qu'avec le proton H^3 sur la carte 2D NOESY ^1H , ^1H suggère une complexation du bromure de lithium du côté de la face concave de la structure pontée formant ainsi un complexe de type *endo* où la chaîne aminée latérale est orientée du côté du carbone pontant C^2 (Schéma 51).



NOE

Schéma 51

Sur la carte 2D NOESY ^1H , ^1H , seules les corrélations dipolaires de l'espèce majoritaire sont clairement observées. De ce fait, nous n'avons pas pu caractériser la structure de l'espèce minoritaire. De la même manière que dans le cas précédent (Chapitre III.1.2, p. 67), la différence de déplacement chimique observée sur le spectre 1D ^6Li dans le cas de l'agrégat **3-AP5d** / Me^6Li , de topologie *exo*²⁶¹, se retrouve entre les deux signaux minoritaires. Nous proposons, comme dans le cas de l'agrégat **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$, que l'espèce minoritaire est un complexe mixte 1:1 entre l'amidure dérivé de la **3-AP5c** et le bromure de lithium de topologie *exo*.

III.1.3. Analyse des résultats

Ces deux expériences montrent que, comme dans le cas du méthyllithium, l'approche d'un halogénure de lithium sur l'amidure dérivé de la **3-AP5c** conduit majoritairement à un agrégat mixte de topologie *endo*. Cependant, nous avons également pu noter, sur les spectres RMN 1D ^6Li des complexes **3-AP5c** / LiX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), la présence d'une espèce minoritaire correspondant probablement à l'agrégat *exo* et dont la proportion varie suivant le partenaire lié à l'amidure. Ainsi, dans le cas du complexe **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$, nous obtenons un rapport entre *endo* / *exo* d'environ 3:1 tandis que pour l'agrégat **3-AP5c** / $^6\text{LiBr}$, ce rapport avoisine 4:1.

On suppose, dans la discussion qui suit, que la formation des divers agrégats formés avec l'amidure est sous contrôle cinétique et donc qu'elle n'est pas l'objet d'un équilibre entre partenaires. Ainsi, l'approche de l'organolithien, alkylolithien ou halogénure de lithium, serait gouvernée à longue distance par des facteurs électrostatiques, puis par des facteurs stériques (à courte distance). L'ensemble de ces deux types d'interactions régit le rapport final entre les

agrégats *endo* et *exo*. Les halogénures de lithium étant des entités fortement polarisées, les effets à longue distance pourraient partiellement occulter les effets de gêne stérique. L'approche de ces espèces sur un amidure dont l'azote est plan²⁶⁴ pourrait alors avoir lieu selon un mode pro *endo* ou pro *exo* sur les amidures de **3-AP5** (Schéma 52). Différents états d'agrégation pour les halogénures de lithium peuvent être également envisagés, qui pourraient jouer un rôle plus ou moins important dans le sens d'addition de ces espèces sur l'amidure. Ce point sera discuté ultérieurement (p. 90).

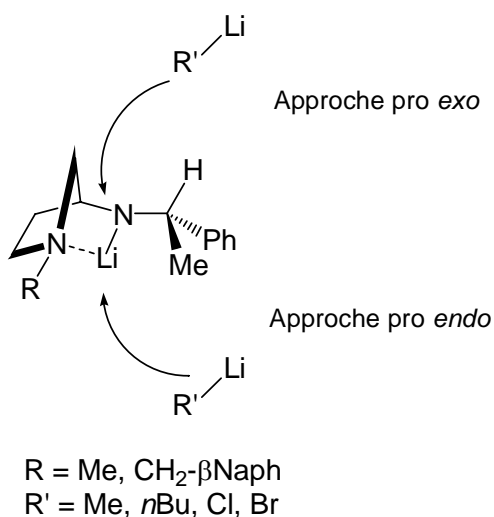


Schéma 52

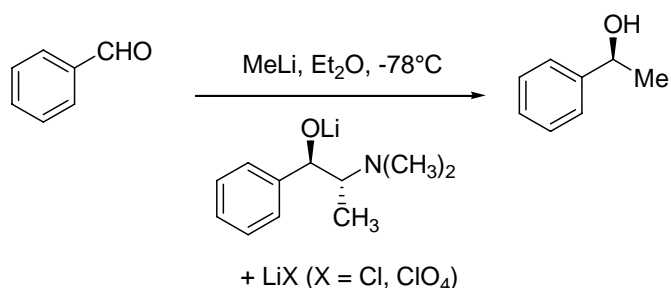
La formation de complexes mixtes entre un amidure de 3-aminopyrrolidine et un halogénure de lithium étant démontrée, il devenait primordial de connaître la stabilité relative des agrégats mixtes **3-AP5** / Me^6Li et **3-AP5** / ${}^6\text{LiX}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) afin d'essayer de comprendre le rôle joué par les sels de lithium dans la réaction modèle de synthèse asymétrique présentée plus haut.

III.2. Stabilité des complexes 3-aminopyrrolidine / méthyllithium vis-à-vis des sels de lithium

Si les « effets de sel » sont connus de longue date en chimie organométallique, l'équipe de Koga²⁶⁵ a pour la première fois étudié en détail, en 1990, l'influence du bromure de lithium dans le cas d'alkylations nucléophiles énantiosélectives de cétones cycliques impliquant des amidures de lithium chiraux. Par la suite, l'influence de sels de lithium dans d'autres réactions

énantiosélectives (protonation, déprotonation, alkylation de lactones...) ^{250,257,266-271} a été étudiée. Ces travaux ont montré que l'ajout de sel de lithium, ou leur formation *in situ*, aboutissait à une meilleure sélectivité de la réaction. Les groupes de Collum ^{250,257} puis Koga ^{254,255} ont réalisé des analyses spectroscopiques afin de comprendre l'origine du phénomène chimique macroscopique. Ces études ont mis en évidence la formation d'agrégats mixtes amidure / halogénure de lithium et ces auteurs ont suggéré que ces entités, et plus particulièrement le dimère mixte amidure / LiCl, pouvaient être à l'origine de la haute sélectivité de la déprotonation de cétones.

A notre connaissance, un seul exemple d'influence néfaste des sels de lithium a été décrit à ce jour dans le cas d'une alkylation énantiosélective d'un aldéhyde en présence d'un alcoolate de lithium chiral (Schéma 53) ²⁷².



[LiCl]	[LiClO ₄]	e.e. (%)
M	M	
-	-	20
0,05	-	9
0,1	-	4,5
-	0,1	4

Schéma 53

Les auteurs (Jackman) suggèrent que ces sels de lithium forment des agrégats mixtes soit avec l'alcoolate de lithium chiral ou bien avec l'alkyllithium, voire avec les deux simultanément, à l'exclusion des espèces responsables de l'énantiosélectivité.

III.2.1. Résultats chimiques

Des travaux récents effectués au laboratoire²⁷³, et concernant l'influence des sels de lithium lors de la réaction modèle présentée dans le Chapitre II.1, ont montré un effet néfaste des halogénures de lithium sur les inductions. En effet, lors de l'ajout dans le milieu réactionnel d'un équivalent de chlorure de lithium, le rendement et les excès énantiomériques observés chutent sans que les taux de conversion d'aldéhyde en alcool, déterminés sur le spectre RMN 1D ¹H, soient grandement affectés (Tableau 12 Entrées 1 et 2). Cette étude a également montré que les énantiosélectivités deviennent pratiquement nulles dans le cas d'un ajout de sel de lithium supérieur à 2 équivalents (Tableau 12 Entrée 3). Le Schéma 54 présente la procédure suivie lors de ces travaux.

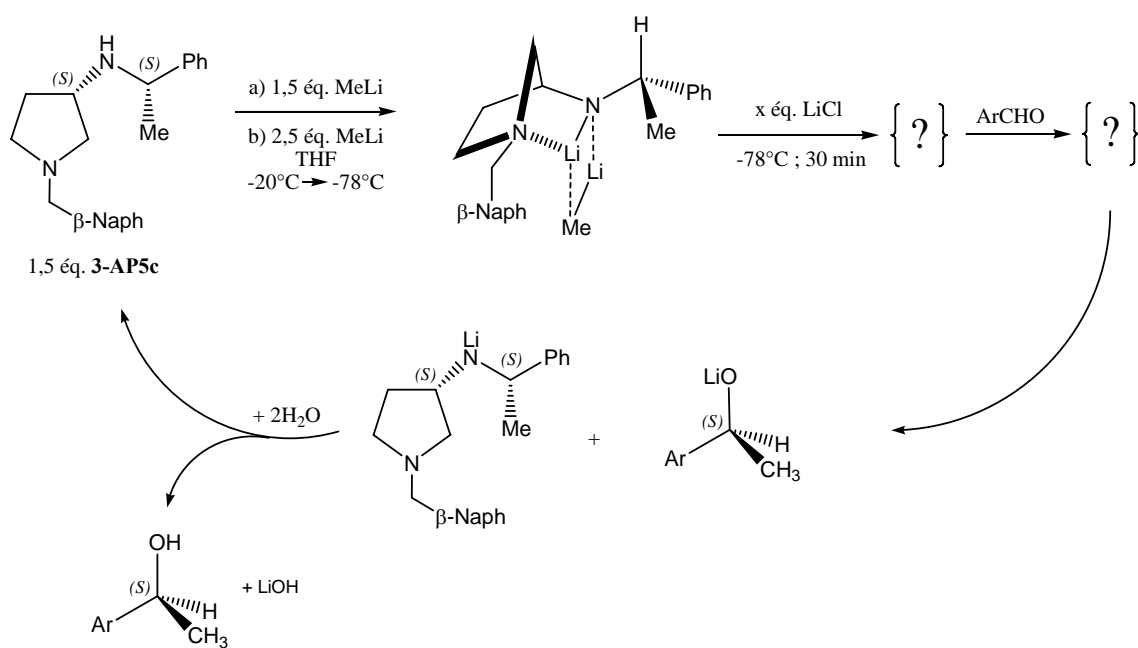


Schéma 54

Entrée	Eq. LiCl	Conv. (%)	Rdt (%)	e.e. (%)	Alcool
1	0	96	57	59	<i>S</i>
2	1,5	80	37	36	<i>S</i>
3	4	14	n.d.	4	<i>S</i>

Tableau 12 : Etude de l'influence du chlorure de lithium sur la réaction d'addition nucléophile énantiosélective de méthyllithium sur l'*o*-tolualdéhyde.

Ces résultats suggèrent que la présence de chlorure de lithium interfère avec la complexation du méthyllithium à l'inducteur chiral, entraînant alors l'addition de l'alkyllithien indifféremment sur la face Ré ou la face Si de l'aldéhyde (Schéma 55).

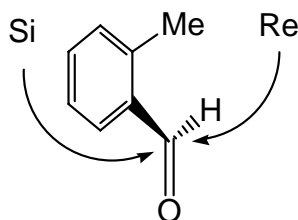


Schéma 55

Nous avons décidé de réaliser deux expériences dans le but d'identifier l'intermédiaire de réaction prépondérant dans le milieu réactionnel au moment de l'ajout de l'aldéhyde aromatique. La première expérience a consisté à ajouter sur le complexe formé entre la **3-AP5c** et le $^6\text{LiCl}$ du méthyllithium et la seconde à réaliser l'addition inverse, c'est-à-dire du chlorure de lithium sera additionné sur l'agrégat **3-AP5c** / Me^6Li (Schéma 56).

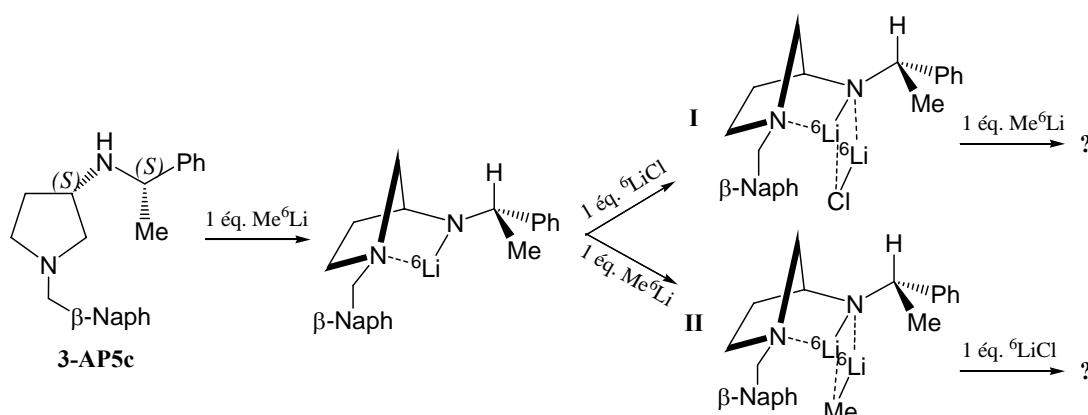


Schéma 56

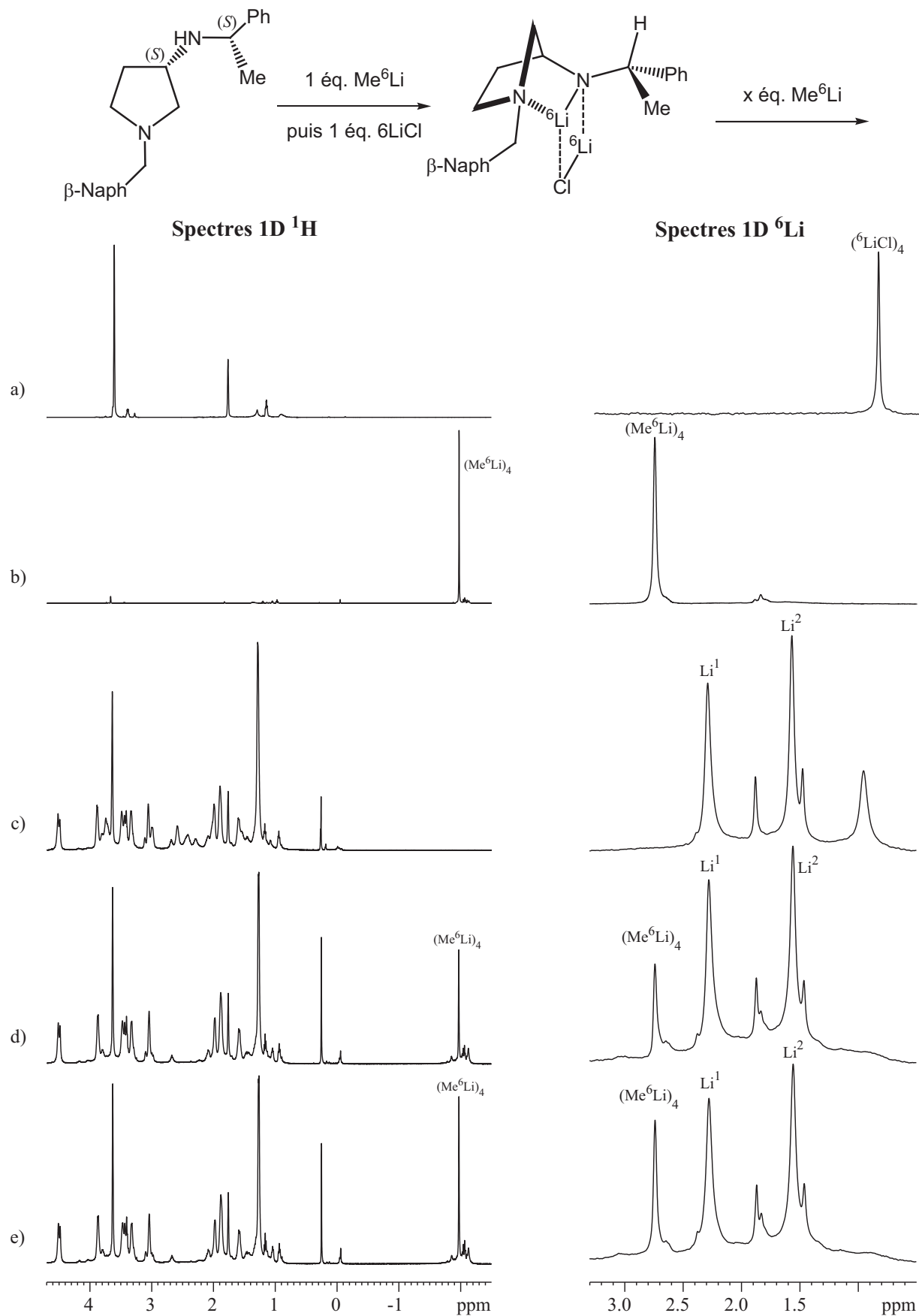


Figure 24. Ajouts de méthyllithium sur le complexe **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$. Agrandissements des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés dans le THF- d_8 . a) $^6\text{LiCl}$ pollué par des solvants, b) Me^6Li pur, c) complexe **3-AP5c** / chlorure de lithium, d) ajout de 0,6 éq. de méthyllithium, e) ajout de 0,7 éq. de méthyllithium.

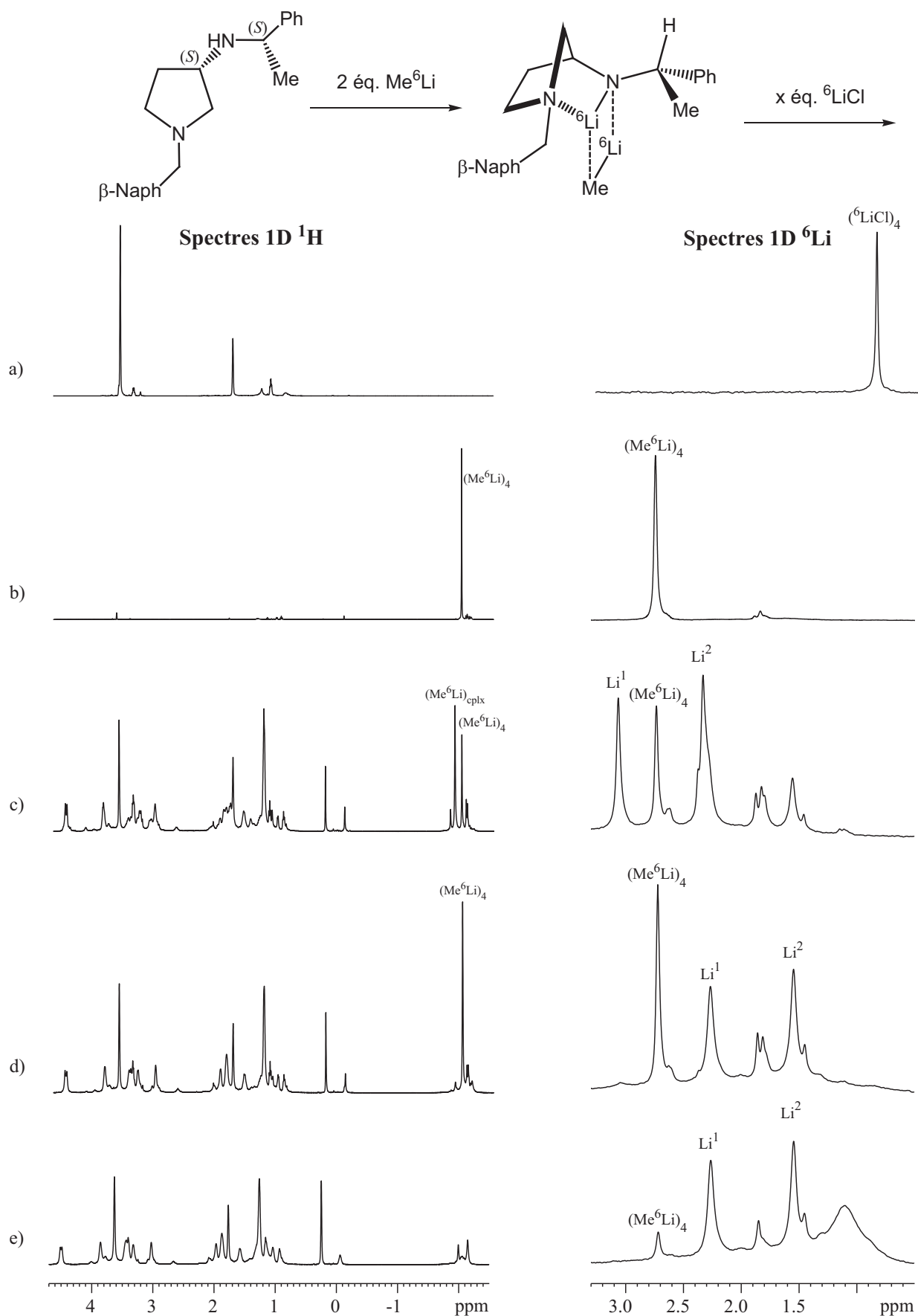


Figure 25. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5c**/ Me^6Li . Agrandissements des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés dans le THF- d_6 . a) $^6\text{LiCl}$ pollué par des solvants, b) Me^6Li pur, c) complexe **3-AP5c** / méthyllithium, d) ajout de 1 éq. de chlorure de lithium, e) ajout d'un 2^{ème} éq. de $^6\text{LiCl}$.

*III.2.2. Ajouts de méthyllithium sur le complexe **3-AP5c** / chlorure de lithium*

Dans un premier temps, l'agrégat mixte entre la **3-AP5c** et le chlorure de lithium marqué ^6Li a été préparé directement dans le tube comme décrit précédemment, puis une solution de Me^6Li dans le $\text{THF-}d_8$ a été ajoutée.

Les deux types d'agrégats mixtes (**3-AP5c**/ Me^6Li et **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$) susceptibles de se former lors de cette expérience étant connus, la simple analyse des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li nous a permis d'établir quelles espèces étaient présentes en solution. Ainsi, l'alignement des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés à 195K sur une solution de complexe **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$ avec différents ajouts de méthyllithium sont représentés sur la Figure 24.

L'ajout de 0,6 éq. de méthyllithium n'entraîne pas de changements significatifs sur les spectres ^1H et ^6Li hormis l'apparition des signaux correspondant au Me^6Li libre vers -2 ppm en proton et 2,74 ppm en lithium (Figure 24d). Lorsque l'on réalise un ajout supplémentaire de méthyllithium, pour atteindre 1,3 équivalents (Figure 24e), aucun changement n'est observé sur les spectres 1D ^1H et 1D ^6Li à l'exception de l'augmentation de l'intensité des signaux caractéristiques du méthyllithium libre (tétramère). Ces résultats suggèrent que le complexe **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$ n'est pas modifié par la présence de méthyllithium.

*III.2.3. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5c** / méthyllithium*

Nous avons ensuite réalisé l'addition inverse à précédemment : le complexe **3-AP5c**/ Me^6Li a été préparé par deux ajouts successifs à -78°C de 1,2 équivalents de méthyllithium à une solution d'amine environ 0,23 M dans du $\text{THF-}d_8$ puis des quantités croissantes de $^6\text{LiCl}$ ont été ajoutées à la solution. La Figure 25 présente les alignements des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés à 195K après différents ajouts de sel de lithium.

Le spectre 1D ^6Li du complexe mixte **3-AP5c** / Me^6Li avant même l'ajout de chlorure de lithium présente des signaux caractéristiques de l'agrégat **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$ à 1,53 et 2,25 ppm

(Figure 25c). Une légère pollution de la solution de méthyllithium par le sel de lithium explique très probablement cette observation (Schéma 45, p. 63).

Les spectres 1D ^1H et 1D ^6Li obtenus après l'ajout de 1 équivalent de chlorure de lithium (par rapport à l'amine) (Figure 25d) montrent des modifications notables dans la solution. En particulier, sur le spectre lithium, nous observons une augmentation de l'intensité des signaux correspondant au méthyllithium libre ($\delta = 2,74$ ppm) et au complexe formé entre l'amidure de lithium et le sel de lithium ($\delta = 1,53$ ppm, $\delta = 2,25$ ppm) tandis que l'intensité des deux signaux lithium du complexe **3-AP5c** / Me^6Li ($\delta = 3,08$ ppm, $\delta = 2,36$ ppm) diminue fortement. Ces observations sont confirmées par la décroissance du signal proton du méthyllithium complexé à l'amidure vers $-2,2$ ppm et l'augmentation concomitante du signal du méthyllithium tétramère vers $-2,0$ ppm. Ces résultats montrent clairement que l'ajout de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5c** / méthyllithium provoque le déplacement du méthyllithium par le chlorure de lithium.

Ces premières observations sont par ailleurs confirmées lors de l'ajout d'un second équivalent de chlorure de lithium (par rapport à l'amine) (Figure 25e). Les signaux lithium de l'agrégat **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$ deviennent alors majoritaires et l'intensité du signal du méthyllithium libre diminue tandis qu'un signal large apparaît vers 1 ppm. Il semblerait donc que de nouvelles espèces se forment dans le milieu. Ces signaux proviennent vraisemblablement de complexes mixtes de type $(\text{Me}^6\text{Li})_{4-n} / (^6\text{LiCl})_n$.

Nous notons également sur les spectres 1D ^6Li enregistrés après introduction du chlorure de lithium dans le milieu, la présence des singulets attribués précédemment au complexe de topologie *exo* à $\delta = 1,48$ ppm et $\delta = 1,84$ ppm. L'intégration des signaux correspondants aux deux topologies est réalisée sur le spectre 1D ^6Li et conduit à un rapport *endo/exo* d'environ 5:1. Ainsi, la substitution du méthyllithium par le chlorure de lithium semble provoquer un certain degré d'épimérisation de l'azote de la chaîne aminée latérale (Schéma 57).

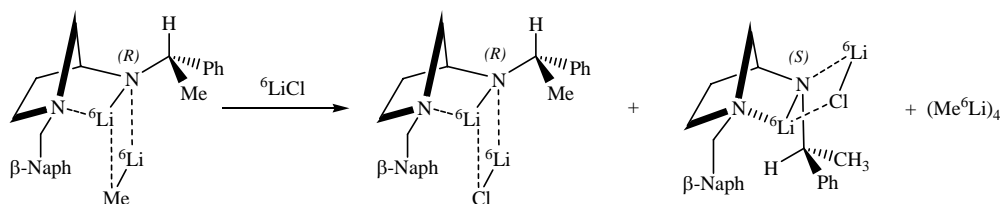


Schéma 57

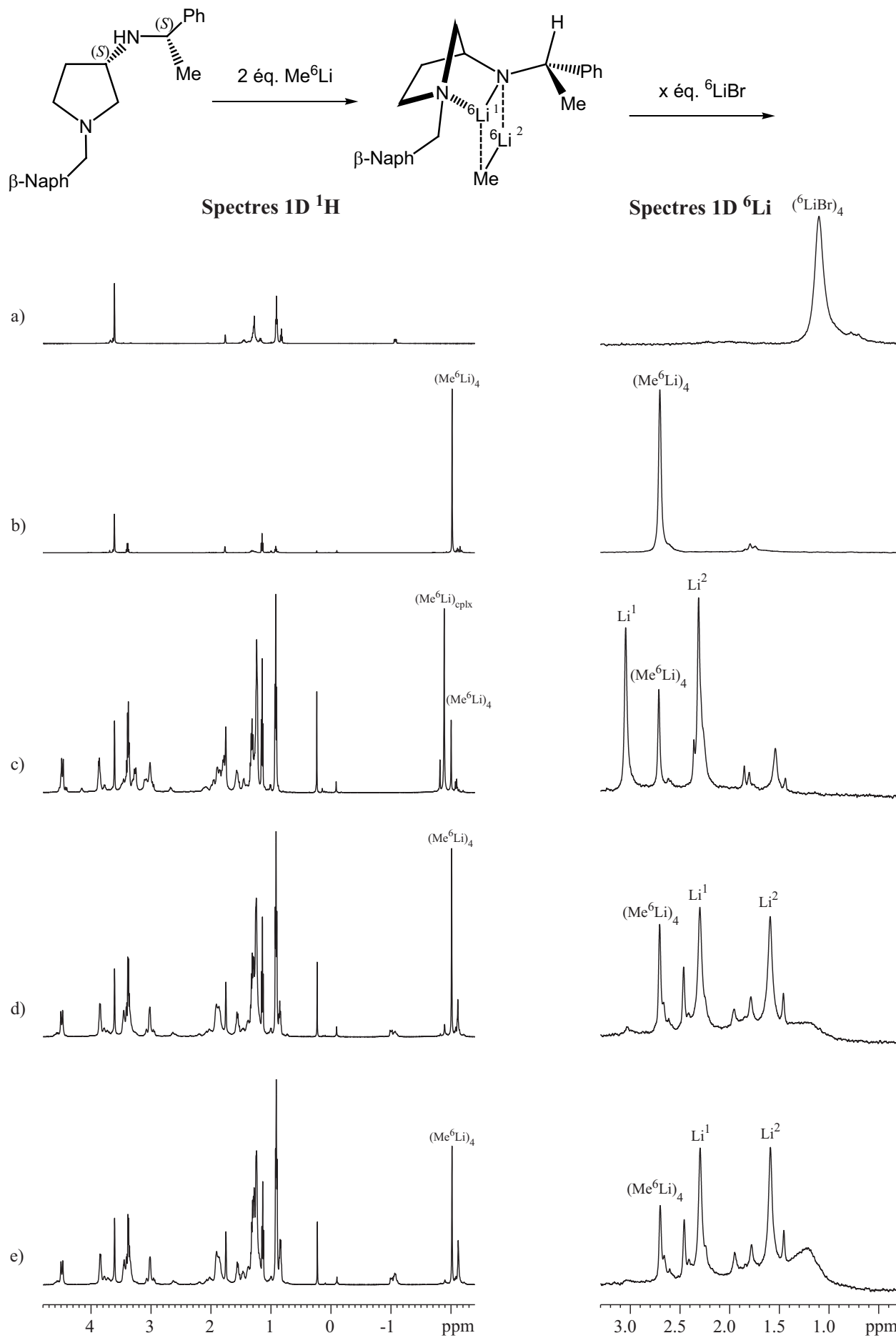


Figure 26. Ajouts de bromure de lithium sur le complexe **3-AP5c**/ Me^6Li . Agrandissements des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés dans le $\text{THF-}d_6$. a) $^6\text{LiBr}$ pollué par des solvants, b) Me^6Li pur; c) complexe **3-AP5c** / méthyllithium, d) ajout de 0,5 éq. de bromure de lithium, e) ajout de 1 éq. de $^6\text{LiBr}$.

Ces résultats suggèrent que l'agrégat mixte amidure / chlorure de lithium est plus stable que son compétiteur amidure / méthyllithium. Afin de généraliser cette conclusion aux halogénures de lithium, nous avons étudié la stabilité des agrégats formés entre la **3-AP5c** et le méthyllithium vis-à-vis du bromure de lithium, dont le complexe mixte avec cette même amine est décrit plus haut.

III.2.4. Ajouts de bromure de lithium sur le complexe 3-AP5c / méthyllithium

Une solution de complexe mixte amidure de lithium / méthyllithium a été préparée, comme précédemment, directement dans le tube RMN par additions successives de 1,2 puis 1,2 équivalents de méthyllithium à une solution de **3-AP5c** (0,20 M) à -78°C. Les spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés pour cette solution confirment la formation de l'agrégat mixte amidure / méthyllithium. Ensuite, 1 équivalent de bromure de lithium est introduit dans le tube RMN.

Le spectre 1D ^6Li est très complexe et présente plusieurs signaux mineurs. Ces espèces minoritaires peuvent éventuellement provenir de la présence de $^6\text{LiCl}$ dans la solution de Me^6Li comme nous avons pu l'observer lors d'études précédentes, mais également de $n\text{-Bu}^6\text{Li}$ contenu dans la solution de $^6\text{LiBr}$ utilisée. Ce second alkyllithien est clairement mis en évidence par ses signaux larges vers -1,0 ppm, caractéristiques des protons du groupement CH_2 métallé²⁷⁴. Nous pouvons raisonnablement envisager la formation d'agrégats mixtes entre ces diverses espèces donnant lieu à l'apparition de nombreux signaux minoritaires en lithium. Cependant, du fait de leur faible intensité, il n'a pas été possible d'identifier les espèces correspondantes.

L'alignement des spectres 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés à 195K sur une solution de complexe **3-AP5c**/ Me^6Li après différents ajouts de bromure de lithium sont représentés sur la Figure 26. Sur les spectres lithium, nous notons une extinction progressive des signaux caractéristiques de l'agrégat avec le méthyllithium au profit de ceux correspondants au complexe **3-AP5c**/ $^6\text{LiBr}$. Ce résultat combiné à la diminution, sur le spectre proton, de l'intensité du singulet correspondant aux protons du méthyllithium complexé à l'amidure (vers -1,8 ppm), et l'augmentation importante de l'intensité du signal du méthyllithium libre

(vers -2 ppm) montre que, comme le ${}^6\text{LiCl}$, le bromure de lithium substitue efficacement le méthyllithium dans le complexe.

Ces observations sont cohérentes avec les résultats obtenus lors de la réaction modèle d'alkylation nucléophile énantiosélective. En effet, la présence de sels de lithium dans le milieu conduit à la formation d'un agrégat mixte amidure / halogénure de lithium très stable et totalement inerte vis-à-vis de l'aldéhyde, induisant une baisse de l'énantiosélectivité de la réaction.

Nous avons montré que les halogénures de lithium en général semblent substituer le méthyllithium présent dans le complexe **3-AP5c** / Me^6Li de topologie *endo*. Il nous a semblé important d'étudier si ce comportement est identique dans le cas d'un agrégat de topologie *exo*. Pour cela, nous avons réalisé un suivi par RMN de l'agrégat **3-AP5d** / méthyllithium mis en présence d'un halogénure de lithium.

III.2.5. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5d** / méthyllithium

Nous avons d'abord synthétisé la *N*-(2-naphtylméthyl)-3-(*S*)-(1-(*R*)-phényléthyl)aminopyrrolidine (**3-AP5d**)²⁵⁹ (Schéma 58, Annexe 1). Les solutions de lithiens marqués ${}^6\text{Li}$ dans le THF- d_8 ont été préparées comme décrit plus haut (p. 65).

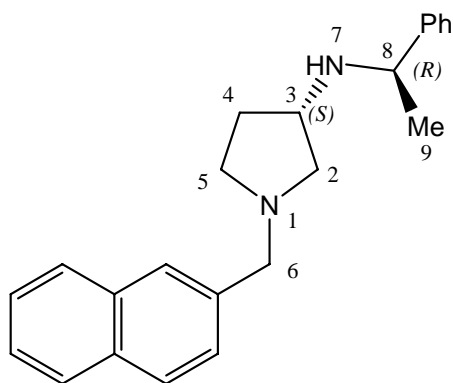
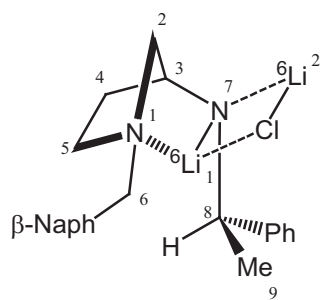


Schéma 58

Dans un premier temps, la solution de complexe **3-AP5d** / ${}^6\text{LiCl}$ dans le THF- d_8 a été préparée suivant un protocole similaire à celui employé précédemment et une série de spectres



3-AP5d

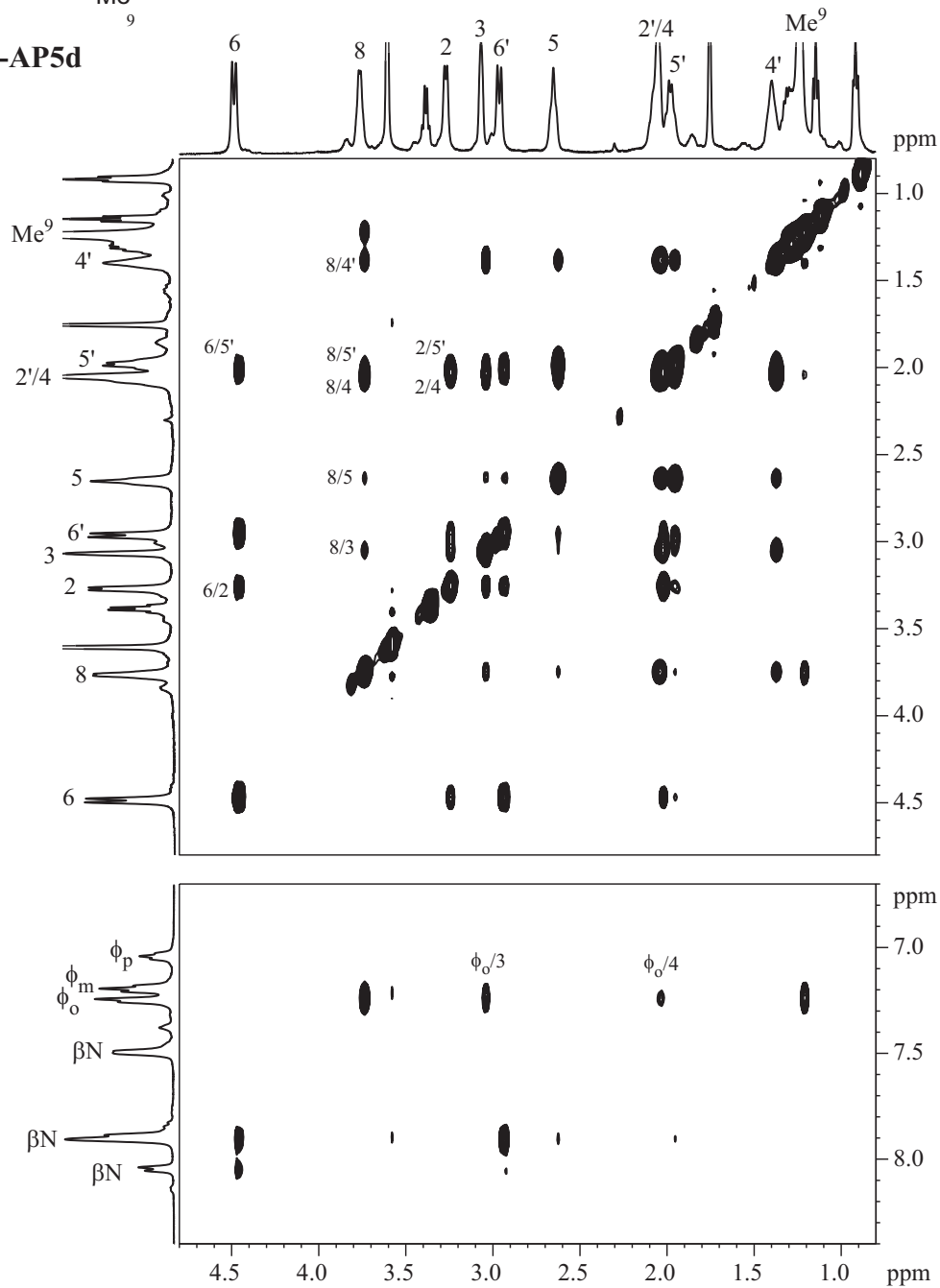


Figure 27. Agrandissements de la carte 2D NOESY ^1H , ^1H du complexe **3-AP5d** / $^6\text{LiCl}$ réalisé à $T = 195\text{K}$ dans le $\text{THF-}d_8$.

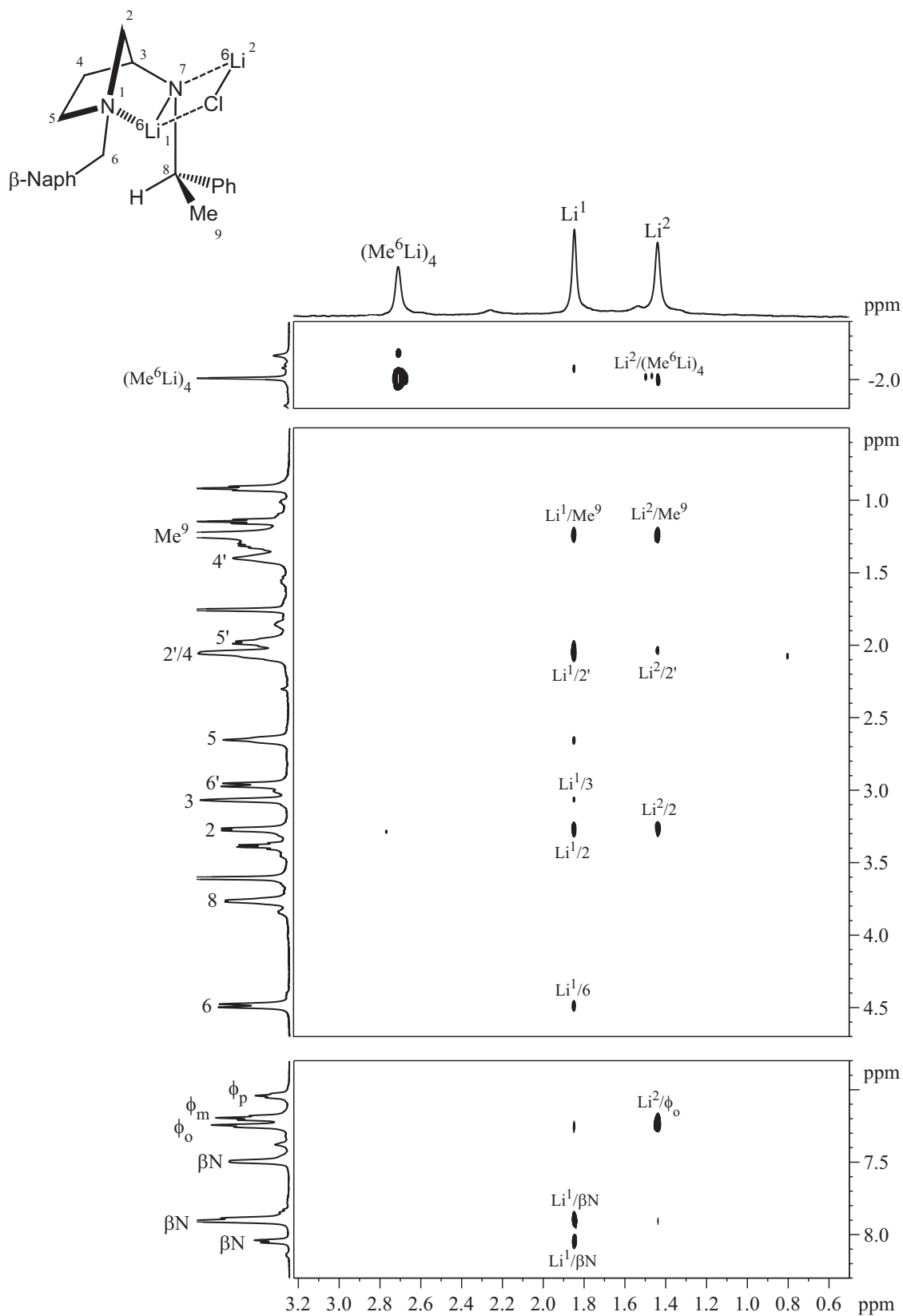


Figure 28. Agrandissements de la carte 2D HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ du complexe **3-AP5d** / chlorure de lithium en présence de méthyllithium libre réalisé dans le THF- d_8 à $T = 195\text{K}$.

RMN mono- et bidimensionnels ont été enregistrés à basse température. L'attribution des spectres 1D ^1H et 1D ^{13}C a été réalisée à l'aide des cartes de RMN 2D COSY ^1H , ^1H et HMQC ^1H , ^{13}C et les informations sur la structure 3D déduites des expériences NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^6Li , ^1H .

L'observation sur la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H (Figure 27) de corrélations dipolaires entre un proton H^2 et les protons H^4 , $\text{H}^{5'}$ et un proton H^6 et sur la carte HOESY ^6Li , ^1H (Figure 28) d'une corrélation dipolaire entre le lithium Li^1 et un proton H^6 est en accord avec un pliage de la structure selon la forme azanorbornyle déjà décrite (Schéma 59).

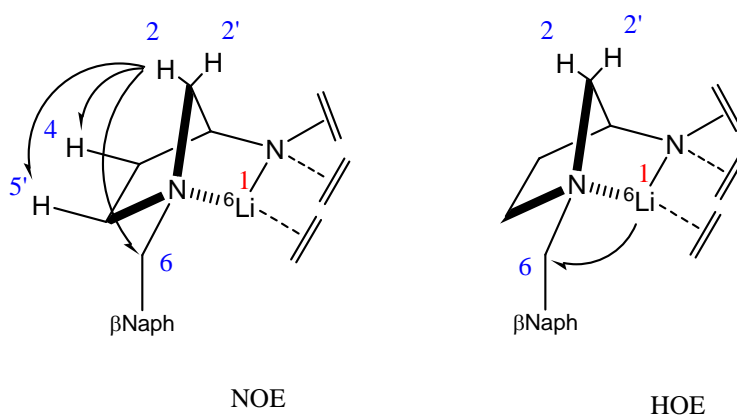


Schéma 59

La présence de taches de corrélation entre le proton H^8 et les protons H^4 , $\text{H}^{4'}$ et H^5 sur la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H ainsi que l'observation de corrélations dipolaires entre le proton Li^2 et les protons H^2 , $\text{H}^{2'}$ et H^3 sur la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H suggèrent une complexation du chlorure de lithium selon la face convexe de la structure pontée (Schéma 60). Il se forme ainsi un complexe de type *exo* dans lequel la chaîne aminée latérale se place du côté de la face concave du bicyclic norbornyle. Nous pouvons également noter la présence sur la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H d'une corrélation entre le lithium Li^2 appartenant à l'agrégat **3-AP5d** - $^6\text{LiCl}$ et des protons à champ fort $\delta = -2,0$ ppm caractéristiques du méthyllithium libre en solution. Nous reviendrons sur cette observation dans le chapitre suivant.

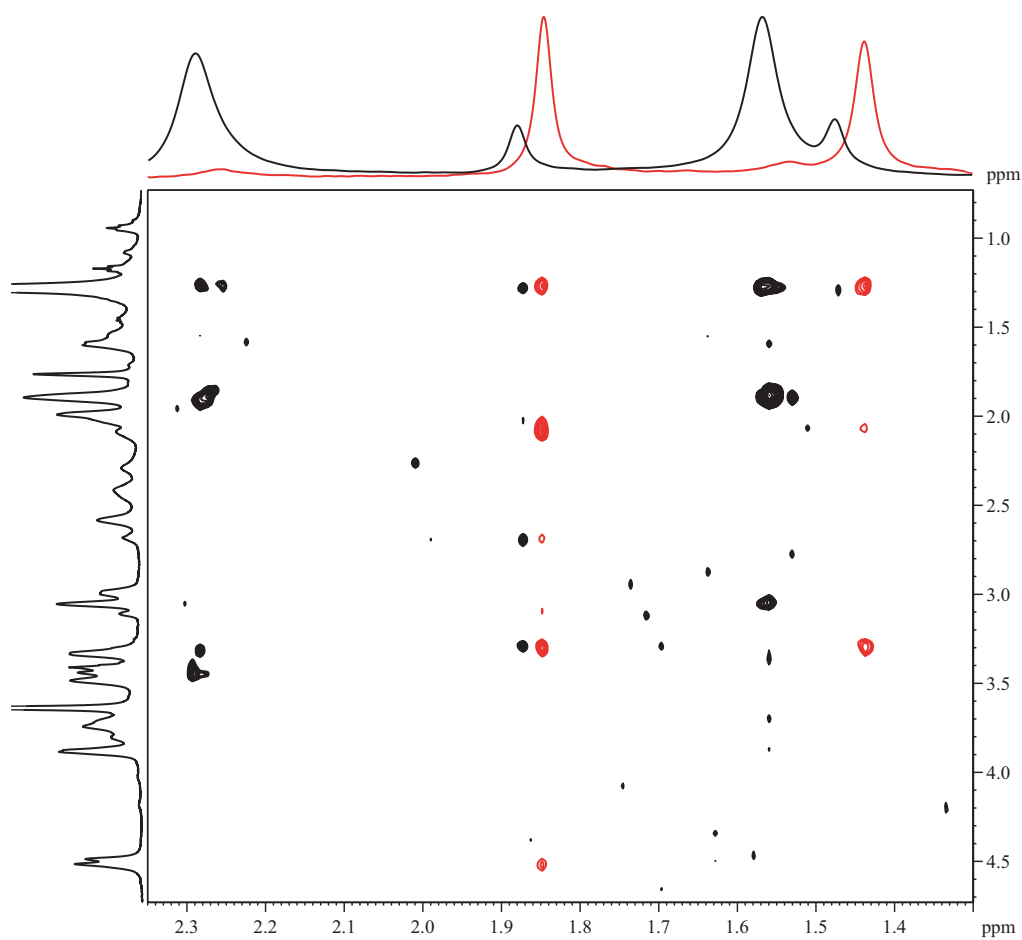
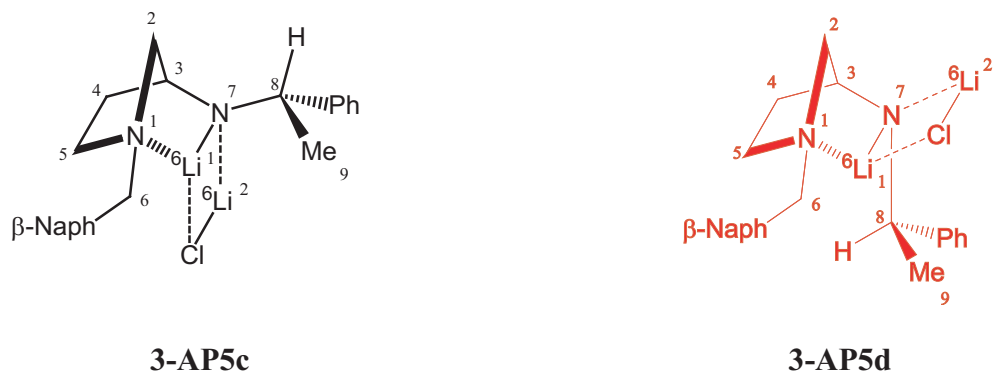


Figure 29. Superposition des cartes RMN 2D HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ enregistrées dans le THF- d_8 à T = 195 K sur les agrégats **3-AP5c** / ${}^6\text{LiCl}$ (Noir) et **3-AP5d** / ${}^6\text{LiCl}$ (Rouge)

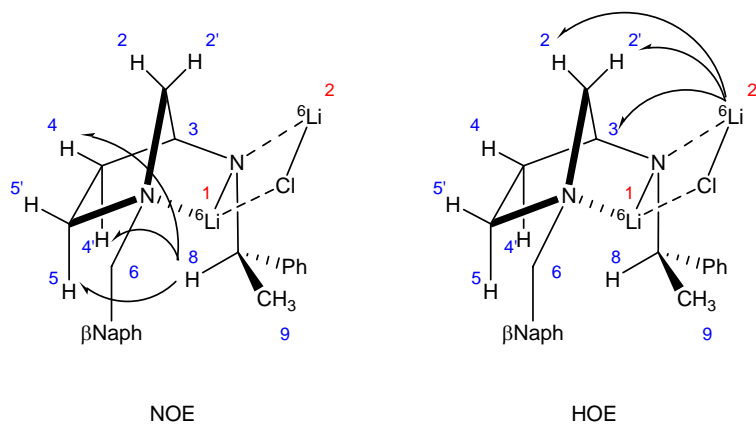


Schéma 60

L'observation de corrélations dipolaires sur la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H entre les protons ortho du noyau phényle et les protons H^4 et H^3 place comme précédemment le phényle vers l'extérieur de la structure du côté du carbone C^4 . Des taches de corrélation intenses sont par ailleurs observées sur la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H entre les protons du méthyle Me^9 et les deux lithiums Li^1 et Li^2 , confirmant que le méthyle se place sous le cœur $\text{Li}^1\text{-N}^7\text{-Li}^2\text{-Cl}$ (Schéma 61).

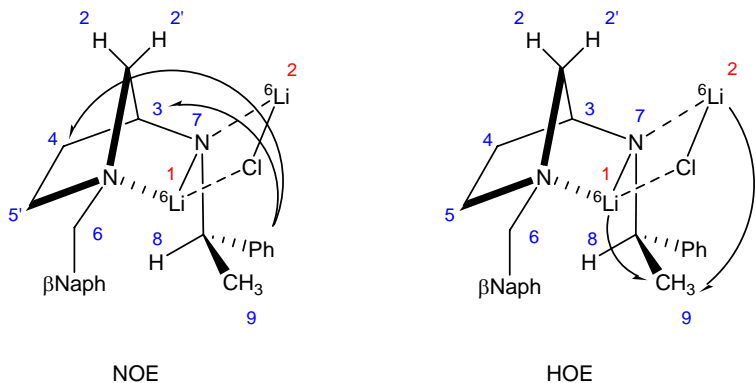


Schéma 61

La superposition des cartes HOESY ^6Li , ^1H enregistrées sur les agrégats **3-AP5d** / $^6\text{LiCl}$ et **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$ (Figure 29) apporte une information supplémentaire sur la nature de l'espèce minoritaire observée dans le second cas. En effet, nous observons la correspondance étroite de plusieurs taches de corrélation appartenant au complexe de topologie *exo* (**3-AP5d** / $^6\text{LiCl}$) avec celles de l'espèce minoritaire résultant de la formation de l'agrégat **3-AP5c** / $^6\text{LiCl}$. Cette observation soutient l'hypothèse présentée plus haut au sujet de la formation d'un complexe minoritaire de topologie *exo* entre la **3-AP5c** et le chlorure de lithium.

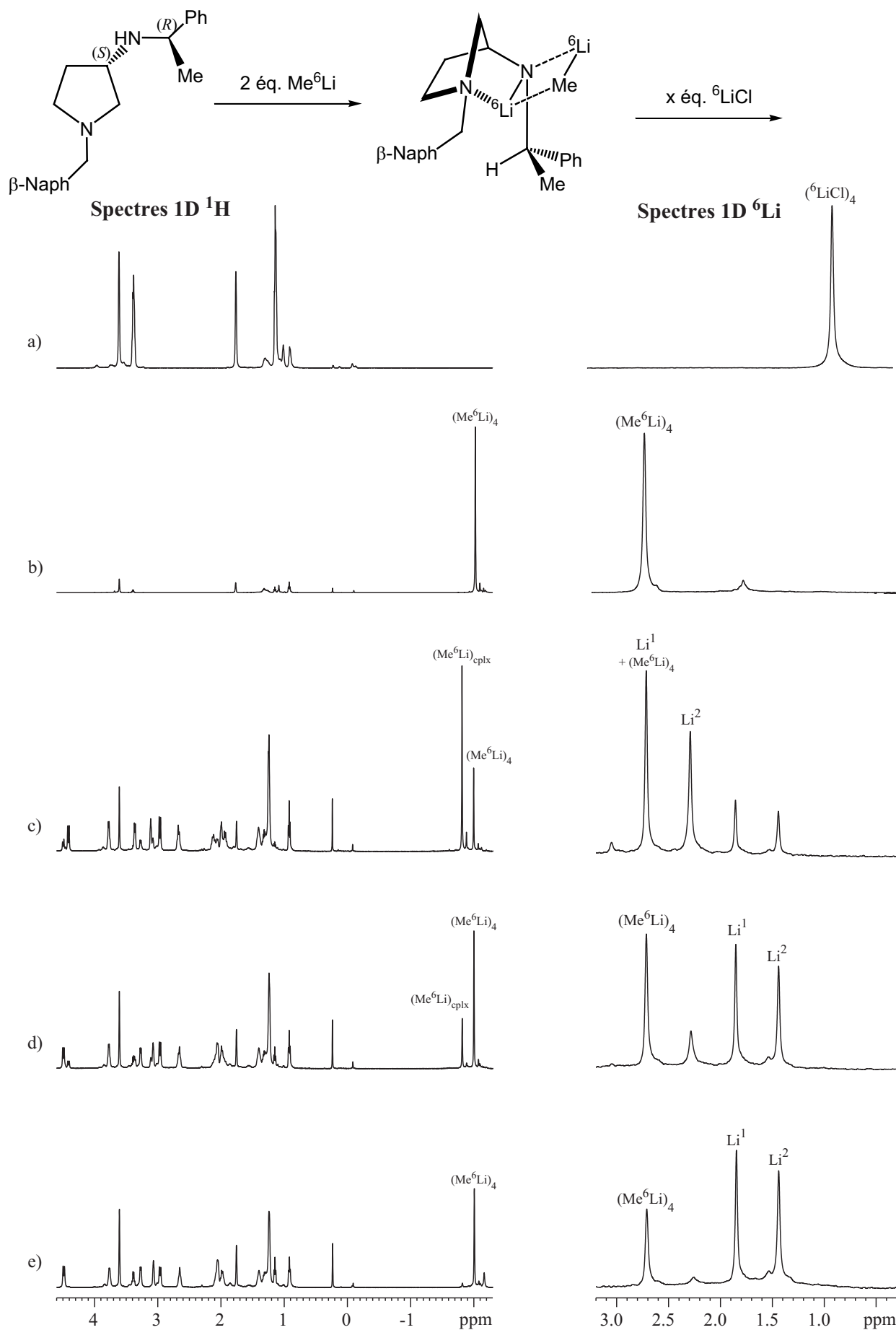


Figure 30. Ajouts de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5d**/Me⁶Li. Agrandissements des spectres 1D ¹H et 1D ⁶Li enregistrés dans le THF-*d*₈. a) ⁶LiCl pollué par des solvants, b) Me⁶Li pur, c) complexe **3-AP5d** / méthyllithium, d) ajout de 0,5 éq. de chlorure de lithium, e) ajout de 1 éq. de ⁶LiCl.

Par la suite, le complexe entre la **3-AP5d** et le méthyllithium est préparé par ajout rapide à basse température (-78°C) de 2,1 équivalents de méthyllithium sur une solution d'amine de concentration environ 0,32 M. Puis, du chlorure de lithium marqué ^6Li est introduit directement dans le tube RMN. Les alignements des agrandissements des spectres proton et lithium enregistrés à 195 K sur une solution de complexe **3-AP5d** / Me^6Li après différents ajouts de $^6\text{LiCl}$ sont représentés sur la Figure 30.

Nous remarquons que les spectres 1D ^1H et 1D ^6Li du complexe mixte **3-AP5d** / Me^6Li sont moins lisibles que ceux obtenus dans le cas d'un agrégat unique (Figure 30c), suggérant l'existence de plusieurs espèces en solution.

L'ajout de 0,5 équivalents de $^6\text{LiCl}$ (Figure 30d) provoque, sur le spectre lithium, une augmentation de l'intensité des signaux correspondants au complexe **3-AP5d** / $^6\text{LiCl}$ à 1,85 et à 1,44 ppm tandis que l'intensité des signaux caractéristiques du complexe **3-AP5d** / Me^6Li à 2,26 et 2.70 ppm diminuent très largement. Simultanément, une diminution de l'intensité du signal caractéristique du méthyllithium complexé vers -1,8 ppm et l'augmentation du signal caractéristique du méthyllithium libre vers -2 ppm sont observées sur le spectre RMN 1D ^1H . Le méthyllithium semble donc progressivement substitué par le chlorure de lithium.

Lors de l'ajout d'un second demi équivalent de chlorure de lithium, les signaux caractéristiques de l'agrégat **3-AP5d** / $^6\text{LiCl}$ sont toujours observés. Nous notons également une diminution de l'intensité des signaux du méthyllithium libre sur les spectres proton et lithium et l'apparition d'un signal très large vers 1,1 ppm en lithium attribué au chlorure de lithium libre (Figures 30e). Ces résultats vont, comme précédemment, dans le sens d'une stabilité plus grande du complexe mixte entre cette 3-aminopyrrolidine et le chlorure de lithium par rapport à l'agrégat mixte amidure de lithium / méthyllithium.

Au vu de tous ces résultats, il apparaît que l'échange de partenaire entre un complexe et un « additif » en solution est possible et rapide, même à basse température.

III.3. Etude du mécanisme de l'échange alkyllithium / sel de lithium

Nous avons envisagé 2 mécanismes possibles pour la dissociation du méthyllithium lors de la réaction d'échange alkyllithium / sel de lithium (Schéma 62). La première hypothèse repose sur le départ de l'entité méthyllithium initiale de manière plus ou moins concertée avec l'arrivée du sel de lithium (voie 1). La seconde possibilité implique un scénario « orthogonal » en mettant en jeu le départ du groupement méthyle avec le lithium de l'amidure (voie 2) et l'agrégation du sel de lithium en lieu et place de l'alkyllithien ainsi relargué dans le milieu.

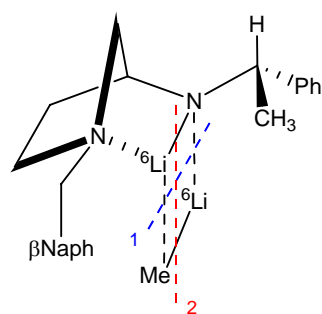


Schéma 62 : Deux voies de dissociation envisagées pour le complexe amidure / méthyllithium

Afin de justifier d'un mécanisme de dissociation à partir des données expérimentales, nous avons envisagé de suivre, sur les spectres 1D ^1H et 1D ^6Li , l'évolution des signaux du complexe mixte amidure/ Me^6Li lors de l'ajout d'un sel de lithium ordinaire ($^7\text{LiCl}$). Ainsi, suivant le mécanisme envisagé et à condition que l'échange intramoléculaire entre les cations soit suffisamment lent, nous ne devrions observer que l'un ou l'autre des signaux ^6Li du complexe 3-AP5/ LiCl (Schéma 63).

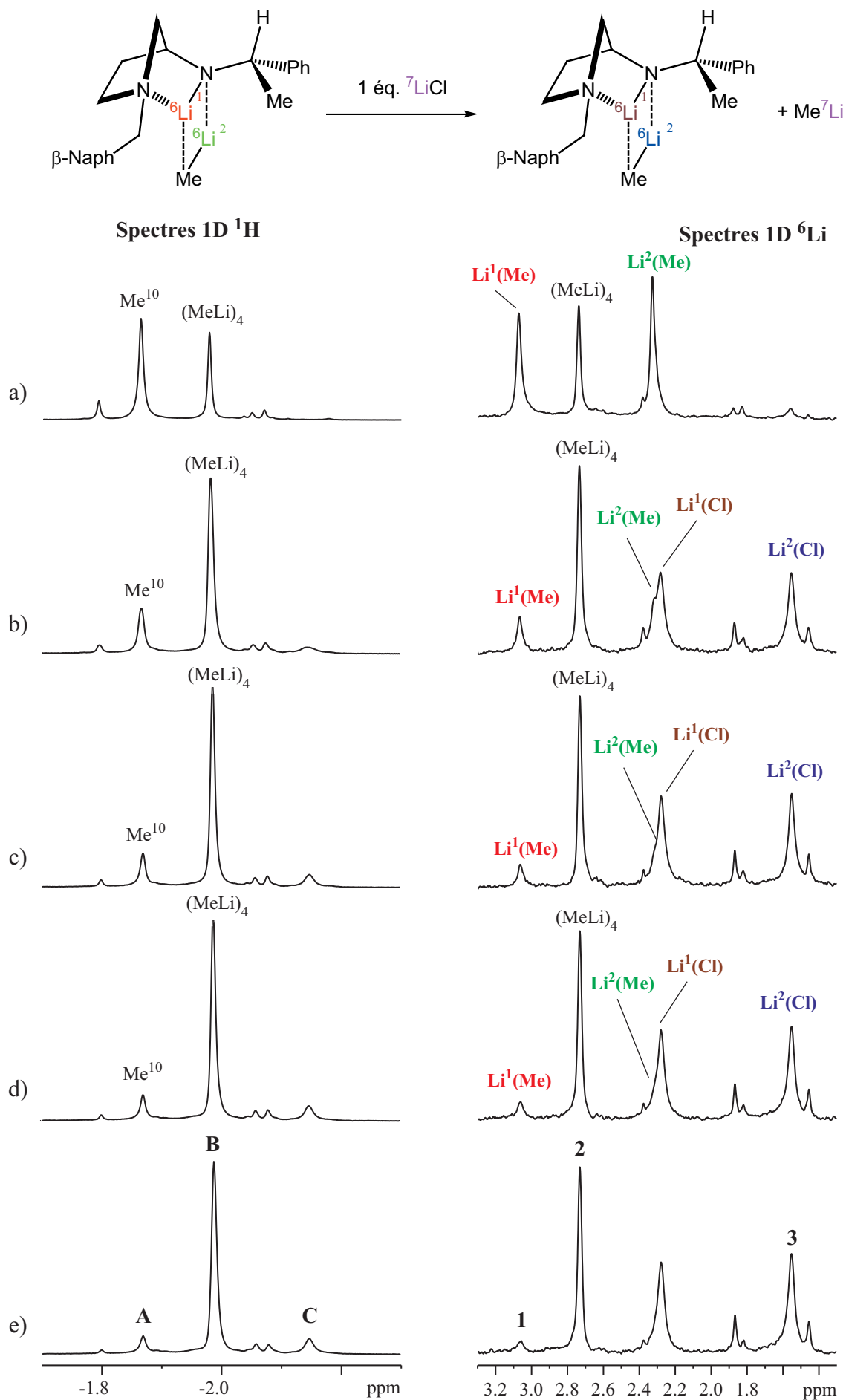


Figure 31. Ajouts de chlorure de lithium (Li^7Cl) sur le complexe $3\text{-AP5c}/\text{Me}^6\text{Li}$. Agrandissement des spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés dans le $\text{THF-}d_6$. a) Complexe 3-AP5c / méthyllithium; b) Après ajout de 1 éq. Li^7Cl , $t = 0$; c) $t = 25 \text{ min}$; d) $t = 3\text{h}15 \text{ min}$; e) $t = 12 \text{ h}$.

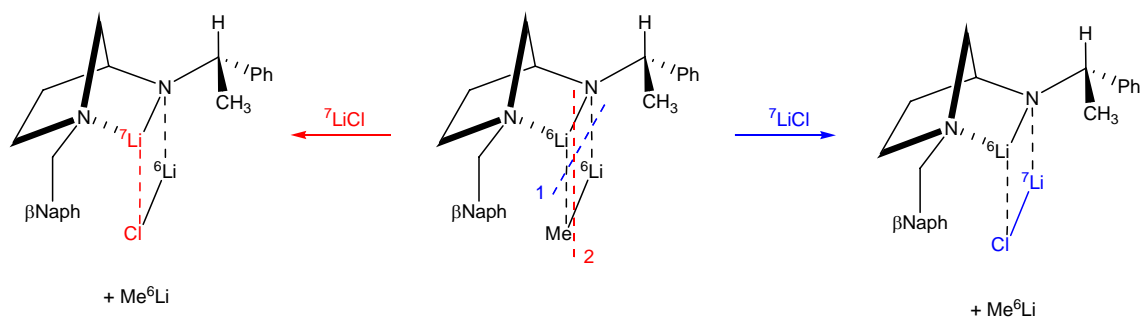


Schéma 63

III.3.1. Suivi de la réaction par RMN

Une solution de complexe amidure de lithium / méthyllithium a été préparée directement dans le tube RMN par addition rapide de 2,4 équivalents de $\{^6\text{Li}\}$ -méthyllithium à une solution de **3-AP5c** (0,24 M) à -78°C . Puis 1,1 équivalents de chlorure de lithium $^7\text{LiCl}$ ont été ajoutés directement à ce tube. Une série de spectres à une dimension proton et lithium a été ensuite enregistrée à différents intervalles (Figure 31).

La détermination précise de la distribution isotopique des différentes espèces, sur le spectre RMN 1D ^6Li , est incertaine du fait de l'absence d'un étalon interne inerte vis-à-vis de ces entités. Nous avons alors tenté d'évaluer cette répartition en suivant le rapport de l'intensité de 3 signaux isolés, correspondant à 3 espèces différentes, sur l'aire totale des signaux observés sur le spectre. Cette approche repose sur l'hypothèse que la quantité globale de lithium marqué est constante dans l'échantillon, et qu'il n'y a pas précipitation ou un autre phénomène pouvant conduire à l'élimination de ^6Li hors de la solution lors de l'addition de chlorure de lithium $^7\text{LiCl}$.

Ainsi, nous avons réalisé le suivi de l'évolution du singulet attribué au lithium Li^1 pour le complexe **3-AP5c**/ Me^6Li à 3,06 ppm, le signal caractéristique du méthyllithium libre à 2,73 ppm, et le singulet du lithium Li^2 correspondant à l'agrégat **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$ à 1,55 ppm. La proximité des déplacements chimiques des signaux du Li^2 du complexe avec le méthyllithium et du Li^1 de l'agrégat avec le sel de lithium ne nous permet pas d'obtenir les aires individuelles correspondant à ces deux noyaux.

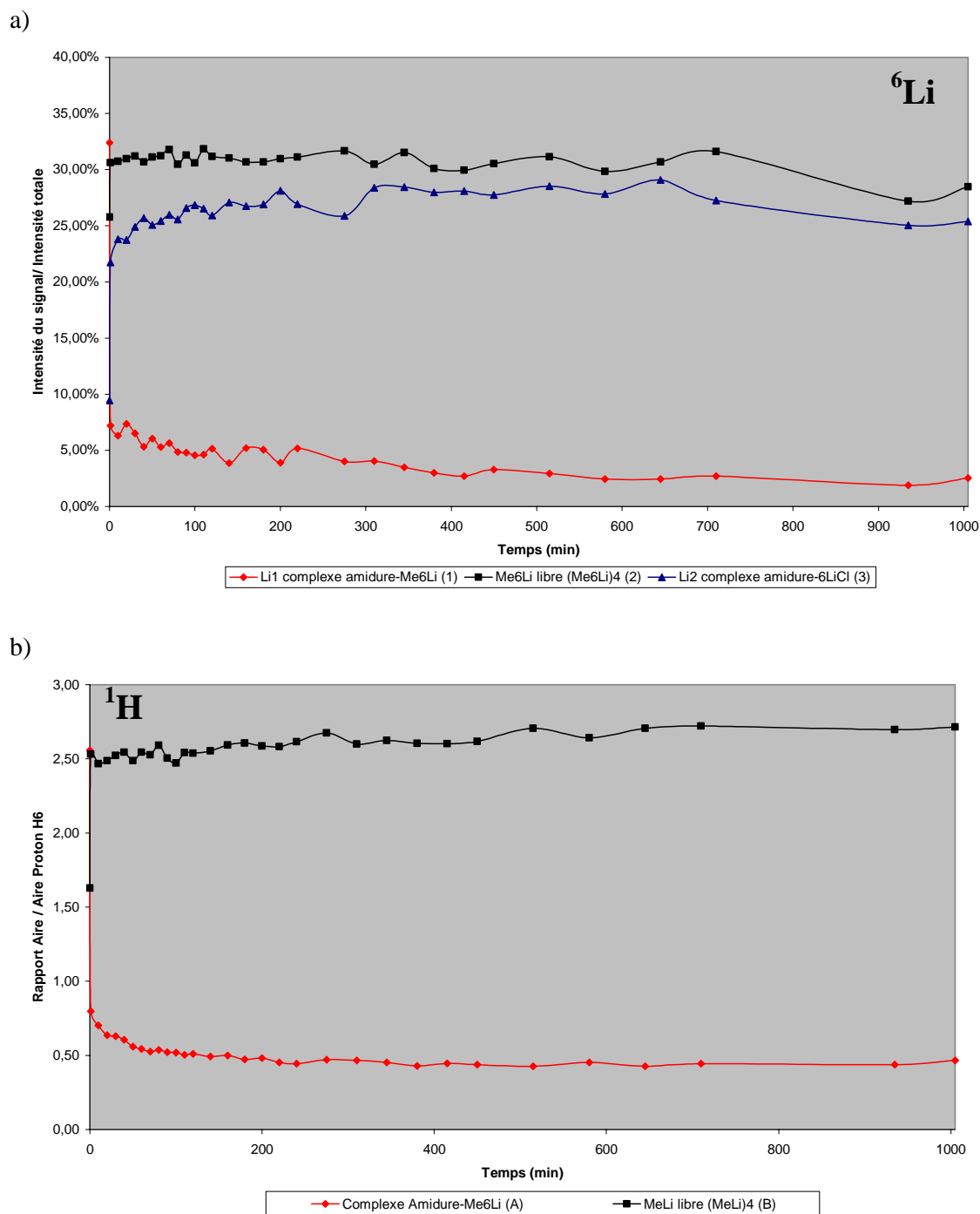


Figure 32. Suivi de la réaction de substitution du méthyllithium par le chlorure de lithium par RMN. a) Valeur en % de l'aire des signaux **1**, **2** et **3** par rapport à l'aire totale (${}^6\text{Li}$); b) Rapport d'intégration entre les protons **A**, **B** et un proton H^6 (= 1H).

Les informations apportées par le spectre 1D ^1H sont plus limitées. En effet, la grande similitude entre la signature chimique des protons caractéristiques de l'amine entre l'agrégat **3-AP5c** / LiCl et **3-AP5c** / MeLi ne permet pas de différencier ces complexes sur le spectre RMN 1D ^1H . Cependant, les groupements méthyle du méthyllithium libre et complexé à l'amidure sont parfaitement identifiés sur ce même spectre et peuvent être intégrés proportionnellement à un signal isolé, tel que le doublet d'un proton H^6 , pris comme référence interne (Figure 32).

III.3.2. Résultats et discussion

Le spectre RMN 1D obtenu après un temps très court montre que la réaction est extrêmement rapide. En effet, dès les premiers spectres 1D ^1H et ^6Li réalisés 1 minute après l'ajout du chlorure de lithium dans le tube, nous notons une diminution importante des signaux correspondant au complexe **3-AP5c**/ Me^6Li parallèlement à une forte augmentation de l'intensité des signaux caractéristiques de l'agrégat formé avec le LiCl marqué ^6Li .

Sur l'ensemble des spectres lithium, nous observons que les deux signaux caractéristiques du complexe **3-AP5c**/ $^6\text{LiCl}$ restent dans des proportions 1:1 invariables ce qui suggère que le mécanisme de la réaction de dissociation n'est pas l'un de ceux proposés précédemment. Afin de rendre compte des résultats expérimentaux, nous avons tracé d'une part la proportion relative de chacun des signaux 1, 2 et 3, comme noté sur la Figure 31, par rapport à l'intégration totale du spectre ainsi que le nombre de protons intégrant pour les singulets A et B présents sur le spectre proton, par rapport au doublet du proton H^6 comptant pour 1 proton. Le Tableau 13 présente les valeurs obtenues à des temps significatifs de l'expérience.

t	Spectre 1D ^6Li ^a			Spectre 1D ^1H ^b	
	Li ¹ de 3-AP5c/Me⁶Li 1	(MeLi) ₄ 2	Li ² de 3-AP5c/⁶LiCl 3	3-AP5c/Me⁶Li A	(MeLi) ₄ B
0	32%	26%	9%	3	1.5
5 min	7%	31%	22%	1	2.5
12 h	3%	28%	25%	0.5	3

^a Valeur en % de l'aire totale

^b Valeur par rapport au signal de H⁶ (= 1H)

Tableau 13

Il est intéressant de noter que, sur le spectre 1D ^6Li , les proportions relatives des signaux correspondants aux agrégats **3-AP5c / Me⁶Li** et **3-AP5c / ⁶LiCl** s'inversent après l'addition dans le milieu de $^7\text{LiCl}$. Dans le même temps, l'intensité du singulet du méthyllithium libre évolue très peu sur le spectre 1D ^6Li tandis que le nombre de protons intégrant pour le signal de cet alkylolithien double pratiquement sur le spectre 1D ^1H . Ces deux informations suggèrent que la substitution du méthyllithium par le chlorure de lithium s'opère sans mélange isotopique, les noyaux ^6Li semblent rester au sein du complexe tandis que les anions s'échangent. Ainsi, le méthyllithium relargué dans la solution serait presque exclusivement du Me^7Li . L'analyse des spectres RMN enregistrés avant (Figure 31a) et après ajout de Li^7Cl (Figure 31b) montre également que à partir d'un agrégat purement *endo* (**3-AP5c / Me⁶Li**) se forme un mélange de complexes *endo* (majoritaire) et *exo* (minoritaire) entre l'amidure et du chlorure de lithium totalement marqué (dans un rapport proche de 6:1) (Schéma 64). Cette observation confirme le résultat obtenu précédemment avec des espèces totalement marquées ^6Li qui suggère que la substitution du méthyllithium par le chlorure se produit avec un certain degré d'épimérisation de l'azote latéral.

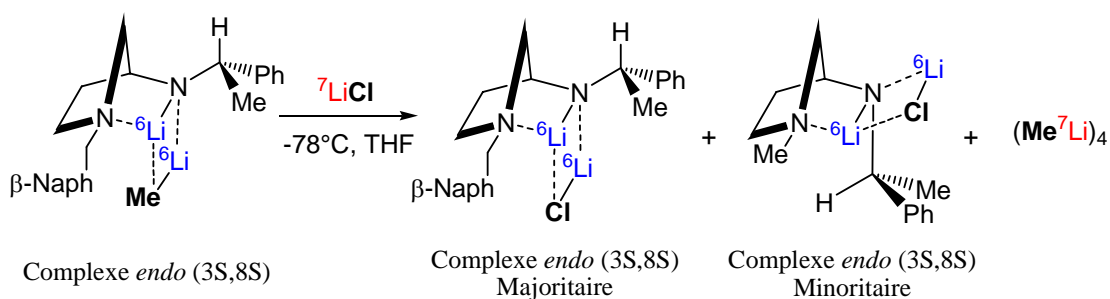


Schéma 64

Ce résultat écarte les 2 mécanismes dissociatifs proposés au début de ce paragraphe et suppose un mécanisme associatif faisant intervenir simultanément l'amidure, le méthyllithium marqué Me⁶Li et le chlorure de lithium non marqué. Nous avons alors envisagé la formation d'un complexe ternaire amidure / MeLi / LiCl qui se réarrange trop rapidement pour être étudié par RMN mais qui supposerait un mécanisme à 6 centres (Schéma 65). Le chlorure de lithium engagé dans ce mécanisme ne serait pas nécessairement un monomère, mais pourrait être l'arrête d'un dimère (l'espèce a priori la plus abondante dans le THF²⁷⁵), tétramère ou oligomère supérieur.

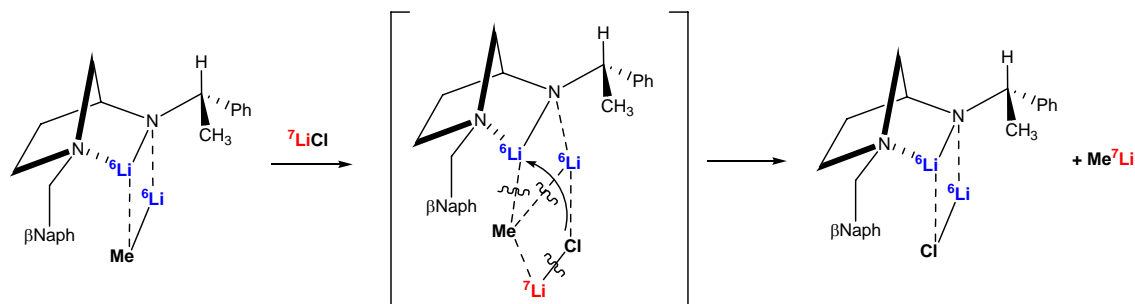


Schéma 65

Ce mécanisme complexe faisant intervenir un contact arrête contre arrête entre agrégats différents, suivi d'une série de réarrangements rapides, peut rendre compte du phénomène de marquage observé. Il est cependant difficile à établir expérimentalement et nous ne disposons pas d'éléments bibliographiques permettant de l'étayer pour l'instant. Cependant, il semble impossible de rendre compte des observations précédentes par le biais d'un mécanisme basé sur un contact face contre face (Schéma 66).

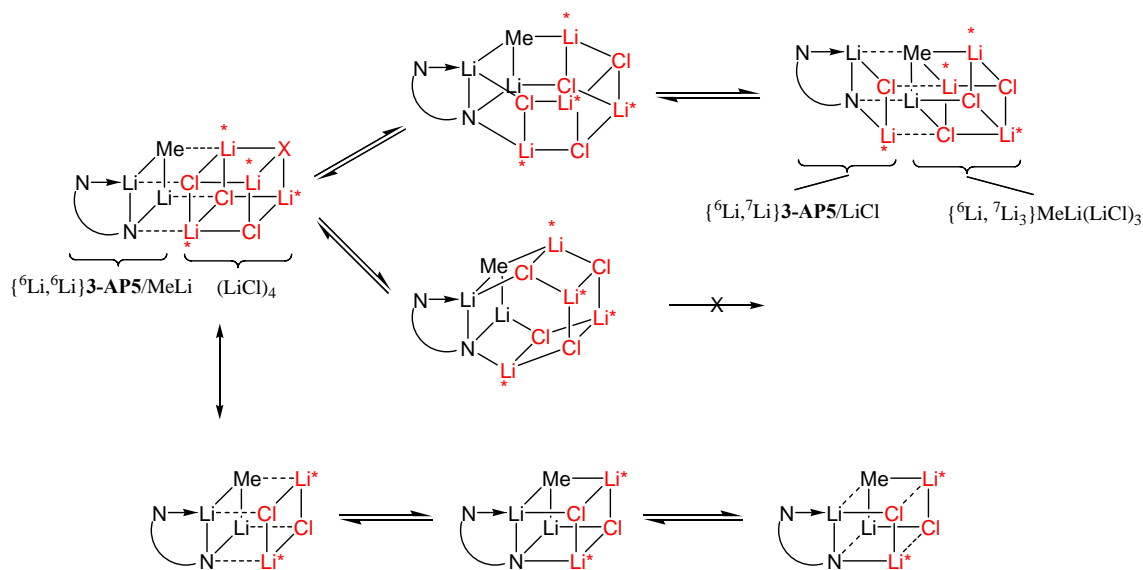


Schéma 66

Les différentes situations examinées ci-dessus ne permettent en aucun cas de comprendre l'absence d'inclusion de ${}^7\text{Li}$, que le sel de lithium entrant soit un tétramère ou un dimère. Des travaux de dynamique quantique sont actuellement en cours afin de comprendre le mécanisme possible en relation avec les résultats expérimentaux que nous avons obtenus. De notre côté, nous avons réalisés des travaux de modélisation moléculaire sur les différents complexes par des méthodes quantiques « statiques » afin de mieux appréhender les résultats obtenus par RMN.

III.4. Etude théorique de la stabilité des agrégats mixtes

Les objectifs d'une telle étude sont multiples :

- permettre de vérifier la viabilité d'un agrégat mixte 1:1 entre un amidure de lithium dérivé de **3-AP5** et un halogénure de lithium. En effet, plusieurs motifs sont envisageables, notamment des complexes amidure / LiX dans un rapport 2:1 comme observé pour la LDA par exemple^{250,252,276}.
- examiner si le caractère *endo* ou *exo* adopté par ces entités est comparable à ce qui est observé dans le cas des complexes **3-AP5** / MeLi
- évaluer la stabilité relative des agrégats **3-AP5** / LiX (X = Cl, Br) par rapport à **3-AP5** / MeLi. Les résultats de cette étude devraient nous apporter une information capitale

La série d'optimisation conduit à 9 minima locaux pour chacun des complexes. La nomenclature des différents minima, utilisée lors de l'étude des agrégats **3-AP5c** / MeLi, est reprise dans la suite de cet exposé (Schéma 68). Les Tableaux 14 et 15 présentent les différences d'énergie entre chacun des conformères et la structure de moindre énergie respectivement pour le complexe **3-AP5c** / LiCl et pour l'agrégat mixte **3-AP5c** / LiBr.

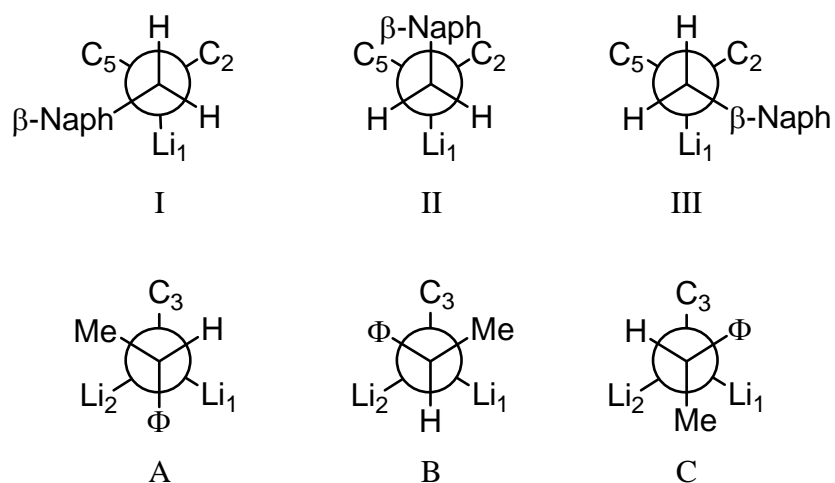


Schéma 68

	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
ϕ (A)	4,44 kcal/mol	2,98 kcal/mol	0,00 kcal/mol
ϕ (B)	4,38 kcal/mol	4,04 kcal/mol	0,75 kcal/mol
ϕ (C)	4,06 kcal/mol	5,95 kcal/mol	0,87 kcal/mol

Tableau 14 : Energies relatives des conformères de l'agrégat **3-AP5c** / LiCl solvatoé (*endo*)

	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
ϕ (A)	4,72 kcal/mol	3,51 kcal/mol	0,00 kcal/mol
ϕ (B)	5,24 kcal/mol	5,31 kcal/mol	0,73 kcal/mol
ϕ (C)	4,58 kcal/mol	6,23 kcal/mol	0,98 kcal/mol

Tableau 15 : Energies relatives des conformères de l'agrégat **3-AP5c** / LiBr solvatoé (*endo*)

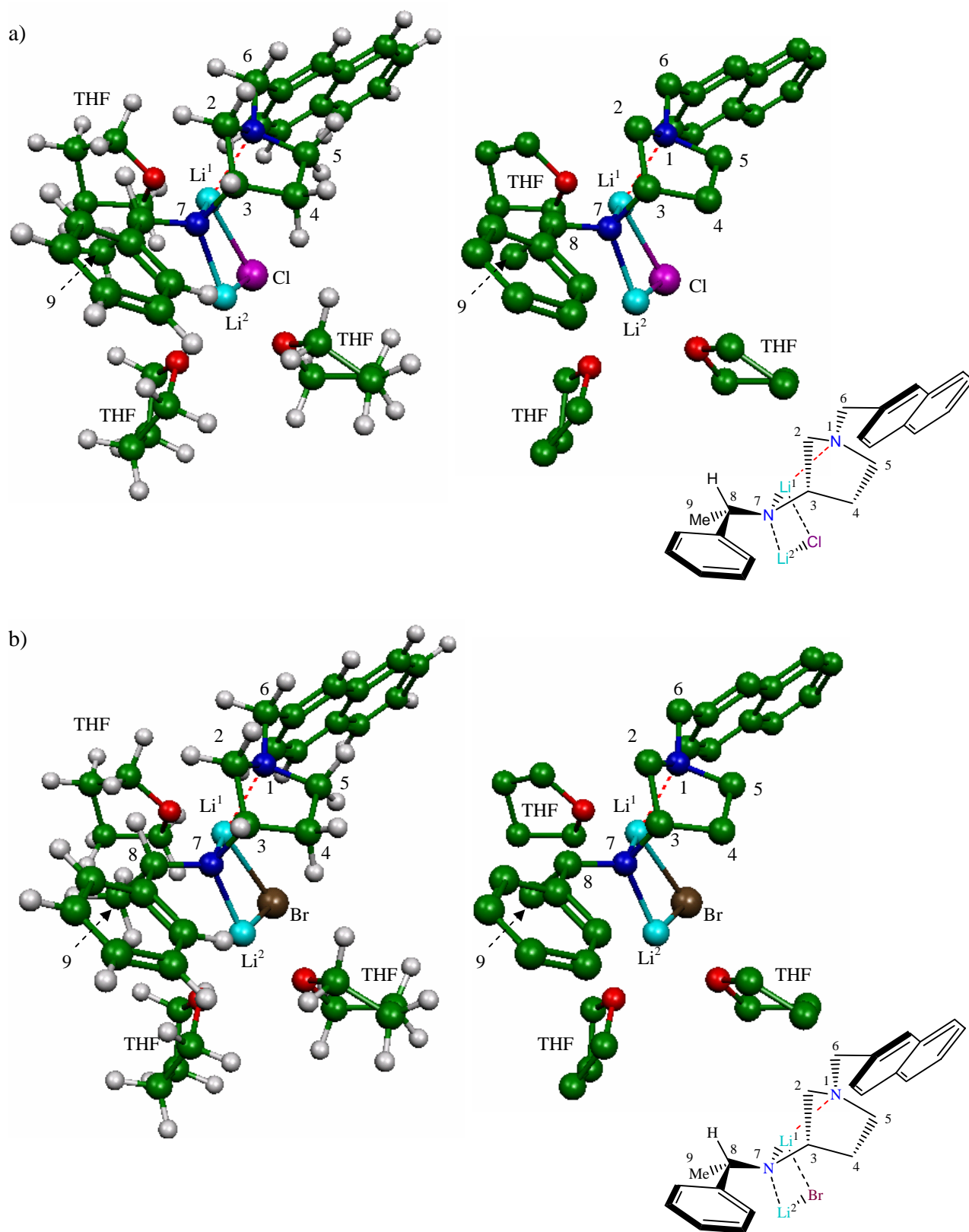
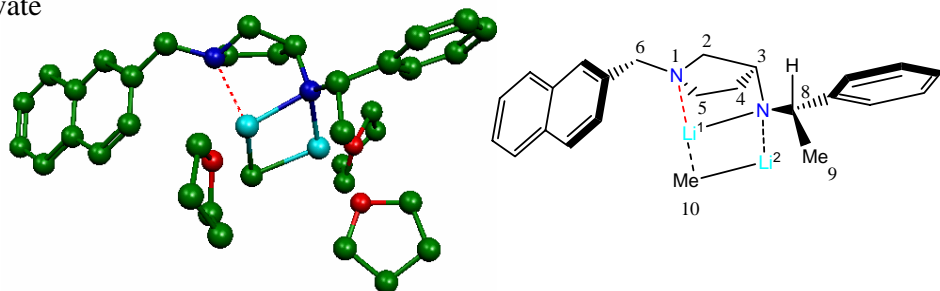
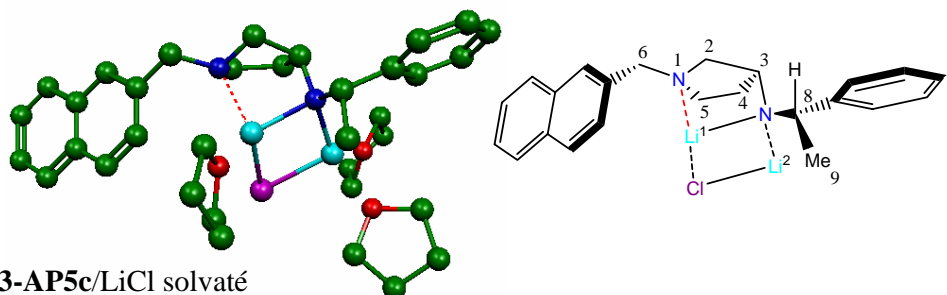


Figure 33. Représentation des minima d'énergie des agrégats solvatés amidure – halogénure de lithium avec (gauche) et sans (droite) atomes d'hydrogène a) complexe **3-AP5c/LiCl** ; b) complexe **3-AP5c/LiBr** solvatés par 3 molécules de THF.

Complexe **3-AP5c**/MeLi solvaté
 $E_{agr.} = -80,34 \text{ kcal.mol}^{-1} (0,0)$



Complexe **3-AP5c**/LiCl solvaté
 $E_{agr.} = -92,95 \text{ kcal.mol}^{-1} (-12,61 \text{ kcal.mol}^{-1})$



Complexe **3-AP5c**/LiBr solvaté
 $E_{agr.} = -93,71 \text{ kcal.mol}^{-1} (-13,37 \text{ kcal.mol}^{-1})$

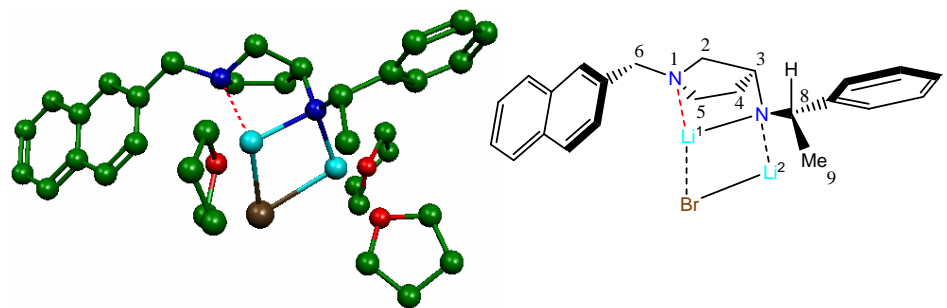


Figure 34. Représentation graphique de l'échelle de stabilité des agrégats mixtes modélisés entre la **3-AP5c** et le méthyllithium, le chlorure de lithium ou le bromure de lithium (sans atomes d'hydrogène) solvatés par 3 molécules de THF.

Ces résultats montrent que quel que soit le sel de lithium lié à l'amidure, le cycle phényle va toujours s'orienter sous le bicyclic norbornyle du côté du lithium Li¹ et le noyau naphthyle va se placer préférentiellement sous la structure norbornyle du côté du carbone C². Ces orientations concordent avec celles déduites des observations expérimentales à partir des cartes RMN de corrélations dipolaires NOESY ¹H, ¹H et HOESY ¹H, ⁶Li. Une représentation des conformères les plus stables pour chacun des agrégats est exposée sur la Figure 33.

III.4.2. Echelle de stabilité des complexes

Afin de comparer ces énergies d'agrégation à celles obtenues dans le cas du complexe **3-AP5c** / MeLi, nous avons entrepris de calculer les énergies intrinsèques des molécules intervenant dans les complexes mais isolées et donc dans le vide. L'amidure de lithium dérivé de la **3-AP5c**, le méthyllithium, les sels de lithium et le THF ont ainsi été optimisés séparément. Les résultats obtenus nous ont permis de déterminer les énergies d'agrégation des différents complexes envisagés suivant la formule suivante (Equation 1) :

$$E_{agr} = E_{cplx} - (E_{amid} + E_{lith} + 3 E_{solv}) \quad (\text{Equation 1})$$

E_{agr} est l'énergie d'agrégation

E_{cplx} est l'énergie du complexe solvaté

E_{amid} est l'énergie de l'amidure dans le vide

E_{lith} est l'énergie du composé lithié isolé (MeLi, LiCl, LiBr)

E_{solv} est l'énergie d'une molécule de solvant

Le Tableau 16 présente les énergies d'agrégation relatives des agrégats mixtes amidure de lithium / sel de lithium par rapport au complexe **3-AP5c** / MeLi pris comme référence (Figure 34).

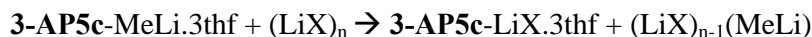
Partenaire	MeLi	LiCl	LiBr
ΔE_{agr}	0,00 kcal/mol	-12,60 kcal/mol	-13,37 kcal/mol

Tableau 16 : Energie d'agrégation relative de MeLi, LiCl et LiBr avec la **3-AP5c**

Les résultats, en accord avec les observations faites par RMN, montrent clairement que les agrégats formés entre l'amidure dérivé de la **3-AP5c** et les halogénures de lithium sont largement plus stables d'un point de vue thermodynamique et que les complexes avec le bromure de lithium sont même légèrement plus stables que ceux formés avec du chlorure de lithium.

III.4.3. Etude théorique de l'échange de partenaire avec la 3-AP5c

L'échelle de stabilité des espèces prises indépendamment ne saurait expliquer à elle seule l'échange de partenaire observé expérimentalement. En effet, pour décrire de façon aussi réaliste que possible l'aspect énergétique de cette transformation, il convient de prendre en compte l'état d'agrégation des halogénures de lithium et l'énergie correspondant à la dissociation du méthyllithium de l'amidure. Le principe de Curtin-Hammet, qui pourrait placer une étape cinétique limitante dans une étape « périphérique » de désagrégation, exige que nous les prenions en compte. En toute rigueur, nous devons considérer l'équation suivante et en calculer l'énergie globale :



Compte tenu des incertitudes portant sur l'état d'agrégation des halogénures de lithium en solution dans le THF, il nous faut examiner, pour X = Cl ou Br, les cas n = 1, 2 ou 4. Cependant, la solvation de (LiX)_n et (LiX)_{n-1}(MeLi) a du être ignorée pour deux raisons. La première est la difficulté d'estimer convenablement la solvation des noyaux lithium dans ces espèces et la seconde réside dans l'hypothèse que la différence d'énergie entre ces deux agrégats mixtes ((LiX)_n et (LiX)_{n-1}(MeLi)) est faible et peut être négligée.

Nous avons alors calculé l'énergie intrinsèque de chacune des espèces indépendamment les unes des autres. Les résultats que nous avons obtenus nous permettent de déterminer la différence d'énergie entre les deux termes de l'équation précédente comme suit :

$$\Delta E = (E_{\text{II}} + E_{n-1}) - (E_{\text{I}} + E_n)$$

Où

E_{II} est l'énergie du complexe **3-AP5c**-LiX.3thf

E_I est l'énergie associée à l'agrégat **3-AP5c**-MeLi.3thf

E_{n-1} est l'énergie de l'espèce (LiX)_{n-1}(MeLi)

E_n l'énergie de l'entité (LiX)_n

Le Tableau 17 présente les énergies calculées en fonction du degré d'association n de l'halogénure de lithium et de l'anion considéré X.

X	n	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
Cl	1	-12,60
	2	-9,74
	4	-9,01
Br	1	-13,37
	2	-13,05
	4	-13,07

Tableau 17

Ces résultats montrent d'une part que quel que soit le degré d'agrégation de l'halogénure de lithium, la réaction d'échange est largement favorisée thermodynamiquement, et d'autre part que ce mécanisme est pratiquement indépendant de n pour le bromure de lithium qui conduit à ses complexes de façon toujours plus exothermique que LiCl. Pour ce dernier, le monomère, s'il existe, conduirait à la complexation la plus exothermique. L'importance de la stabilisation liée à l'échange MeLi \rightarrow LiX rend probablement irréversible cette opération, conformément à ce que nous avons pu observer par RMN. Nous n'avons cependant aucune idée de la valeur de la barrière énergétique conditionnant la cinétique de cette réaction, mais sa rapidité à -78°C suggère qu'elle est faible.

Le même comportement peut raisonnablement être envisagé concernant les espèces formées à partir de l'amidure dérivé de la **3-AP5d** engendrant des complexes *exo*. Nous avons donc entrepris des études théoriques similaires sur les complexes entre la **3-AP5d** et le méthyllithium, le chlorure et le bromure de lithium.

III.4.4. Structure et stabilité des complexes avec la 3-AP5d

En suivant le même protocole que dans nos études précédentes, nous avons généré 9 structures de base par rotations successives de 120° autour des liaisons N¹-C⁶ et N⁷-C⁸ (Schéma 69 et 70). Les entités optimisées ont conduit à 9 minima locaux pour chacun des agrégats envisagés. Notons que, expérimentalement, les agrégats formés avec les amidures dérivés de la 3-AP5d adoptent une topologie de type *exo* tandis que les complexes entre l'amidure de lithium dérivé de la 3-AP5c et un organolithien sont de topologie *endo*. Du point de vue théorique, ces deux topologies sont pratiquement isoénergétiques ($\Delta E(\text{endo-exo}) < 0,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$)²⁴⁹, suggérant que le contrôle *endo* / *exo* est un phénomène de nature purement cinétique.

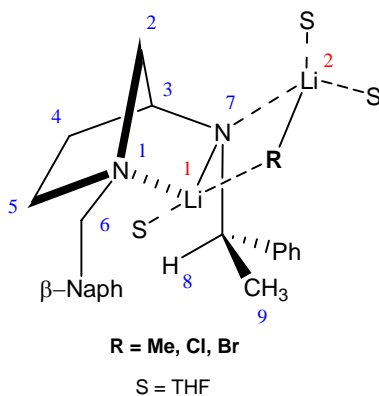


Schéma 69

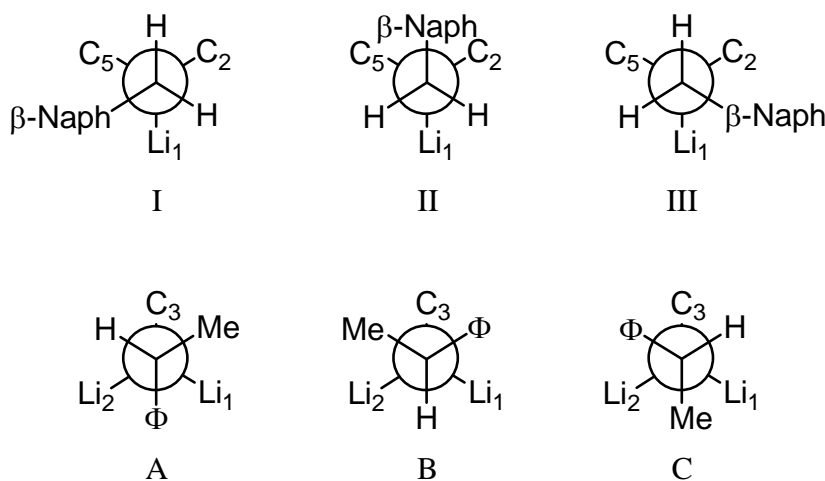


Schéma 70

L'optimisation complète de ces 9 structures de base, solvatées par 3 molécules discrètes de THF localisées comme précédemment, a conduit à 9 minima pour chacun des agrégats **3-AP5d**/LiR (avec R = Me, Cl ou Br). Les Tableaux 18, 19 et 20 présentent les énergies relatives de chacun des conformères par rapport à la structure de plus basse énergie, pour les complexes *exo* formés respectivement avec le méthyllithium, le chlorure de lithium et le bromure de lithium.

	β -Naph (I)	β -Naph(II)	β -Naph (III)
ϕ (A)	5,16 kcal/mol	2,07 kcal/mol	1,94 kcal/mol
ϕ (B)	7,80 kcal/mol	7,41 kcal/mol	2,69 kcal/mol
ϕ (C)	5,45 kcal/mol	4,82 kcal/mol	0,00 kcal/mol

Tableau 18 : Energies relatives des conformères de l'agrégat **3-AP5d** / MeLi solvatés (*exo*)

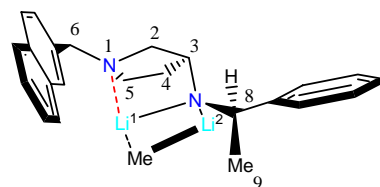
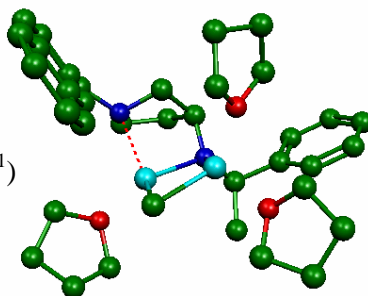
	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
ϕ (A)	5,70 kcal/mol	3,49 kcal/mol	0,00 kcal/mol
ϕ (B)	6,40 kcal/mol	5,46 kcal/mol	1,10 kcal/mol
ϕ (C)	6,77 kcal/mol	3,98 kcal/mol	0,71 kcal/mol

Tableau 19 : Energies relatives des conformères de l'agrégat **3-AP5d** / LiCl solvatés (*exo*)

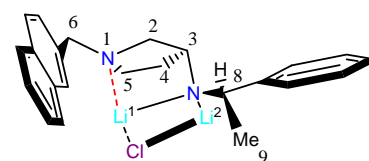
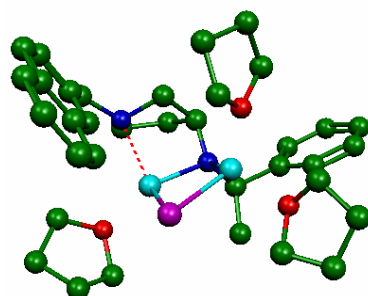
	β -Naph (I)	β -Naph (II)	β -Naph (III)
ϕ (A)	6,48 kcal/mol	4,28 kcal/mol	0,62 kcal/mol
ϕ (B)	6,98 kcal/mol	5,56 kcal/mol	1,43 kcal/mol
ϕ (C)	6,15 kcal/mol	3,75 kcal/mol	0,00 kcal/mol

Tableau 20 : Energies relatives des conformères de l'agrégat **3-AP5d** / LiBr solvatés (*exo*)

Complexe 3-AP5d/MeLi solvaté
 $E_{agr.} = -77,94 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (0,0 kcal.mol⁻¹)



Complexe 3-AP5d/LiCl solvaté
 $E_{agr.} = -88,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (-10,32 kcal.mol⁻¹)



Complexe 3-AP5d/LiBr solvaté
 $E_{agr.} = -90,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (-12,32 kcal.mol⁻¹)

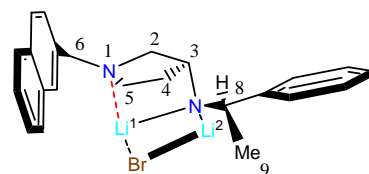
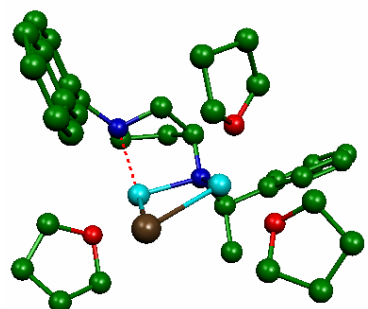


Figure 35. Représentation graphique de l'échelle de stabilité des agrégats mixtes modélisés entre la **3-AP5d** et le méthyllithium, le chlorure de lithium ou le bromure de lithium (sans atomes d'hydrogène) solvatés par 3 molécules de THF.

Nous pouvons remarquer que, quel que soit le partenaire lié à l'amidure, le cycle naphthyle se place préférentiellement du côté de la face concave de la structure, vers le lithium Li¹ (C). Le noyau phényle s'oriente quant à lui du côté du lithium Li² (3) pour les agrégats **3-AP5c**/MeLi et **3-AP5c**/LiBr, indiquant un comportement similaire pour le méthyle et le bromure, ou bien vers le carbone pontant C² (1) dans le cas du complexe amidure / chlorure de lithium (Figure 35). Notons cependant que ces deux orientations du cycle phényle correspondent systématiquement aux conformères de plus basse énergie.

Afin de comparer les résultats obtenus, nous avons calculé les différentes énergies d'agrégation de ces complexes avec une orientation des substituants du type CIII. Nous avons utilisé la même formule que précédemment, à savoir :

$$E_{agr} = E_{cplx} - (E_{amid} + E_{lith} + 3 E_{solv})$$

Les résultats obtenus pour ces espèces sont présentés dans le Tableau 21. Là encore, nous avons considéré le complexe **3-AP5c**/MeLi comme référence pour l'échelle de stabilité des agrégats. Une représentation graphique de l'échelle de stabilité envisagée est présentée sur la Figure 35.

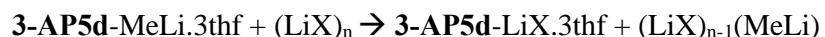
Partenaire	MeLi	LiCl	LiBr
ΔE_{agr}	0,00 kcal/mol	-12,32 kcal/mol	-13,32 kcal/mol

Tableau 21 : Energie d'agrégation relative de MeLi, LiCl et LiBr avec la **3-AP5d**

Comme dans le cas des complexes de topologie *endo*, les agrégats entre l'amidure chiral et un halogénure de lithium sont largement plus stables d'un point de vue thermodynamique que ceux formés avec le méthyllithium. Comme précédemment, la complexation compétitive avec le bromure de lithium est plus exothermique qu'avec le chlorure de lithium. De la même manière que pour les agrégats avec la **3-AP5c**, nous avons ensuite voulu évaluer l'énergie de la réaction d'échange avec cette amine (**3-AP5d**).

III.4.5. Etude théorique de l'échange de partenaire avec la 3-AP5d

Nous avons suivi le même raisonnement que pour les agrégats de topologie *endo* à savoir que nous avons envisagé l'approche d'halogénure de lithium avec trois degrés d'agrégation différents. L'équation générale de réaction est donc cette fois :



Avec X = Cl ou Br et n = 1, 2 ou 4. Une fois encore, nous n'avons pas pris en compte la solvation des entités (LiX)_n et (LiX)_{n-1}(MeLi) pour les mêmes raisons qu'exposé dans le paragraphe précédent (p. 90).

Nous avons calculé l'énergie de la réaction suivant une formule identique à celle décrite plus haut :

$$\Delta E = (E_{\text{II}} + E_{n-1}) - (E_{\text{I}} + E_n)$$

Avec les mêmes conventions que pour l'Equation 1.

Les résultats que nous avons obtenus sont répertoriés dans le Tableau 22 :

X	n	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
Cl	1	-12,97
	2	-10,10
	4	-9,37
Br	1	-12,32
	2	-12,01
	4	-12,02

Tableau 22

Ces résultats montrent que la substitution du groupement méthyle par un halogénure de lithium est favorisée quel que soit le degré d'association initial de ce sel. Nous pouvons noter

là encore une différence de comportement entre le bromure et le chlorure de lithium. Alors que l'état d'agrégation de LiBr n'a pratiquement aucune influence sur l'énergie de réaction, il semblerait qu'une substitution du méthyllithium par le chlorure de lithium un monomère serait la plus favorable.

En conclusion de cette partie, cette étude a montré que les agrégats mixtes d'amidures de lithium de type 3-aminopyrrolidine sont thermodynamiquement plus stables lorsqu'ils impliquent des halogénures de lithium plutôt que du méthyllithium. Et de plus la substitution de cet alkyllithien par un sel de lithium (LiCl ou LiBr) est irréversible et très largement favorisée d'un point de vue énergétique. Ces résultats sont donc en bon accord avec l'ensemble des données RMN présentées dans ce chapitre. L'épimérisation de l'azote N⁷ de la chaîne aminée latérale de la **3-AP5c** a par ailleurs été observée, via les spectres RMN 1D ⁶Li, lors de la substitution du groupement méthyle par un anion bromure ou chlorure. Son mécanisme ne peut cependant être détaillé à l'heure actuelle. Il est important de noter que cette épimérisation semble avoir lieu uniquement dans le cas des agrégats amidure / méthyllithium de topologie *endo*.

Bibliographie

- (249) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267-79.
- (250) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055.
- (251) Hall, P.; Gilchrist, J.; Harrison, A.; Fuller, D.; Collum, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575-9585.
- (252) Mair, F.; Clegg, W.; O'Neil, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3388-3389.
- (253) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198-9202.
- (254) Sugasawa, K.; Shindo, M.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377-7380.
- (255) Toriyama, M.; Sugasawa, K.; Shindo, M.; Tokutake, N.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 567-570.
- (256) Pratt, L. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 890-898.
- (257) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.
- (258) Clegg, W.; Greer, J. C.; Hayes, J. M.; Mair, F. S.; Nolan, P. M.; O'Neil, P. A. *Inorg. Chem. Acta* **1997**, *258*, 1-9.
- (259) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8266-8275.
- (260) Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *448*, 1-3.
- (261) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042-10048.
- (262) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, J.; Su, B.; Geckle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345-3350.
- (263) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1519-1523.
- (264) Fressigné, C.; Maddaluno, J.; Marquez, A.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8899-8907.
- (265) Murakata, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, *22*, 1657-1658.
- (266) Majewski, M.; Lazny, R.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465-5468.
- (267) Simpkins, N. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691-694.
- (268) Asensio, G.; Aleman, P.; Domingo, L.; Medio-Simón, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3277-3280.
- (269) Matsuo, J.-i.; Kobayashi, S.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9723-9726.
- (270) Murakata, M.; Yasukata, T.; Aoki, T.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2449-2458.
- (271) Flinois, K.; Yuan, Y.; Bastide, C.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4707-4716.
- (272) Ye, M.; Logaraj, S.; Jackman, L. M.; Hillegass, K.; Hirsh, K. A.; Bollinger, A. M.; Grosz, A. L.; Mani, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6109-6116.
- (273) Paté, F.; Duguet, N.; Oulyadi, H.; Harrison-Marchand, A.; Fressigné, C.; Gérard, H.; Valnot, J.-Y.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J. *Article en rédaction*.
- (274) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.
- (275) Reich, H. J.; Borst, J. P.; Dykstra, R. R.; Green, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8728-8741.
- (276) Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Liu, Q. Y.; Williard, P. G.; Schleyer, P. v. R.; Bernstein, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339-1347.

*IV. Etude structurale de nouveaux
agrégats mixtes ternaires*

IV. Etude structurale de nouveaux agrégats mixtes ternaires

Lors de l'étude précédente concernant l'influence des halogénures de lithium sur la formation des agrégats amidure de lithium / alkyllithien, nous avons pu mettre en évidence un déplacement du méthyllithium du complexe par un sel de lithium (LiCl, LiBr) conduisant aux agrégats mixtes amidure de lithium / halogénure de lithium (Schéma 71).

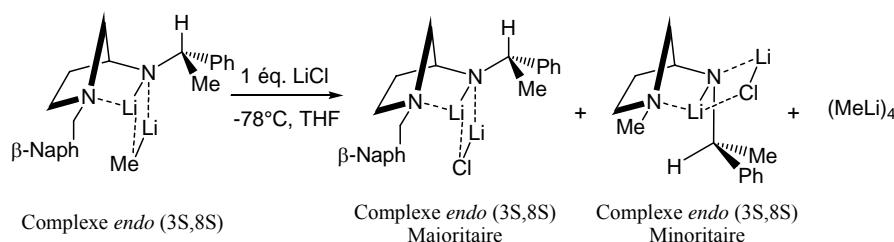


Schéma 71

Dans une continuité logique de ce travail, nous avons voulu savoir si le phénomène d'échange de partenaire était généralisable et quelles en étaient les limites d'application. Des études de déplacement du MeLi (*n*BuLi) du complexe 3-APLi / MeLi (*n*BuLi) par du *n*BuLi (MeLi) lors de la réaction modèle d'alkylation énantiosélective de l'*o*-tolualdéhyde ont alors été conduites à la fois chimiquement²⁷⁷ et en analyse RMN.

IV.1. Résultats de synthèse

IV.1.1. Ajouts de *n*-butyllithium sur le complexe amidure de lithium / méthyllithium

L'alkylation nucléophile énantiosélective de l'*o*-tolualdéhyde par un alkyllithien (MeLi vs *n*BuLi) en présence des **3AP5 c** et **f** a servi de réaction modèle dans ce travail. La procédure mise en œuvre suit l'ordre d'introduction des réactifs suivant (Schéma 72). Le complexe est formé par ajout de 1,5 éq. de méthyllithium à 1,5 éq. d'amidure de lithium en solution dans le THF à -20°C. Le mélange est ensuite refroidi à -78°C et laissé 30 min à cette température. Du *n*-butyllithium (1,5 éq.) est ensuite ajoutés et les espèces sont maintenues à -78°C pendant

x minutes (temps de vieillissement). Enfin, 1 éq. d'*ortho*-tolualdéhyde est additionné lentement à -78°C et le mélange réactionnel est agité pendant 2h avant d'être hydrolysé.

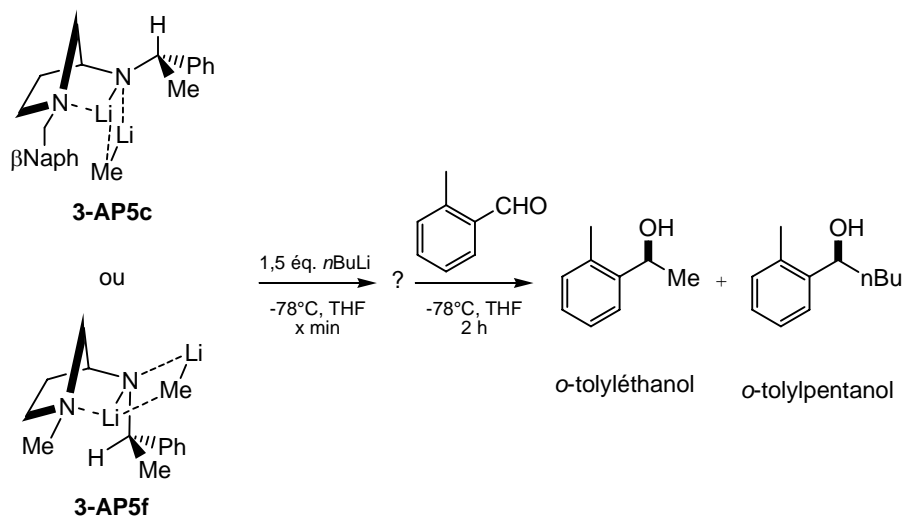
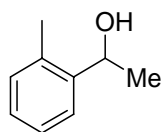
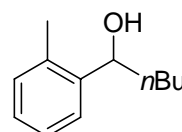


Schéma 72

Plusieurs expériences ont été réalisées en faisant seulement varier le « temps de vieillissement » (x) des espèces en solution de 5 à 100 minutes. La conversion des alcools issus de la réaction avec le MeLi et le *n*BuLi a été mesurée par RMN ^1H après 2h et les excès énantiomériques ont été déterminés par chromatographie gazeuse chirale. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 23 ci-dessous, les excès énantiomériques obtenus pour chaque agrégat considéré de façon indépendante sont notés en rouge.



o-tolyléthanol



o-tolylpentanol

Amine	Temps de vieillissement (min)	Conv (%)	e.e. (%)	Alcool	Conv (%)	e.e. (%)	Alcool
3-AP5f	5	24	65 (80)	R	75	73 (80)	R
	30	27	64	R	71	72	R
	45	33	63	R	65	68	R
	100	30	65	R	68	73	R
3-AP5c	5	20	41 (56)	S	77	41 (51)	S
	100	20	42	S	77	40	S

Tableau 23

Cette série de résultats montre que :

- les deux alcools (*o*-tolyléthanol et *o*-tolylpentanol) sont formés. L'agrégat mixte **3-AP5** / MeLi initialement introduit, et connu pour être plus réactif que les espèces homogènes (RLi)_n, n'est donc pas la seule espèce réactive. Si tel avait été le cas, seul le tolyléthanol aurait été formé avec un e.e. de 80% (valeur entre parenthèses connue en présence du complexe **3-AP5** / MeLi seul) ;
- les deux alcools sont formés avec des excès énantiomériques significatifs (>60%) laissant penser que le méthyllithium comme le *n*-butyllithium réagissent sur l'*o*-tolualdéhyde sous l'influence de l'amidure de lithium chiral. Autrement dit, ce sont majoritairement des agrégats mixtes **3-AP5** / RLi qui conduisent aux produits de réaction ;
- quel que soit le « temps de vieillissement » du mélange (**3-AP5** / MeLi + *n*BuLi), la proportion *o*-tolyléthanol / *o*-tolylpentanol reste constante. On l'évalue à 20 : 80 en présence de la **3-AP5c** et 30 : 70 avec la **3-AP5f**.

A ce stade de l'étude, nous avons émis l'hypothèse d'un simple remplacement du méthyllithium par le *n*-butyllithium au sein de l'agrégat mixte. Cet échange s'effectuerait rapidement (5 min) et conduirait à un mélange 30 : 70 ou 20 : 80 des agrégats mixtes **3-AP5** /

MeLi : **3-AP5** / *n*BuLi comme représenté sur le Schéma 73. C'est ce mélange d'agrégats qui conduirait aux alcools.

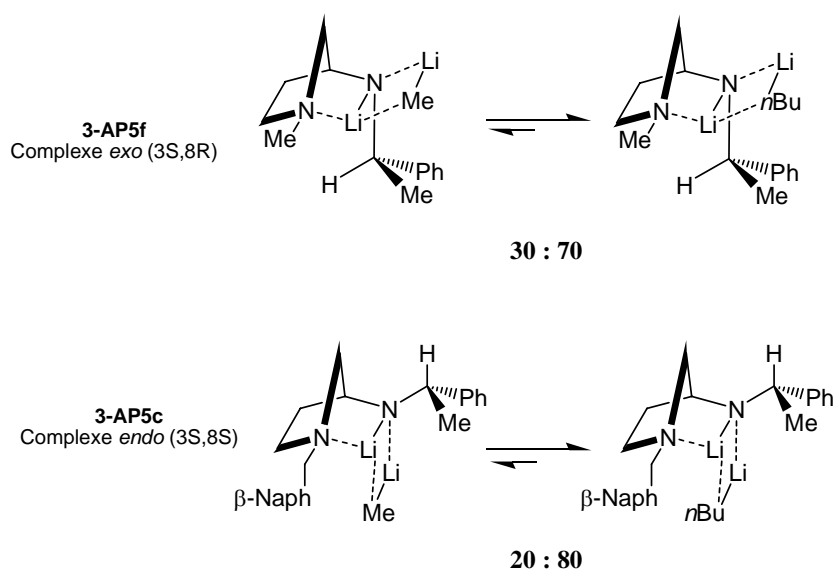
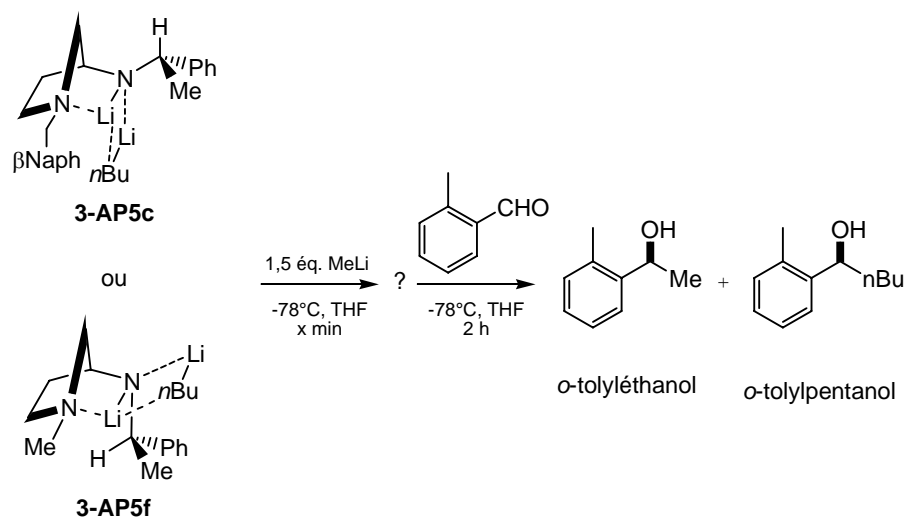


Schéma 73

Nous avons même supposé que l'équilibre entre ces complexes pouvait correspondre à un équilibre thermodynamique dans lequel le complexe **3-AP5** / *n*BuLi serait thermodynamiquement le plus stable.

*IV.1.2. Ajouts de méthyllithium sur le complexe amidure de lithium / *n*-butyllithium*

Afin de confirmer ou non l'hypothèse précédente, l'addition « inverse » de méthyllithium sur l'agrégat mixte **3-AP5** / *n*BuLi a été réalisée. Les conditions opératoires sont identiques à celles décrites précédemment (Schéma 74), à savoir que le complexe **3-AP5** / *n*BuLi est d'abord formé par ajout de 1,5 éq. de *n*-butyllithium à 1,5 éq. de **3-AP5** (c ou f) à -20°C dans le THF. Le mélange est refroidi à -78°C et après 30 minutes à cette température, du méthyllithium (1,5 éq.) est additionné. Le mélange résultant est agité pendant x minutes (= « temps de vieillissement ») puis *o*-tolualdéhyde (1 éq.) est introduit. La réaction est laissée évoluer 2h à -78°C puis hydrolysée. Les conversions en alcools sont mesurées par RMN 1D ¹H et les excès énantiériques sont déterminés par chromatographie gazeuse chirale. Les résultats obtenus en fonction de x sont rassemblés dans le Tableau 24.



Amine	Temps de vieillissement (min)	o-tolyléthanol			o-tolylpentanol		
		Conv (%)	e.e. (%)	Alcool	Conv (%)	e.e. (%)	Alcool
3-AP5f	5	98	81 (80)	R	-	-(80)	-
	30	84	80	R	14	79	R
	45	64	68	R	33	73	R
	100	55	74	R	43	76	R
	200	40	71	R	57	76	R
3-AP5c	5	94	51 (56)	S	5	42 (51)	S
	100	55	44	S	41	39	S

Tableau 24

Dans cette nouvelle série d'expérience, nous observons que :

- les deux alcools sont de nouveau formés, et ce, avec des excès énantiomériques relativement élevés (tout au moins proches de ceux déjà obtenus lorsque chaque agrégat mixte **3-AP5** / MeLi ou **3-AP5** / *n*BuLi réagit indépendamment). Nous confortons donc l'idée que les alcools sont issus de l'approche quasi-unique d'alkyllithiens « chiralisés », c'est-à-dire subissant l'effet de l'inducteur **3-AP5**.

- l'expérience à $x = 5$ minutes montre la formation exclusive de l'*o*-tolyléthanol. Ce résultat est en contradiction avec l'idée de l'échange « rapide » entre les deux alkyllithiens pour atteindre tout aussi rapidement un équilibre thermodynamique **3-AP5** / MeLi : **3-AP5** / *n*BuLi dans un rapport 30 : 70 ou 20 : 80 comme observé lors de la série d'expérience précédente. De plus, il n'est pas envisageable de penser que l'agrégat **3-AP5** / *n*BuLi, supposé précédemment être sous contrôle thermodynamique, conduise totalement et en 5 minutes à un agrégat **3-AP5** / MeLi supposé sous contrôle cinétique. Cette impossibilité écarte donc l'hypothèse émise en fin de paragraphe précédent et nous conduit à penser que les agrégats mixtes formés entre l'amidure de lithium et les alkyllithiens sont d'une autre nature.
- enfin, le temps de vieillissement des espèces n'est cette fois pas indifférent au rapport des alcools obtenus puisque d'une proportion exclusive d'*o*-tolyléthanol après 5 minutes de contact entre les réactifs, ce rapport évolue vers une formation de plus en plus importante, voire majoritaire, d'*o*-tolylpentanol. Cette observation met donc en évidence un équilibre thermodynamique qui serait directement atteint dans les conditions de la première série d'expérience et vers lequel tendrait le système, avec le temps, dans cette seconde série d'expériences.

L'ensemble de ces résultats de synthèse ont conduit à proposer un nouvel équilibre thermodynamique entre des agrégats mixtes non plus à 2 mais à 3 partenaires (« notion de systèmes ternaires ») tel que représenté sur le Schéma 75 à partir de la **3-AP5c** (le même type d'équilibre est à envisager avec la **3-AP5f**).

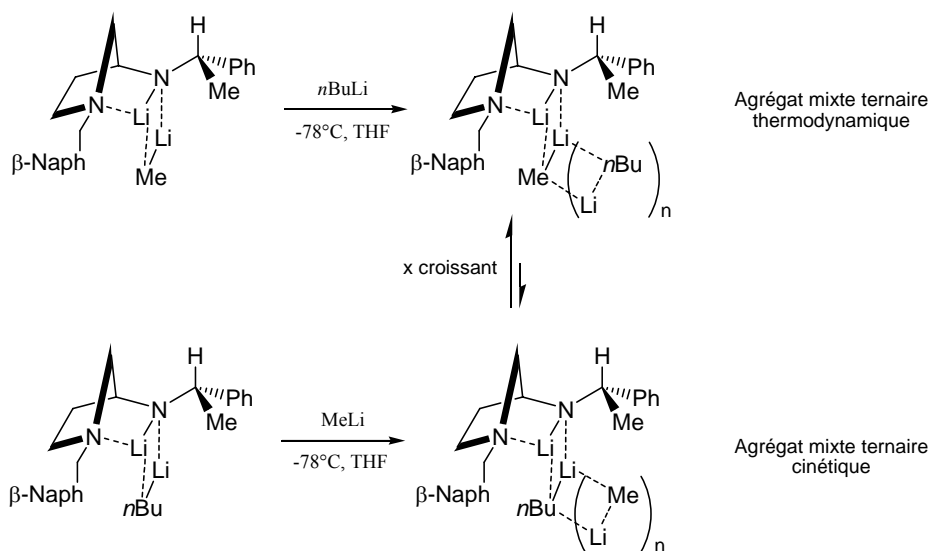


Schéma 75

A partir de cette nouvelle hypothèse, nous pouvons justifier les résultats obtenus pour les deux séries d'expériences qui viennent d'être rapportées. Nous pouvons même avancer que l'agrégat ternaire dans lequel le méthyllithium se place au cœur du système serait effectivement l'agrégat thermodynamique. En effet, cet arrangement correspondrait à celui qui occasionne le moins de gêne stérique.

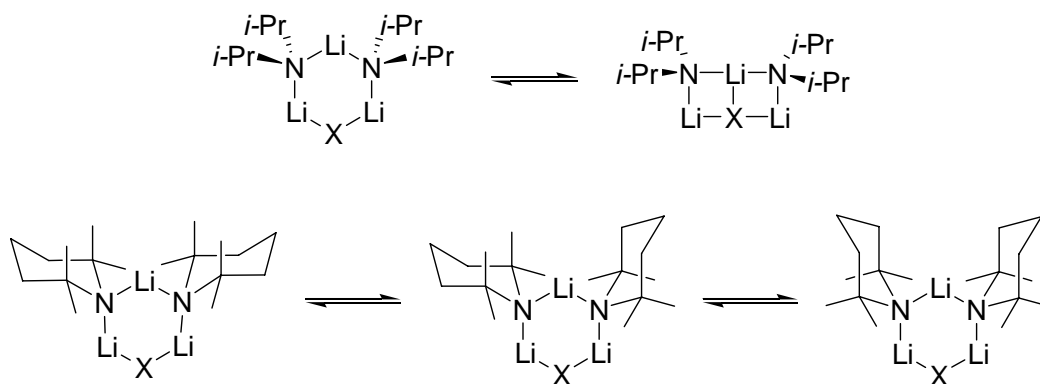
Ces suggestions méritaient d'être étudiées par RMN, ce que nous avons fait en générant les agrégats mixtes que nous connaissons (marquage au lithium ^6Li , THF- d_8) directement dans le tube RMN puis en additionnant le deuxième alkylolithien.

IV.2. Analyse par RMN des systèmes ternaires 3-AP5c / MeLi / nBuLi

IV.2.1. Bibliographie des complexes ternaires

La littérature fait peu mention d'agrégats mixtes ternaires tels que ceux que nous proposons à l'issue des études synthétiques précédentes. Toutefois, le groupe de Collum, a mis en évidence par RMN, sur des espèces doublement marquées $\{^{15}\text{N}, ^6\text{Li}\}$, la formation de

différents agrégats mixtes 2:1 entre la LDA (lithium diisopropylamide) ou la LiTMP (lithium tetraméthylpyridine) et des halogénures et des énolates de lithium²⁷⁸⁻²⁸¹ (Schéma 76).



X = Cl, Br, énolate de cyclohexanone

Schéma 76

De la même façon, le groupe de Hilmersson a caractérisé des agrégats 2:1 entre un amidure de lithium et le *n*-butyllithium ou le lithioacétonitrile par diffraction des rayons X ou par RMN^{282,283}. Un seul complexe faisant intervenir 3 partenaires différentes dans un rapport 1:1:1 a été caractérisé par diffraction des rayons X²⁸⁴ (Schéma 77).

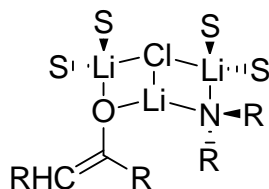


Schéma 77

IV.2.2. Etude préliminaire : mélange méthyllithium + n-butyllithium

Nous avons d'abord cherché à connaître la répartition en matière d'agrégation des deux alkyllithiens (méthyllithium et *n*-butyllithium) en mélange, et connus pour être tétramères lorsqu'ils sont considérés indépendamment.

a. Bibliographie et résultats attendus

Dès 1966, T. Brown s'était intéressé à l'analyse par RMN de différents mélanges méthyllithium / éthyllithium dans le diéther²⁸⁵. Ces auteurs proposent deux mécanismes en accord avec leurs résultats. Le premier repose sur la formation de quatre trimères d'alkyllithiens $(\text{MeLi})_{3-n}(\text{EtLi})_n$ (avec *n* compris entre 0 et 3) présents en solution selon une répartition statistique. Ce modèle suppose un échange intramoléculaire rapide dans les trimères de manière à ce que tous les noyaux lithium d'un même arrangement soient équivalents. Le second mécanisme proposé repose sur l'hypothèse d'un échange intramoléculaire lent qui pourrait conduire à un réarrangement statistique des tétramères de méthyllithium²⁸⁶ et d'éthyllithium²⁸⁷ en nouveaux agrégats mixtes du type $(\text{MeLi})_{4-n}(\text{EtLi})_n$ (avec *n* compris entre 0 et 4). La piètre résolution des spectres RMN 1D ⁷Li n'a pas permis aux auteurs de trancher entre ces deux hypothèses. Les travaux entrepris ultérieurement par ce groupe sur un mélange méthyllithium / bromure ou iodure de lithium dans le diéther semble en accord avec le second mécanisme proposé au cours de cette étude pionnière²⁸⁸.

Récemment, des études réalisées quasi simultanément par notre groupe²⁸⁹ et par le groupe de Günther²⁹⁰ sur des mélanges entre le méthyllithium et des halogénures de lithium enrichis ⁶Li ont confirmé les premières observations de Brown. En effet, lors de la mise en relation de deux tétramères d'organolithiens en solution dans un solvant polaire, de nouveaux agrégats mixtes se forment spontanément dans des proportions proches d'une répartition statistique.

b. Etude des agrégats mixtes en fonction du rapport $\text{Me}^6\text{Li} / n\text{Bu}^6\text{Li}$

De notre côté, nous avons complété les travaux déjà remarquables de T. Brown en marquant les alkyllithiens au lithium ^6Li et en tirant profit de l'évolution de l'appareillage RMN puisque nous travaillons à haut champ (500 MHz en proton; 60 MHz pour les études de Brown). Les deux alkyllithiens sont préparés à partir de lithium ^6Li métal et de chlorométhane pour le méthyllithium (Me^6Li)²⁹¹ (Annexe 2) et de *n*-bromobutane pour le *n*-butyllithium ($n\text{Bu}^6\text{Li}$)²⁹² (Annexe 2). Nous rappelons ici que le choix du solvant dépend du comportement du sel de lithium formé que nous voulons insoluble pour le séparer aisément des alkyllithiens par centrifugation. Ces alkyllithiens, dépourvus de sels, sont stockés dans leur solvant de synthèse (Me^6Li dans le diéthyléther, $n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans le pentane) lequel est évaporé lorsque nous souhaitons utiliser nos réactifs pour être ensuite remplacé par du THF-*d*8 fraîchement distillé sur sodium et benzophénone.

Comme nous l'avons vu précédemment, les alkyllithiens forment majoritairement des tétramères dans le THF^{286,293}. Ainsi, nous pouvons envisager cinq agrégats mixtes répondant à la formule générale $(\text{Me}^6\text{Li})_{4-n}(n\text{Bu}^6\text{Li})_n$ avec *n* compris entre 0 et 4 correspondant à l'association du méthyllithium et du *n*-butyllithium (Schéma 78).

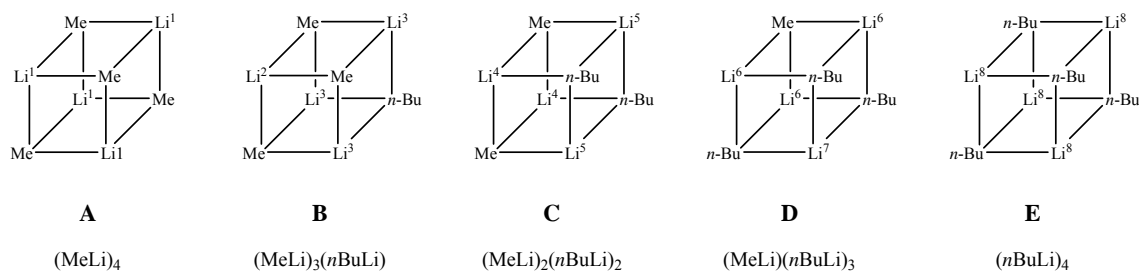


Schéma 78

Dans ces cinq tétramères, on distingue 4 environnements différents pour les différents atomes de lithium. Le cation lithium peut ainsi être lié à 3 carbones d'un groupement méthyle (Li^1 et Li^2) ; 2 méthyles et 1 butyle (Li^3 et Li^4) ; 2 butyles et 1 méthyle (Li^5 et Li^6) ou encore à 3 butyles (Li^7 et Li^8). Les études précédentes réalisées sur les agrégats MeLi/LiX ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$) dans l'éther et le THF^{288-290,294} ont montré que la nature de l'espèce à l'opposé du lithium dans le tétramère a une influence non négligeable sur le déplacement chimique de ce cation. Seitz

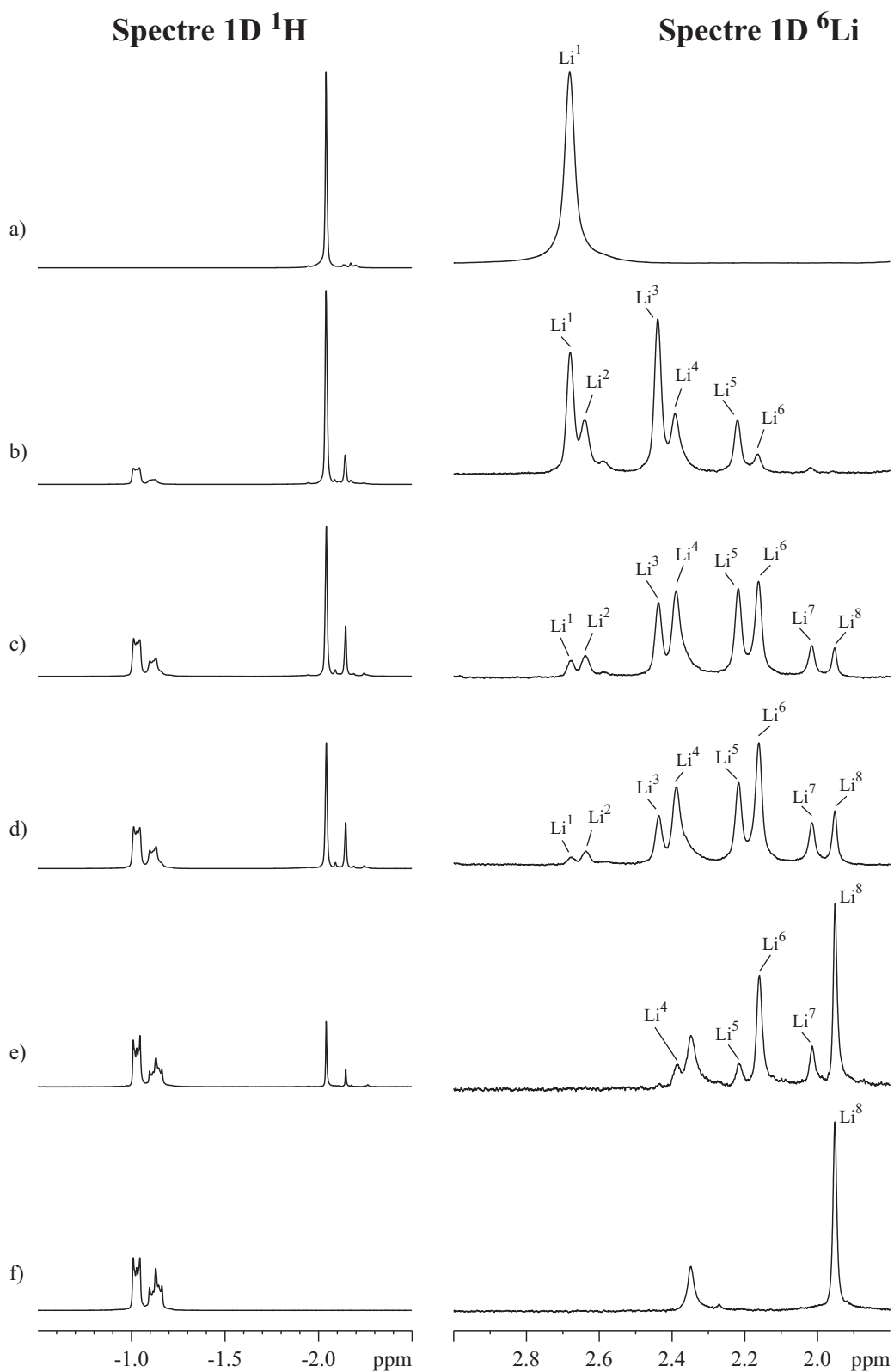


Figure 36. Agrandissements des spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li réalisés à $T = 195\text{K}$ sur différentes solutions de $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans le $\text{THF-}d_8$ a) Me^6Li pur, b) $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ 4/1, c) $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ 4/3, d) $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ 1/1, e) $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ 1/4, f) $n\text{Bu}^6\text{Li}$ pur.

et Brown²⁸⁵ ont également montré que les protons d'un groupement alkyle sont insensibles à la nature d'un autre groupement alkyle présent dans un tétramère. Nous pouvons donc envisager, pour les complexes **A** à **E**, un seul type de groupement méthyle ou butyle sur le spectre RMN proton et l'existence de 8 noyaux lithiums inéquivalents notés Li¹ à Li⁸ sur le spectre lithium (Schéma 78).

Dans le but d'identifier les différents signaux sur le spectre 1D ⁶Li, nous avons étudié par RMN des solutions contenant des proportions variables de méthyllithium et *n*-butyllithium. Nous avons ajouté des quantités croissantes de *n*-butyllithium en solution dans le THF-*d*8 à une solution de méthyllithium « sans sel » dans le THF-*d*8 (C= 0,33 M). Nous avons enregistré une série de spectres RMN 1D ¹H et 1D ⁶Li à T = 195 K après chaque ajout (Figure 36).

Nous avons tout d'abord enregistré des spectres 1D ¹H, 1D ⁶Li et 1D ¹³C sur une solution de méthyllithium pur (Figure 36a). Le spectre 1D ¹H présente un singulet à $\delta = -2,04$ ppm et le spectre 1D ⁶Li est caractérisé par un singulet à $\delta = 2,68$ ppm. Le spectre 1D ¹³C présente un heptuplet dans la zone des déplacements chimiques négatifs centré à $\delta = -15,1$ ppm avec une constante de couplage $^1J(^{13}\text{C}, ^6\text{Li}) = 5,8$ Hz caractérisant le méthyllithium tétramérique (MeLi)₄, noté **A** ainsi les singulets observés sur les spectres 1D ¹H et 1D ⁶Li correspondent à ce tétramère (Schéma 79).

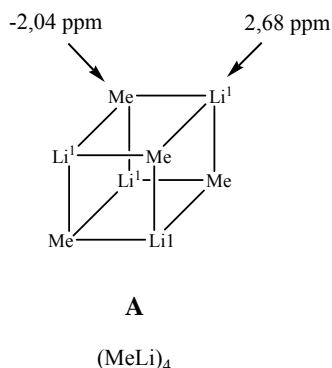


Schéma 79

Nous avons ensuite ajouté 0,25 équivalent de *n*-butyllithium conduisant ainsi à un mélange MeLi/*n*BuLi = 4/1. Sur le spectre 1D ¹H, les signaux caractéristiques du *n*-butyllithium pur sont observés à $\delta = -1,03$ ppm et $\delta = -1,11$ ppm. De plus, un singulet à $\delta = -$

2,14 ppm apparaît qui n'a cependant pas pu être attribué à ce niveau. Sur le spectre 1D ^6Li , en plus du singulet à $\delta = 2,68$ ppm attribué à Li^1 , indiquant la présence de l'agrégat **A** dans le mélange, nous observons l'apparition de plusieurs signaux sur l'ensemble de la gamme de déplacement chimique (Figure 36b). La déconvolution des signaux supplémentaires a donné lieu aux observations suivantes :

- L'intégration des signaux à $\delta = 2,64$ ppm et $\delta = 2,44$ ppm indique un rapport 1 : 2,6 ($\approx 1 : 3$). Ce rapport d'intégration et les valeurs de déplacements chimiques suggèrent la formation du tétramère mixte noté **B** de type $(\text{MeLi})_3(n\text{BuLi})$, dans lequel les signaux à $\delta = 2,64$ ppm (proche du δ_{Li} du $(\text{MeLi})_4$) et $\delta = 2,44$ ppm correspondent respectivement à Li^2 et Li^3 (Schéma 80).

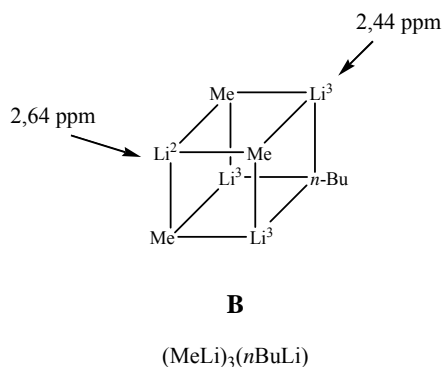


Schéma 80

- L'intégration des deux singulets à $\delta = 2,39$ ppm et $\delta = 2,22$ ppm donne un rapport 1 : 0,7 ($\approx 1 : 1$). Ces observations indiquent qu'il s'agit vraisemblablement des lithiums Li^4 et Li^5 du tétramère $(\text{MeLi})_2(n\text{BuLi})_2$, noté **C**, respectivement à $\delta = 2,39$ ppm et $\delta = 2,22$ ppm (Schéma 81).

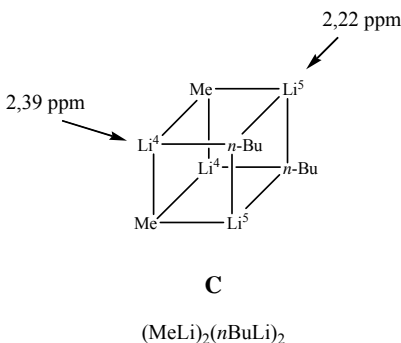


Schéma 81

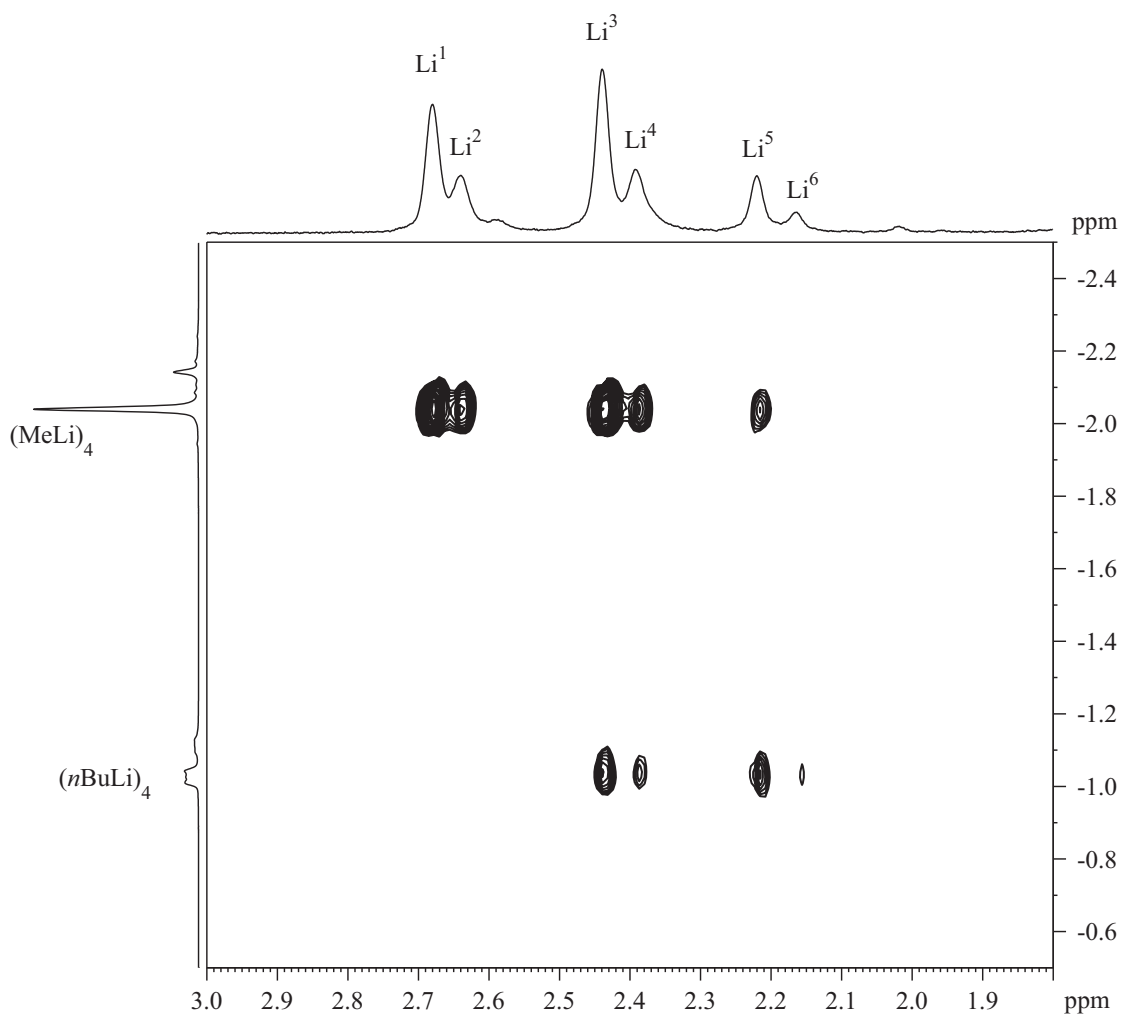
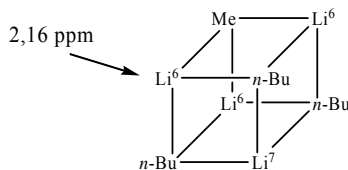


Figure 37. Agrandissement de la carte 2D HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ enregistrée sur un mélange $\text{Me}^6\text{Li} / n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans un rapport 2 / 1 dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

- Un singulet de faible intensité est également présent à $\delta = 2,16$ ppm. Son déplacement chimique proche de Li^5 suggère qu'il s'agit du cation Li^6 dans le complexe **D** $(\text{MeLi})(n\text{BuLi})_3$ (Schéma 82).



D

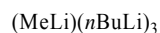


Schéma 82

L'attribution des signaux Li^1 à Li^6 a été confirmée grâce aux taches de corrélations dipolaires observées sur la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H enregistrée sur cette solution (Figure 37). En effet, l'observation de corrélations entre le lithium à 2,44 ppm et des signaux protons vers -2,04 ppm, caractéristiques du groupement méthyle, et -1,03 ppm, caractéristique du groupement *n*-butyle, ainsi qu'entre les signaux lithium à 2,39 ppm et 2,22 ppm et ces mêmes signaux protons méthyle et *n*-butyle confirment les attributions des cations Li^3 à Li^5 . Les signaux lithium attribués aux noyaux Li^1 et Li^2 corrélaient uniquement avec les protons vers -2,04 ppm en accord avec leur environnement dans les agrégats **A** et **B**. Nous observons également une tache de corrélation peu intense entre le lithium à 2,16 ppm et les signaux protons caractéristiques du groupement *n*-butyle à -1,03 ppm. L'observation de cette corrélation est en accord avec l'attribution du signal lithium à 2.16 au noyau lithium Li^6 dans l'agrégat **D**.

Le deuxième ajout de *n*-butyllithium conduit à un mélange $\text{MeLi}/n\text{BuLi} = 4/3$. Le spectre 1D ^6Li est caractérisé par de nombreux singulets sur l'ensemble de la gamme de déplacement chimique (Figure 36c).

- Le singulet à $\delta = 2,68$ ppm diminue en intensité indiquant une diminution de la proportion en tétramère **A**.

- Les deux signaux à $\delta = 2,64$ ppm et $\delta = 2,44$ ppm attribués à Li^2 et Li^3 du complexe **B** sont toujours présents dans un rapport 1 : 2,3.

- On distingue toujours les signaux associés à Li^4 et Li^5 du complexe **C**, à $\delta = 2,39$ ppm et $\delta = 2,22$ ppm, dont le rapport reste 1 : 0,7.

- Les deux singulets à $\delta = 2,16$ ppm et $\delta = 2,02$ ppm intègrent avec un rapport de 3,6 : 1 et leurs déplacements chimiques suggèrent que ces signaux correspondent respectivement aux noyaux lithiums Li^6 et Li^7 de l'agrégat mixte de type **D**, $(\text{MeLi})(n\text{BuLi})_3$ (Schéma 83).

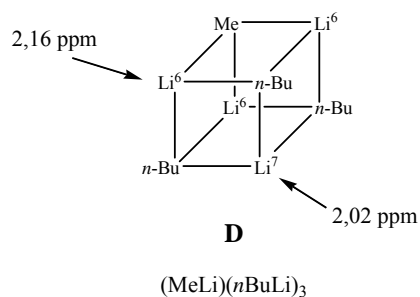


Schéma 83

- Nous observons à $\delta = 1,95$ ppm le singulet caractéristique du cation Li^8 du tétramère de *n*-butyllithium de type **E**, $(n\text{BuLi})_4$ (Schéma 84).

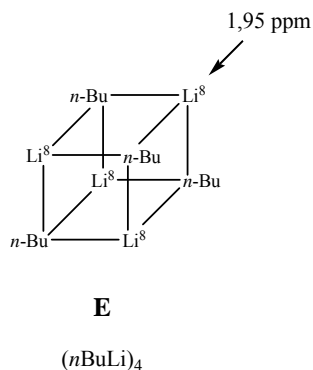


Schéma 84

Un troisième ajout de *n*-butyllithium conduit à un mélange $\text{MeLi}/n\text{BuLi} = 1/1$ (Figure 36d). Le spectre 1D ^6Li obtenu sur cette solution montre que les signaux attribués aux cations

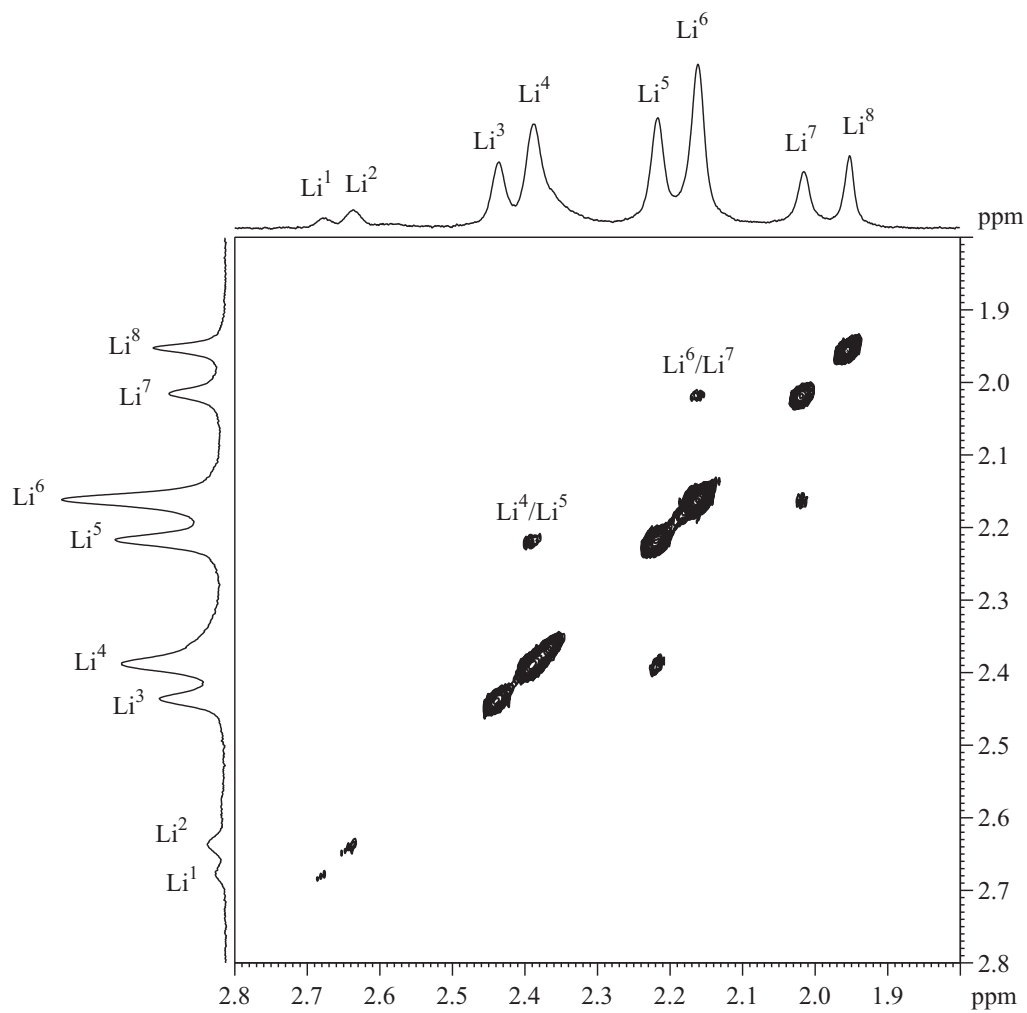


Figure 38. Agrandissement de la carte 2D COSY ${}^6\text{Li}$, ${}^6\text{Li}$ enregistrée sur un mélange $\text{Me}^6\text{Li} / n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans un rapport 1 / 1 dans le $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

Li¹ à Li⁸ sont toujours présents et que seules les proportions relatives en chacune des espèces varient.

c. Ajouts de Me⁶Li sur le nBu⁶Li

Afin de compléter cette étude, nous avons réalisé des ajouts de méthyllithium sur une solution de *n*-butyllithium dans le THF-*d*8 (C = 0,27 M) et enregistré une série de spectres RMN 1D ¹H et 1D ⁶Li après chacun des ajouts. Nous n'observons sur le spectre 1D ⁶Li enregistré sur un mélange MeLi/*n*BuLi = 1/4 (Figure 36e) que les signaux des tétramères **A**, **B** (espèces « riches » en méthyllithium) et dans une moindre mesure **C**, disparaissent tandis que les agrégats constitués majoritairement de *n*-butyllithium, **D** et **E** sont abondants.

L'analyse des spectres RMN 1D ⁶Li montre la présence des signaux caractéristiques des agrégats **B**, **C**, **D** et **E** dans le cas des solutions contenant des mélanges MeLi/*n*BuLi avec des rapports 1/2, 1/3 alors que seuls les signaux caractéristiques des agrégats **C**, **D** et **E** sont observés lorsque le rapport entre le méthyllithium et le *n*-butyllithium atteint 1 pour 4.

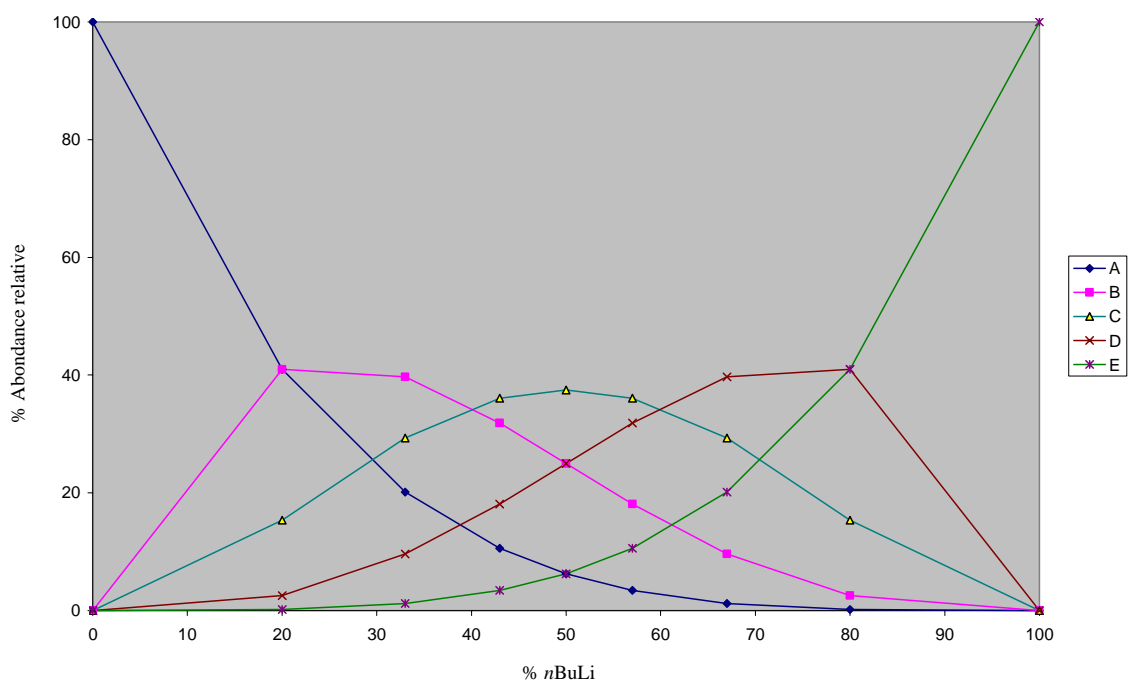
L'attribution des signaux lithium a été confirmée grâce à la carte de RMN 2D COSY ⁶Li, ⁶Li enregistrée sur une solution dont le rapport MeLi/*n*BuLi est de 1/1 (Figure 38). En effet, sur la carte COSY ⁶Li, ⁶Li, nous observons une corrélation entre les signaux à δ = 2,39 ppm et δ = 2,22 ppm ainsi qu'entre les signaux à δ = 2,16 ppm et δ = 2,02 ppm. Ce résultat confirme les attributions des cations Li⁴ à Li⁷ pour les différents agrégats mixtes (MeLi)_{4-n}(*n*BuLi)_n. La faible intensité du signal à δ = 2,64 ppm peut expliquer l'absence de corrélation entre ce singulet et le signal à δ = 2,44 ppm.

Suite à ces résultats, nous avons entrepris de déterminer la répartition des cinq agrégats suivant le rapport entre les deux alkyllithiens afin de confronter ces résultats expérimentaux à une répartition statistique des complexes mixtes (MeLi)_{4-n}(*n*BuLi)_n.

d. Interprétation des résultats

L'intégration des signaux présents sur les spectres 1D ⁶Li caractérisant les différents tétramères permet de calculer leur répartition dans le milieu. Si l'on estime que la différence

Proportions théoriques



Proportions expérimentales

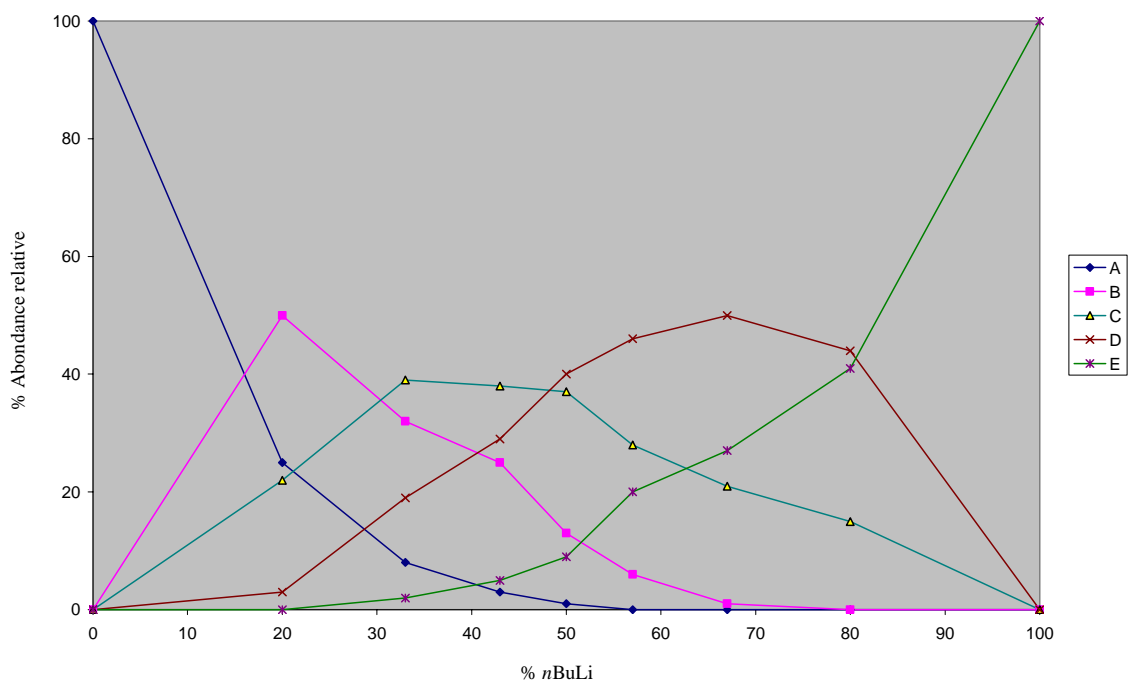


Figure 39. Proportions des différents agrégats **A** à **E** déterminées sur le spectre 1D ${}^6\text{Li}$ en fonction de la teneur en *n*-butyllithium.

d'énergie libre des agrégats est nulle, la quantité fractionnelle de chacun d'entre eux peut être calculée suivant la formule²⁸⁸:

$$F_{(Li_4Me_{4-n}Bu_n)} = f_{(MeLi)}^{4-n} \times f_{(BuLi)}^n \frac{4!}{n!(4-n)!}$$

avec

$$f(MeLi) + f(BuLi) = 1$$

où $f_{(MeLi)}$ et $f_{(BuLi)}$ correspondent aux proportions respectives de méthyllithium et n -butyllithium dans la solution considérée. A partir de ces équations, nous pouvons calculer les proportions relatives en chacun des tétramères pour les diverses solutions dans le cas d'une répartition statistique des espèces et comparer ces résultats aux valeurs obtenues après intégration des signaux sur le spectre 1D 6Li . Les résultats sont présentés dans le Tableau 25.

Rapport MeLi/nBuLi	Répartitions théoriques (A / B / C / D / E)	Intégration des signaux des lithiums (A / B / C / D / E)
1/0	100 / 0 / 0 / 0 / 0	100 / 0 / 0 / 0 / 0
4/1	41 / 41 / 15 / 3 / 0	25 / 50 / 22 / 3 / 0
4/2	20 / 40 / 29 / 10 / 1	8 / 32 / 39 / 19 / 2
4/3	11 / 32 / 36 / 18 / 3	3 / 25 / 38 / 39 / 5
4/4	6 / 25 / 38 / 25 / 6	1 / 13 / 37 / 40 / 9
3/4	3 / 18 / 36 / 32 / 11	0 / 6 / 28 / 46 / 20
2/4	1 / 10 / 29 / 40 / 20	0 / 1 / 21 / 50 / 27
1/4	0 / 3 / 15 / 41 / 41	0 / 0 / 15 / 44 / 41
1/∞	0 / 0 / 0 / 0 / 100	0 / 0 / 0 / 0 / 100

Tableau 25

Ces valeurs permettent de tracer les courbes mettant en évidence l'évolution des proportions relatives des différents complexes de type $(MeLi)_{4-n}(nBuLi)_n$ en fonction du rapport MeLi/nBuLi de la solution. Les courbes correspondant aux valeurs expérimentales relevées sur les spectres 1D 6Li et les valeurs théoriques sont représentées sur la Figure 39. Elles montrent des profils relativement similaires à l'exception de l'espèce **A** déficiente et du

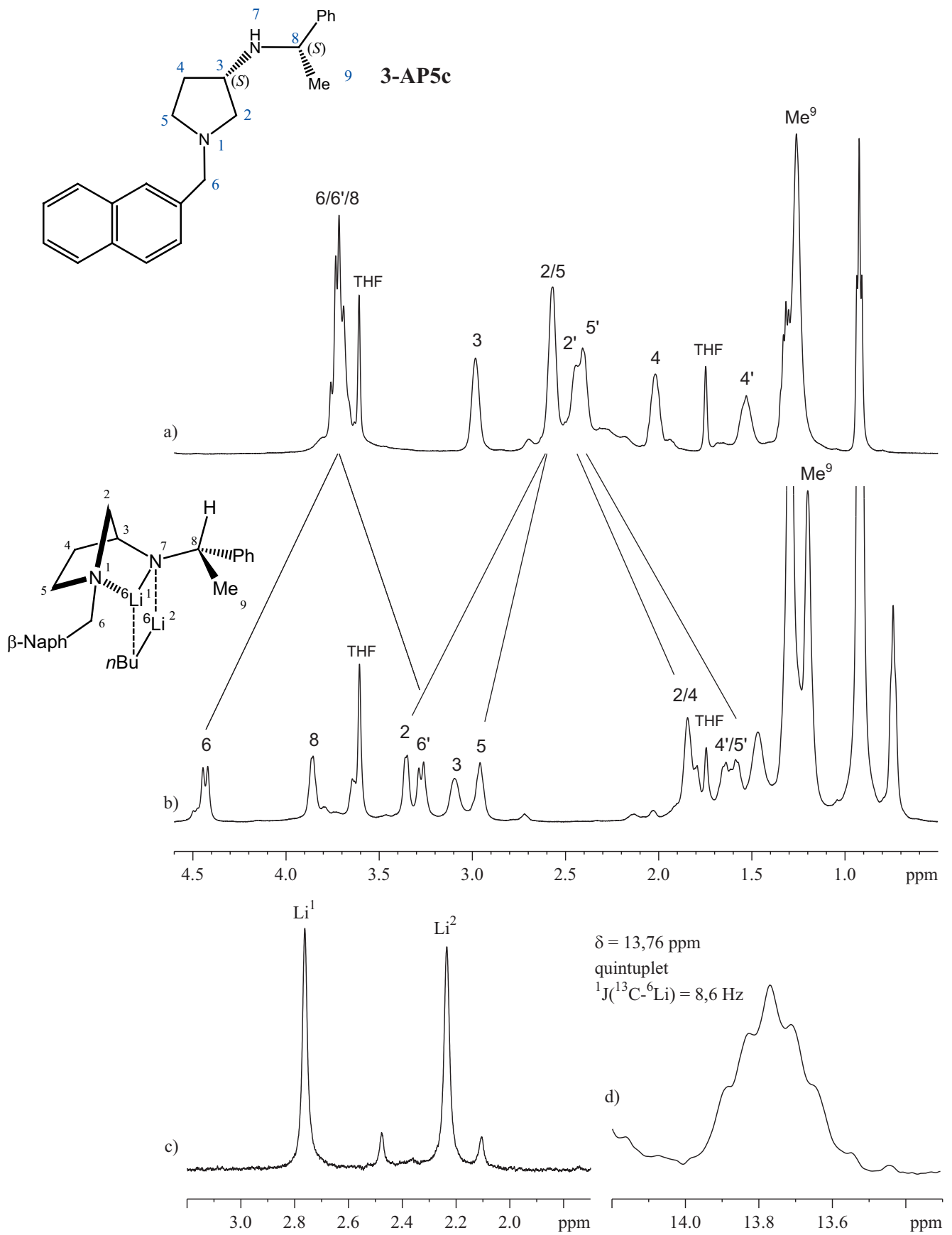


Figure 40. Spectres RMN à une dimension de l'amine et du complexe dans le THF- d_8 à $T = 195\text{K}$
 a) Spectre 1D ^1H de l'amine **3-AP5c** ; b) Spectre 1D ^1H , c) Spectre 1D ^6Li ,
 d) Spectre 1D ^{13}C de l'agrégat **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$.

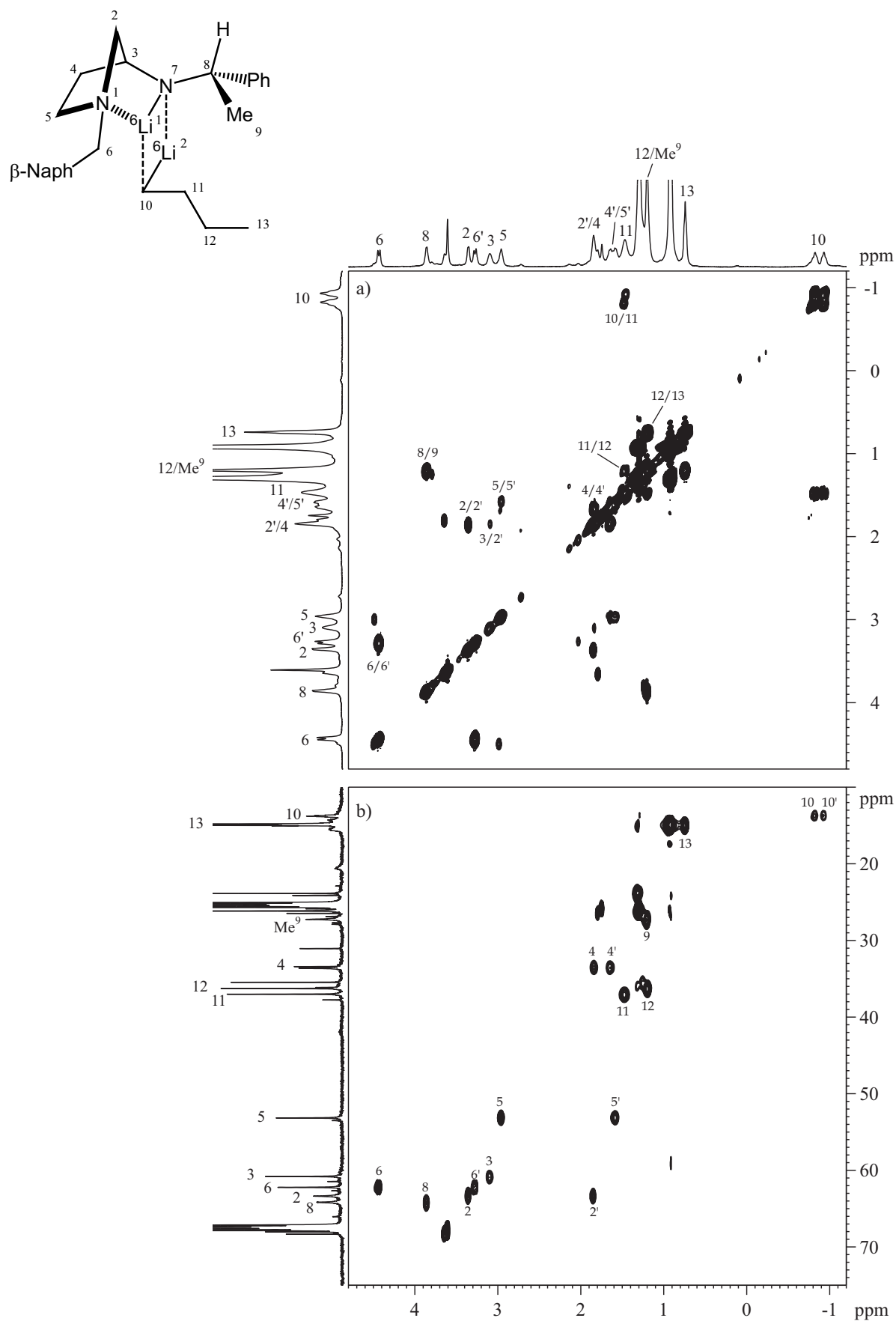


Figure 41. Agrandissements des cartes RMN 2D du complexe **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans du $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$ a) Expérience COSY ^1H , ^1H , b) Expérience HSQC ^1H , ^{13}C .

tétramère **D** qui est systématiquement plus abondant que dans le cas d'une distribution statistique.

En conclusion de cette étude préliminaire, nous pouvons estimer que les énergies de formation de ces complexes doivent être assez voisines étant donné que leur répartition expérimentale ressemble fortement à la répartition statistique (sauf pour $(\text{MeLi})_4$ et $(\text{MeLi})(n\text{BuLi})_3$). L'attribution des signaux lithiums correspondant à chacun des complexes est une étape nécessaire à l'attribution complète de tous les signaux lithiums présents sur les spectres 1D ^6Li lors des études de compétition $\text{Me}^6\text{Li} / n\text{Bu}^6\text{Li}$.

IV.3. Systèmes ternaires

IV.3.1. Agrégat mixte 3-AP5c / n-butyllithium

Jusqu'à présent, les complexes mixtes entre les amidures de lithium dérivés des **3-AP5** et le *n*-butyllithium n'ont jamais été clairement caractérisés par RMN, nous prenons donc ici le temps de décrire l'une de ces structures de manière extensive. Ainsi, nous avons tout d'abord formé l'agrégat mixte entre la **3-AP5c** et le *n*-butyllithium marqué ^6Li directement dans le tube RMN par addition de 2,1 équivalents d'alkyllithien sur l'amine en solution dans le THF-*d*8 ($C = 0,12 \text{ M}$), une série d'expérience RMN mono- et bidimensionnelles est ensuite enregistrée à basse température $T = 195 \text{ K}$.

Les spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li sont simples et démontrent la présence d'une espèce majoritaire dans les conditions de l'étude (Figure 40b et c). L'attribution complète des signaux ^1H et ^{13}C est effectuée à l'aide des cartes RMN 2D COSY ^1H , ^1H ; HSQC ^1H , ^{13}C et HMBC ^1H , ^{13}C (Figure 41). Lors du passage de l'amine au complexe, le spectre RMN 1D ^1H montre un éclatement des déplacements chimiques des paires de protons H^2 , $\text{H}^{2'}$; H^5 , $\text{H}^{5'}$ et H^6 , $\text{H}^{6'}$ dans des directions opposées. Ce phénomène rend compte de modifications structurales importantes résultant du pliage de la structure en un cycle de type azanorboryle via la chélation du lithium de l'amidure par l'azote pyrrolidinique.

La structure tridimensionnelle du complexe est établie à partir des observations sur les cartes RMN de corrélations dipolaires NOESY ^1H , ^1H et HOESY ^6Li , ^1H (Figure 42 et 43).

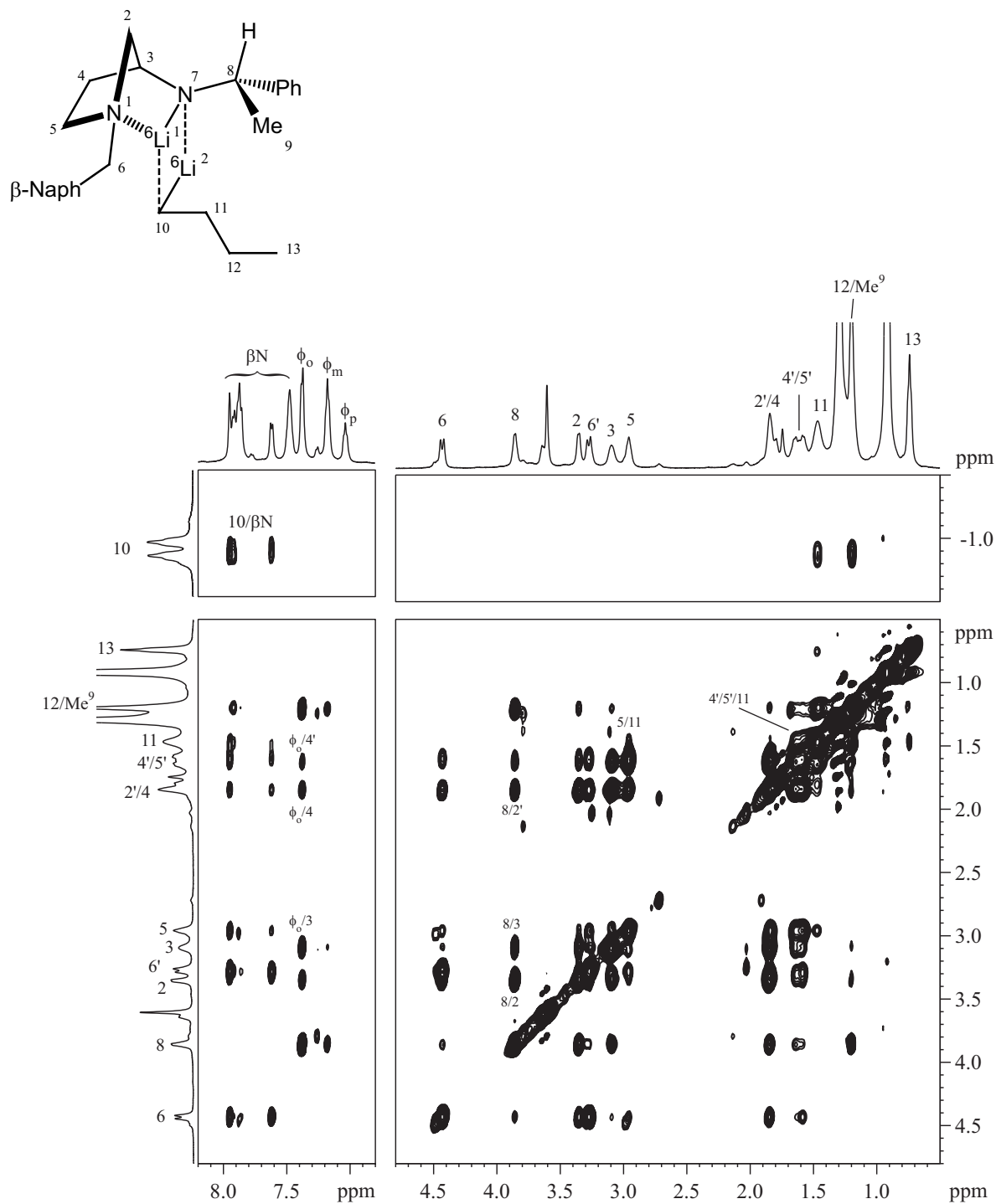


Figure 42. Agrandissements de la carte RMN 2D NOESY ^1H , ^1H du complexe **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans du $\text{THF-}d_8$ à $T = 195\text{K}$.

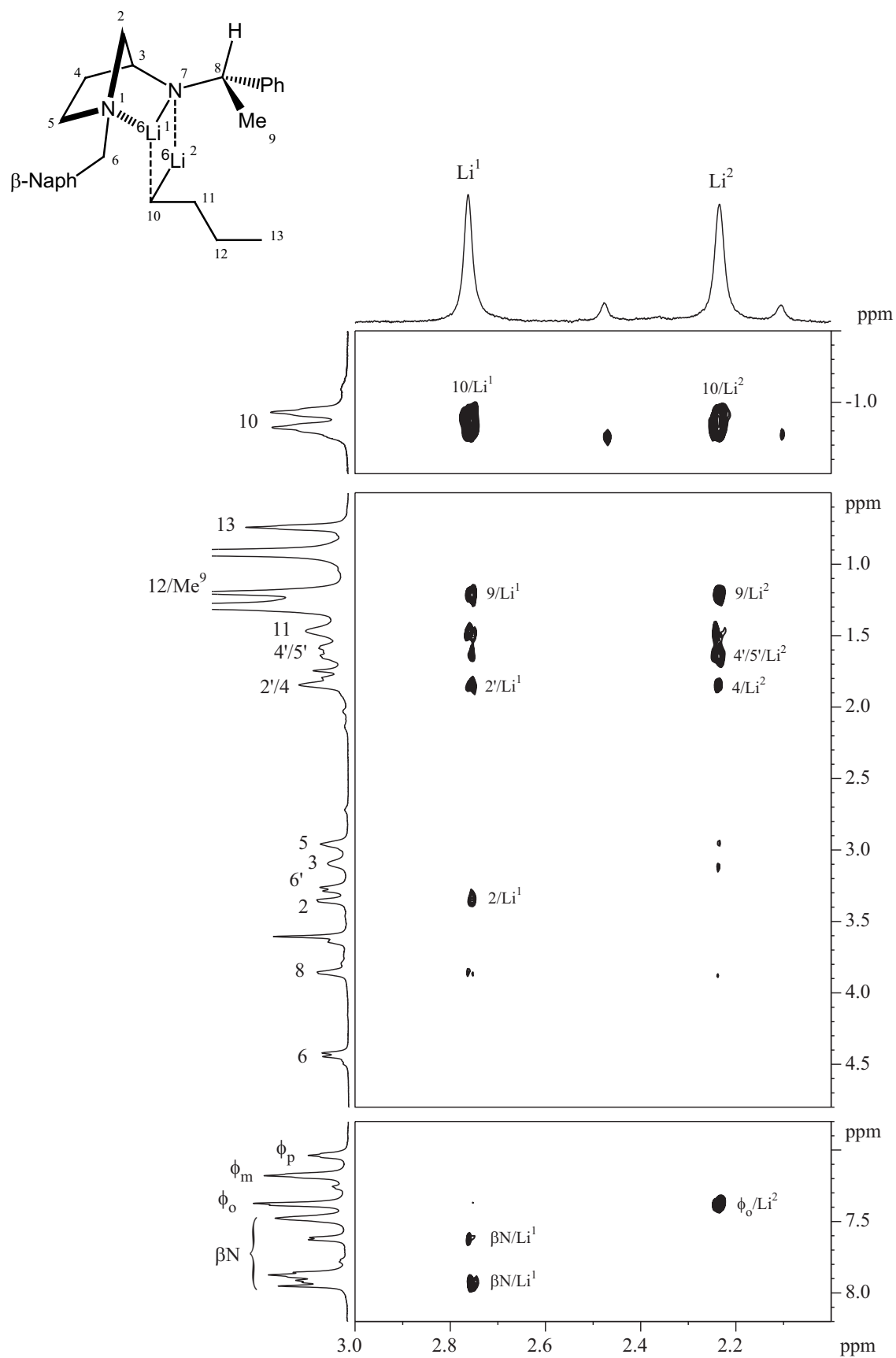


Figure 43. Agrandissements de la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H du complexe **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$ dans du THF- d_8 à $T=195\text{K}$.

L'observation sur la carte HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ de corrélations entre le lithium Li^1 et un proton du cycle naphthyle et les protons H^2 et $\text{H}^{2'}$ confirme l'existence d'une structure pontée (Schéma 85).

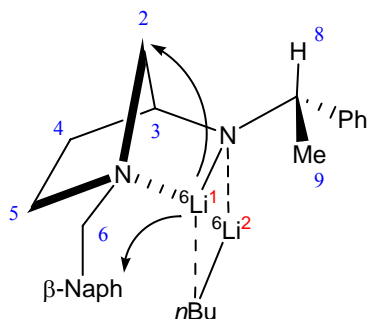


Schéma 85

Les corrélations dipolaires observées entre les protons du *n*-butyllithium et un proton H^5 (sur la carte NOESY ${}^1\text{H}$, ${}^1\text{H}$) et entre le lithium Li^2 et ce même proton H^5 et le H^4 (sur la carte HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$) suggèrent une chélation du *n*-butyllithium du côté de la face concave de la structure pontée formant ainsi un complexe de type *endo* (Schéma 86).

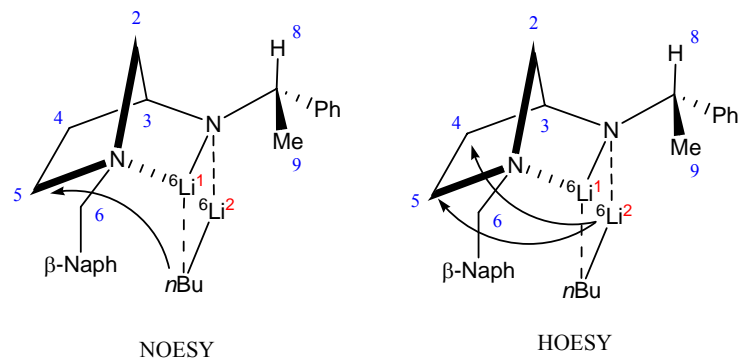


Schéma 86

La présence sur la carte HOESY ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ de corrélations dipolaires fortes entre les lithiums Li^1 et Li^2 avec les protons du groupe méthyle Me^9 et entre le lithium Li^2 et les protons ortho du noyau phényle ainsi que les corrélations observées sur la carte NOESY ${}^1\text{H}$, ${}^1\text{H}$ entre le proton H^8 et les protons portés par le carbone C^2 donnent des indications précieuses sur la position des substituants du carbone C^8 . Il en est de même pour les corrélations dipolaires observées sur la carte NOESY ${}^1\text{H}$, ${}^1\text{H}$ entre les protons ortho du cycle phénylique et les protons H^3 et H^4 , $\text{H}^{4'}$ qui permettent de positionner ce cycle aromatique. Ainsi, le proton H^8 se

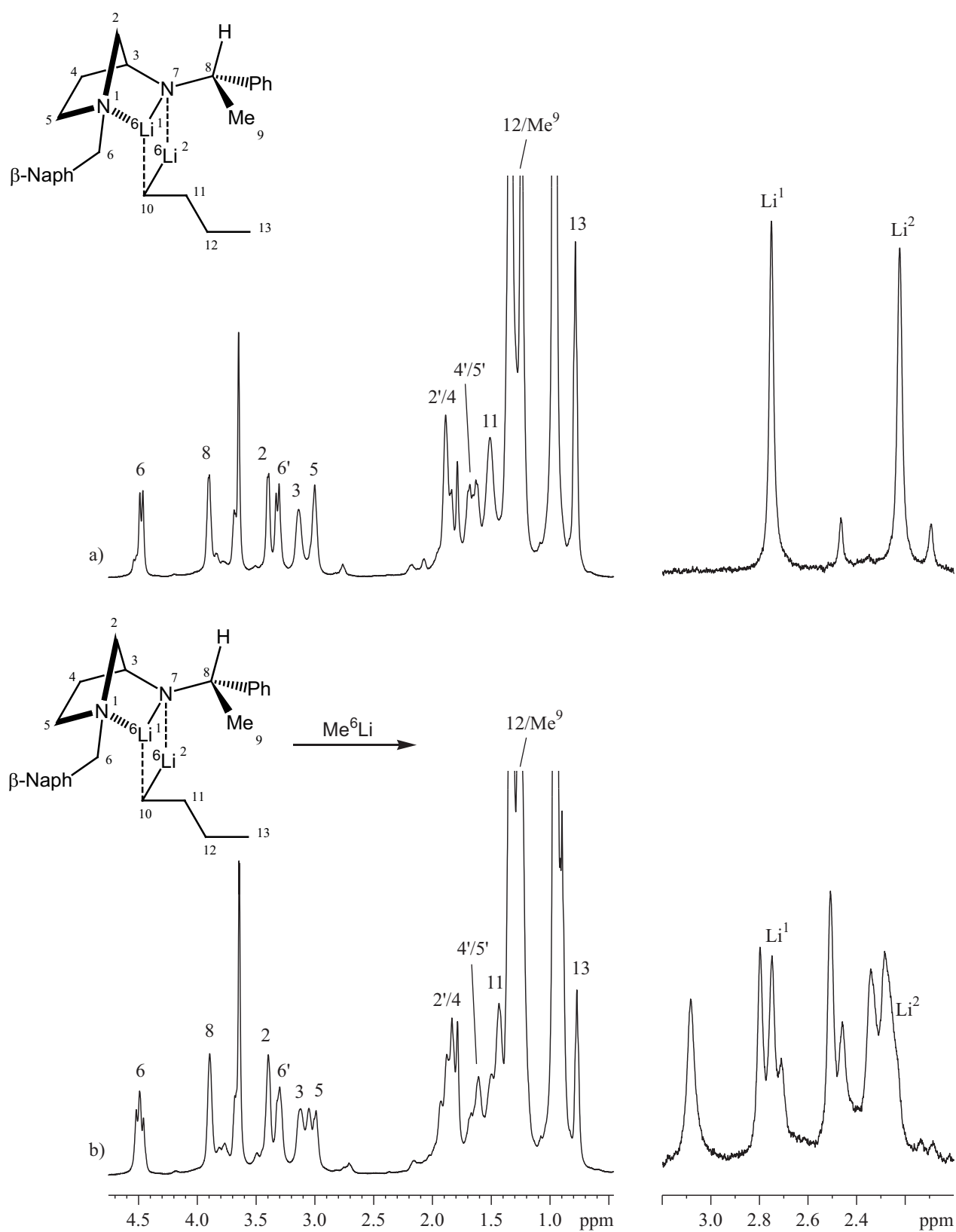


Figure 44. Agrandissements des spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés dans le THF- d_8 à $T = 195\text{K}$
 a) agrégat **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$ seul, b) après ajout de 1,2 éq. de Me^6Li .

place du côté de la face convexe de la structure pontée vers le carbone C², le groupement méthyle Me⁹ se positionne vers le cœur Li¹-N-Li²-C, le noyau phényle quant à lui se place vers l'extérieur de la structure du côté des carbones C³ et C⁴ (Schéma 87). La stéréochimie du centre asymétrique en position 8 est confirmée par ces données.

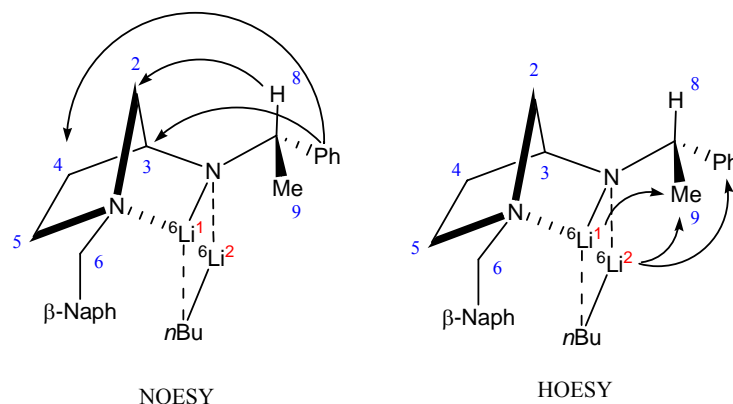


Schéma 87

L'ensemble de ces observations RMN nous a permis de caractériser pour la première fois un agrégat mixte de topologie *endo* entre un amidure de lithium dérivé de la 3-aminopyrrolidine et le *n*-butyllithium (noté I). Il est intéressant de noter que la structure adoptée par ce complexe est en tout point similaire à ce que nous avons déduit des expériences RMN sur l'agrégat **3-AP5c** / Me⁶Li. La topologie du complexe semble donc être régie par l'amidure ce qui confirme les résultats antérieurs²⁹¹.

IV.3.2. Ajouts de méthyllithium sur l'agrégat mixte 3-AP5c / n-butyllithium

Nous avons ensuite ajouté 1,1 équivalent de méthyllithium enrichi ⁶Li à la solution de complexe **3-AP5c**/*n*Bu⁶Li dans le THF-*d*8 et nous avons enregistré une série de spectres RMN à 1 et 2 dimensions à basse température sur cette solution. La Figure 44 présente des agrandissements des spectres 1D ¹H et 1D ⁶Li de l'agrégat **3-AP5c**/*n*BuLi avant et après l'ajout du second alkyllithien. Sur le spectre proton, nous n'avons pas observés de modifications notables des déplacements chimiques des signaux caractéristiques du complexe amidure de lithium / *n*-butyllithium. Par contre, après l'ajout de Me⁶Li, le spectre 1D ⁶Li

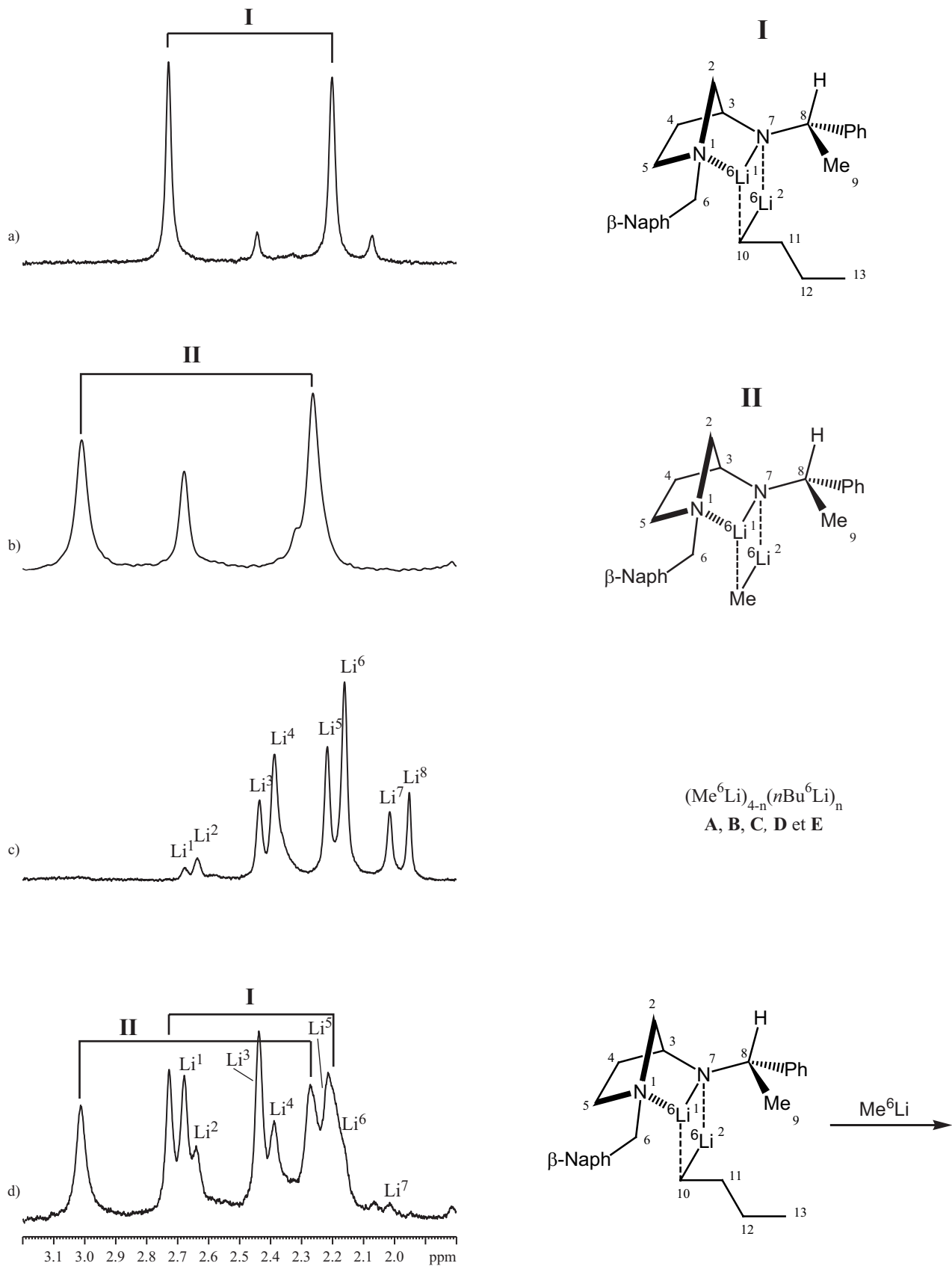
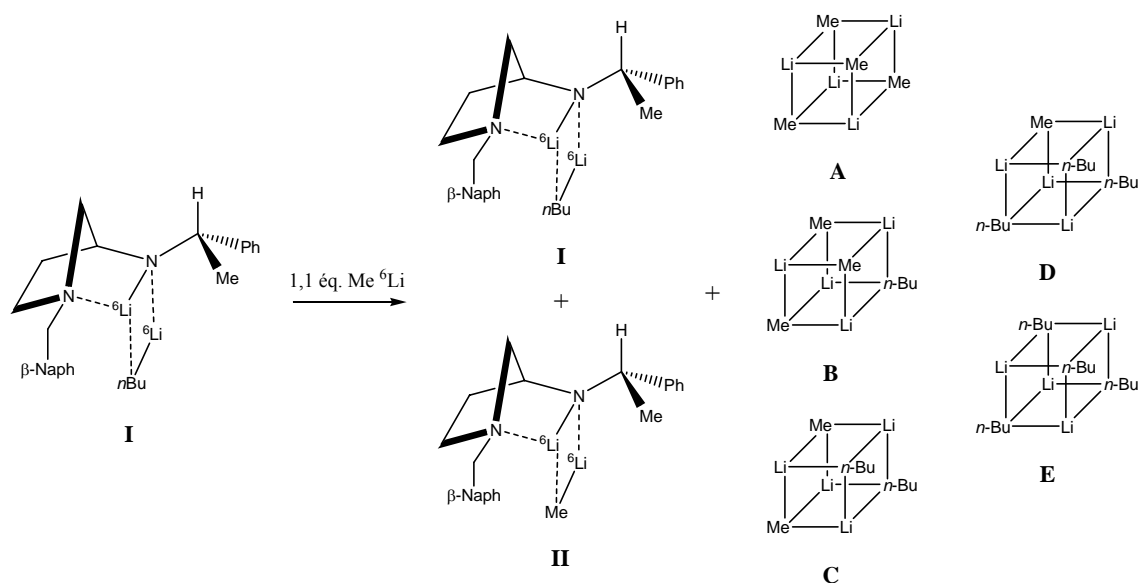


Figure 45. Agrandissements des spectres RMN 1D ^6Li enregistrés à $T = 195\text{K}$ sur des solutions a) de l'agrégat **3-AP5c** / $n\text{Bu}^6\text{Li}$ (I), b) de l'agrégat **3-AP5c** / Me^6Li (II), c) du mélange $\text{Me}^6\text{Li}/n\text{Bu}^6\text{Li}$ 1/1, d) de l'agrégat I après ajout de 1,2 éq. de Me^6Li , dans le $\text{THF-}d_8$

présente en plus des signaux caractéristiques du complexe à $\delta = 2,80$ ppm et $\delta = 2,28$ ppm, de très nombreuses résonances supplémentaires.

La comparaison du spectre RMN 1D ^6Li de cette solution avec les spectres RMN 1D ^6Li du méthyllithium pur, du *n*-butyllithium pur, du complexe **3-AP5c**/*n*Bu ^6Li (noté **I**), de l'agrégat **3-AP5c**/Me ^6Li (noté **II**) et d'une solution Me ^6Li /*n*Bu ^6Li dont le rapport est de 2/1 (Figure 45) nous a permis d'identifier l'ensemble des signaux lithium et de montrer que nous sommes en présence d'une solution contenant un mélange de plusieurs agrégats. En effet, nous retrouvons les déplacements chimiques des lithiums Li 1 à Li 8 , indiquant la présence dans la solution des agrégats tétramères **A** à **E** (Schéma 88), et des signaux Li 1 et Li 2 caractéristiques des complexes **3-AP5c**/*n*Bu ^6Li (noté **I**) et **3-AP5c**/Me ^6Li (noté **II**)



IV.3.3. Ajouts de *n*-butyllithium sur l'agrégat mixte **3-AP5c** / méthyllithium

Afin d'estimer l'influence du sens d'introduction des deux alkylolithiens sur les proportions des différentes espèces observées précédemment, nous avons réalisé l'addition inverse, à savoir l'ajout du *n*-butyllithium sur le complexe **3-AP5c**/Me ^6Li . Pour cela, nous avons formé l'agrégat mixte par ajout de 2,4 équivalents de méthyllithium directement sur l'amine en solution dans le THF-*d*8 (C = 0,11 M). Nous avons ensuite ajouté 1,1 équivalents de *n*-

Spectre 1D ^1H

Spectre 1D ^6Li

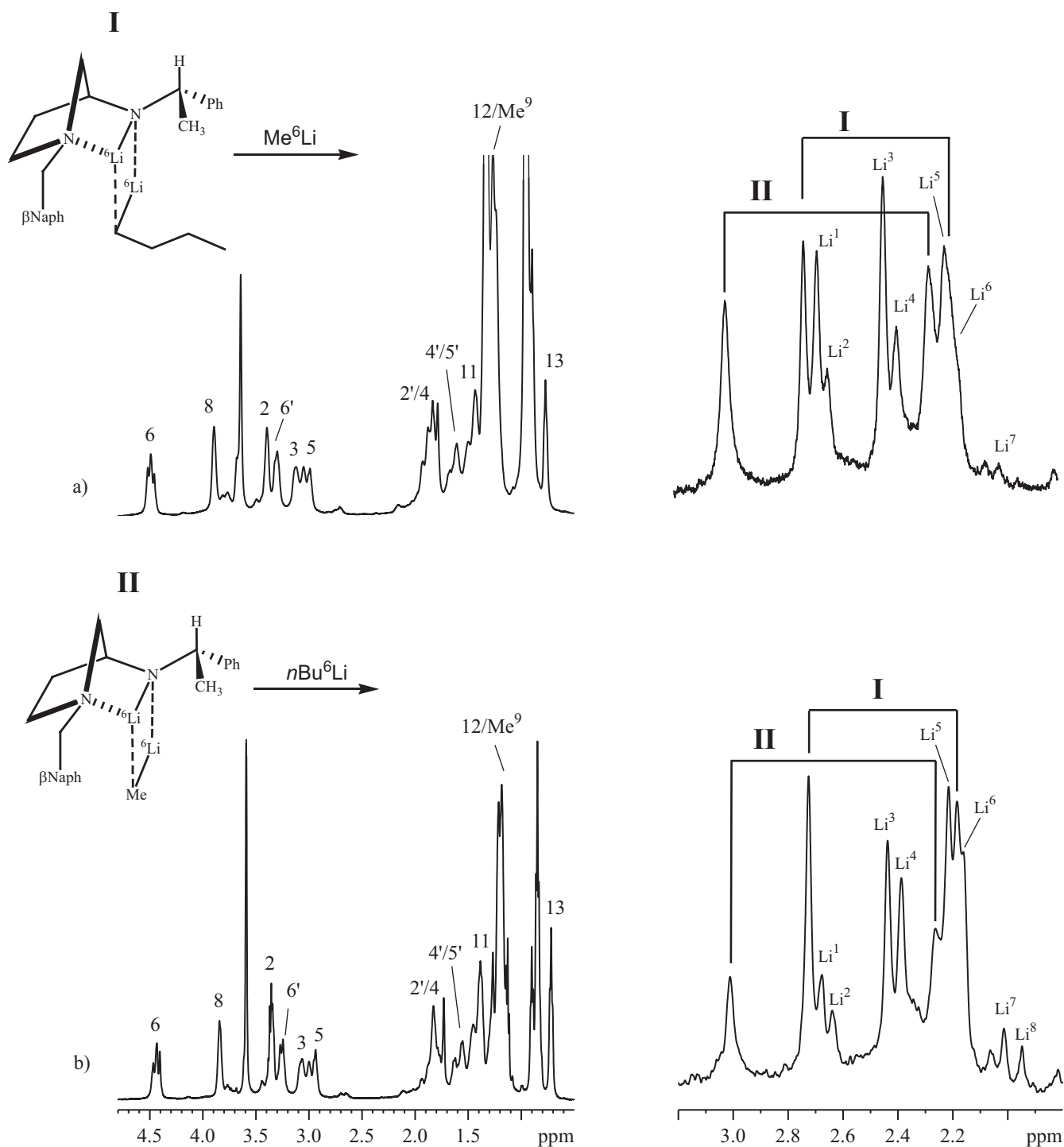


Figure 46. Alignement des spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li enregistrés à $T = 195\text{K}$ sur des solutions a) du complexe **I** après ajout de 1,2 éq. de Me^6Li et b) du complexe **II** après ajout de 1 éq. de $n\text{Bu}^6\text{Li}$, dans le $\text{THF-}d_8$

butyllithium sur la solution de complexe et une série d'expériences RMN mono- et bidimensionnelle a été enregistrée à basse température.

Les spectres RMN 1D ^1H et 1D ^6Li des complexes **3-AP5c**/RLi (R=Bu, Me) sur lequel est ajouté un autre alkyllithien R'Li (R'=Me, Bu) sont présentés sur la Figure 46. Sur le spectre 1D proton, nous n'observons pas de différences particulières, de même, sur le spectre 1D lithium, nous observons dans les deux cas les mêmes signaux majoritaires aux intensités près. En effet, nous pouvons noter que dans le cas de l'ajout de méthyllithium sur l'agrégat **I**, le rapport entre les complexes **I** et **II** est proche de 1 : 1 tandis que lors de l'ajout de *n*-butyllithium sur **II**, nous obtenons un rapport d'intégration de l'ordre de 2 : 1 en faveur du complexe **3-AP5c**/*n*Bu ^6Li .

IV.3.4. Analyse des deux séries d'ajouts

Au cours de ces expériences, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre un ajout de méthyllithium sur **I** et l'ajout de *n*-butyllithium sur **II**. De même, aucune évidence de la formation d'un complexe mixte ternaire entre un amidure de lithium dérivé de la 3-aminopyrrolidine et deux alkyllithiens différents n'a été observée. Cependant, nous avons montré la présence de chacun des agrégats **I**, **II** et des différents agrégats mixtes méthyllithium/*n*-butyllithium dans les conditions de l'étude, par extrapolation, nous pouvons envisager que ces espèces sont présentes dans la solution au moment de l'introduction de l'aldéhyde lors de l'expérience d'induction.

Cependant, les conclusions de cette étude ne parviennent pas à expliquer les résultats observés dans le cas de la réaction d'alkylation énantiosélective. En effet, les travaux effectués sur la réaction modèle montrent que le sens d'introduction des alkyllithiens joue un rôle majeur sur le type d'alcool formé majoritairement (pp. 100, 102). Ainsi, nous avons pu noter que les deux alkyllithiens subissent l'influence de l'amidure de lithium et que le deuxième alkyllithien introduit dans le milieu réagit préférentiellement. En se basant sur les résultats des expériences RMN, nous pouvons envisager que les deux alcools soient formés avec des excès non nuls mais dans des rapports similaires quel que soit le mode d'introduction utilisé.

Nous avons alors imaginé un nouveau modèle pouvant rendre compte des différentes observations faites au cours des précédents travaux et dans lequel l'agrégat mixte amidure de lithium / alkyllithium est un auxiliaire chiral qui va se coordiner à un tétramère d'alkyllithien lui transférant ainsi son asymétrie (Schéma 89).

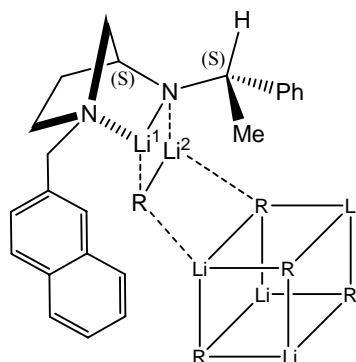


Schéma 89

Cette nouvelle hypothèse expliquerait alors la corrélation dipolaire observée sur la carte RMN 2D HOESY ^6Li , ^1H entre le complexe **3-AP5d**/ $^6\text{LiCl}$ et le méthyllithium libre $(\text{Me}^6\text{Li})_4$ (Figure 28, Chapitre III.2.5, p. 78). De la même manière, ce modèle nous permet de comprendre la nécessité d'ajouter un large excès de chlorure de lithium sur l'agrégat mixte amidure de lithium / méthyllithium pour faire chuter sensiblement les excès énantiomériques au niveau de l'alcool final dans le cadre de la réaction modèle (Tableau 12, Chapitre III.2.1, p. 73). En effet, l'addition de 1 équivalent de chlorure de lithium sur le complexe **3-AP5c**/MeLi conduit à un mélange **3-AP5c**/ LiCl et $(\text{MeLi})_4$ pour lequel l'agrégat avec le sel de lithium transfère sa chiralité au cube de méthyllithium qui réagit avec l'aldéhyde pour former l'alcool correspondant avec un excès énantiomérique non nul (Schéma 90).

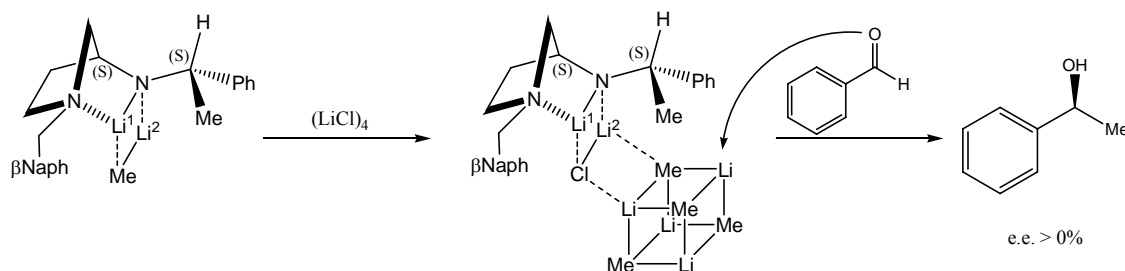


Schéma 90

Lorsque la quantité de chlorure de lithium additionnée sur le complexe **3-AP5c**/MeLi devient très importante, nous pouvons envisager la formation d'agrégats mixtes du type $(\text{MeLi})_n(\text{LiCl})_{4-n}$ (avec n compris entre 0 et 4) qui peuvent tous se lier au complexe amidure / chlorure de lithium avec probablement une interaction plus grande entre deux entités LiCl. Ainsi, le méthyllithium, seule espèce réactive vis-à-vis de l'aldéhyde, se retrouve de plus en plus éloignée de la source de chiralité diminuant ainsi la probabilité de former un alcool optiquement actif (Schéma 91).

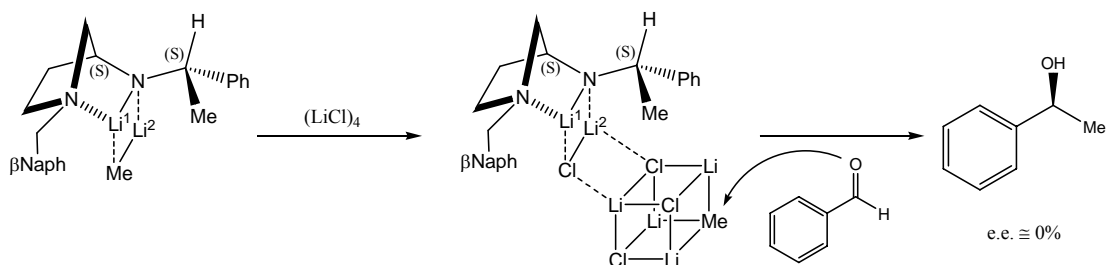


Schéma 91

Différentes études de synthèse, de RMN et de chimie théorique sont à envisager afin de valider ou non cette hypothèse.

Bibliographie

- (277) Duguet, N. *Résultats non publiés*.
- (278) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055.
- (279) Hall, P.; Gilchrist, J.; Harrison, A.; Fuller, D.; Collum, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575-9585.
- (280) Collum, D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227-234.
- (281) Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8674-8676.
- (282) Hilmersson, G., Malmros, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 337-341.
- (283) Sott, R.; Granander, J.; Hilmersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6798-6805.
- (284) Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Williard, P. G.; Bernstein, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1322-1324.
- (285) Seitz, L. M., Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2174-2178.
- (286) Weiss, E., Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197-205.
- (287) Dietrich, H. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 681-689.
- (288) Novak, D. P.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3793-3798.
- (289) Desjardins, S.; Flinois, K.; Oulyadi, H.; Davoust, D.; Giessner-Prettre, C.; Parisel, O.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4090-4097.
- (290) Fox, T.; Hausmann, H.; Günther, H. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 788-794.
- (291) Corruble, A.; Davoust, D.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Giessner-Prettre, C.; Harrison-Marchand, A.; Houte, H.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J.; Oulyadi, H.; Valnot, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15267-79.
- (292) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042-10048.
- (293) West, P., Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395-4399.
- (294) Waack, R., Doran, M. A., Baker, E. B. *Chem. Comm.* **1967**, *24*, 1291-1293.

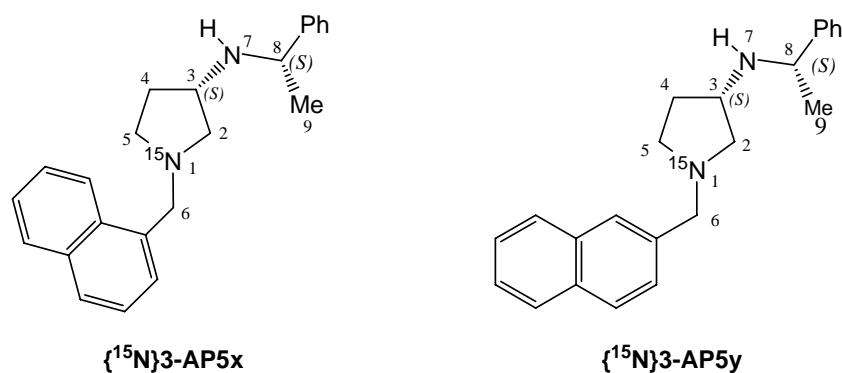
V. Conclusion Générale

V. Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons étudié diverses propriétés d'agrégats mixtes non covalents formés entre un amidure de lithium chiral et le méthyllithium en solution dans le THF à basse température. Ce travail s'est orienté selon 3 axes, à savoir :

V.1. Marquage de l'azote

La conformation adoptée par les 3-aminopyrrolidines lors de la formation d'amidures de lithium sur ces espèces a été mise en évidence de manière non ambiguë par l'utilisation d'amines marquées au niveau de l'azote intra cyclique (Schéma 92).



Les études RMN entreprises sur les agrégats formés entre les amidures dérivés des amines $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5x}$ et $\{^{15}\text{N}\}3\text{-AP5y}$ ont conduit à l'observation sur le spectre RMN 1D ^6Li d'un doublet avec une faible constante de couplage pour le lithium de l'amidure. Ce résultat est caractéristique d'un cation Li^+ lié par une interaction non covalente à l'azote pyrrolidinique marqué conduisant à une structure pontée de type aza-norbornyle (Schéma 93).

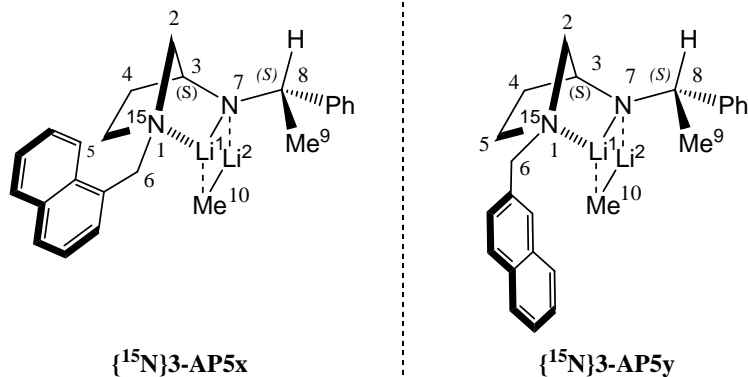


Schéma 93

Les résultats indiquent également que la position de la substitution sur le noyau naphthyle n'a pas d'influence sur la topologie de l'agrégat. Le bicyclic aromatique se place dans un plan grossièrement parallèle à celui formé par le lithium Li^1 , l'azote N^7 , le cation Li^2 et le carbone du méthyle Me^{10} tout en restant à l'extérieur de la structure. Cependant, le recouvrement électronique entre le noyau aromatique et le groupement méthyle de l'alkyllithium semble plus aisé dans le cas de l'amine **3-AP5y** de par le positionnement du bicyclic. La corrélation entre ces observations expérimentales et celles faites lors des études chimiques nécessite néanmoins une compréhension plus détaillée du mécanisme d'approche de l'aldéhyde sur l'agrégat mixte supposé responsable de l'induction asymétrique.

Une étude théorique menée simultanément aux études RMN sur ces complexes a montré un très bon accord entre les structures déduites de l'expérimentation et les modèles optimisés complètement par DFT (B3P86 ; 6-31G**). Des calculs théoriques de constante de couplage sur les minima obtenus conduisent à des valeurs très proches de celles observées sur les spectres RMN (Tableau 26). Ces résultats confirment une fois de plus qu'il existe une coordination entre le lithium de l'amidure et l'azote pyrrolidinique possédant une faible proportion de covalence.

Agrégat	$^1\text{J}(\text{N-Li})_{\text{Théo}}$	$^1\text{J}(\text{N-Li})_{\text{Exp}}$
3-AP5 α N/MeLi	-1,36 Hz	1,43 Hz
3-AP5 β N/MeLi	-1,37 Hz	1,58 Hz

Tableau 26

V.2. Effets de sels d'halogénures : compétition MeLi / LiX (X = Cl, Br)

L'étude par RMN de la stabilité des complexes mixtes amidure/méthyllithium vis-à-vis d'un halogénure de lithium a révélé une plus grande stabilité des agrégats formés entre les amidures de lithium chiraux et les sels de lithium, déplaçant alors l'alkyllithien (Schéma 94).

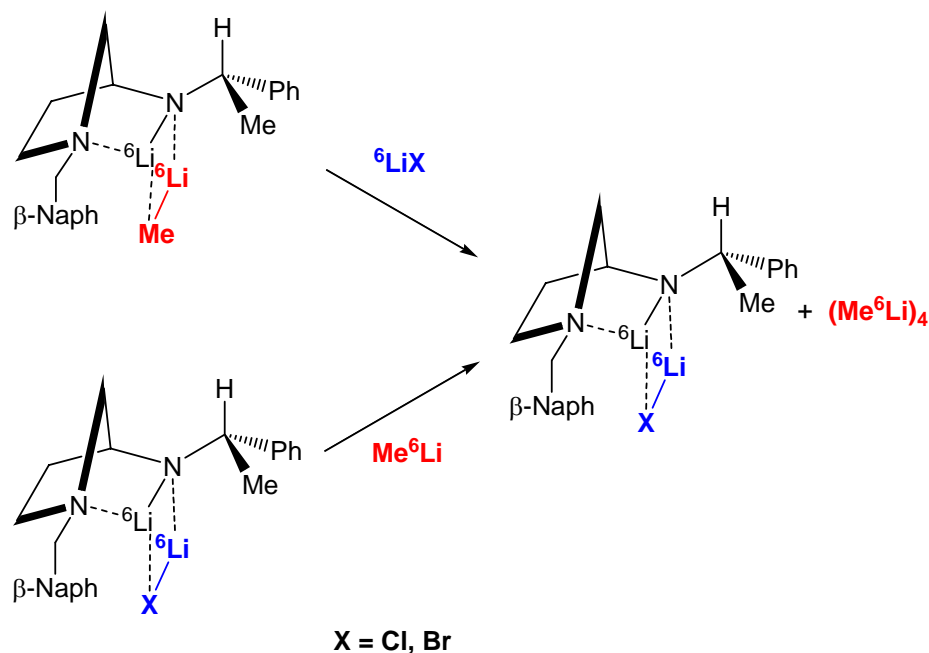


Schéma 94

Ce phénomène peut s'expliquer par la formation de liaisons de type ionique induite par la présence de sels de lithium dans la solution, rompant alors les interactions de moindre énergie telles que les interactions non covalentes. En présence d'halogénure de lithium, les complexes

de topologie *endo* et *exo* co-existent en solution dans un rapport plus ou moins élevé en fonction de la taille du contre ion lié au cation lithium (Schéma 95).

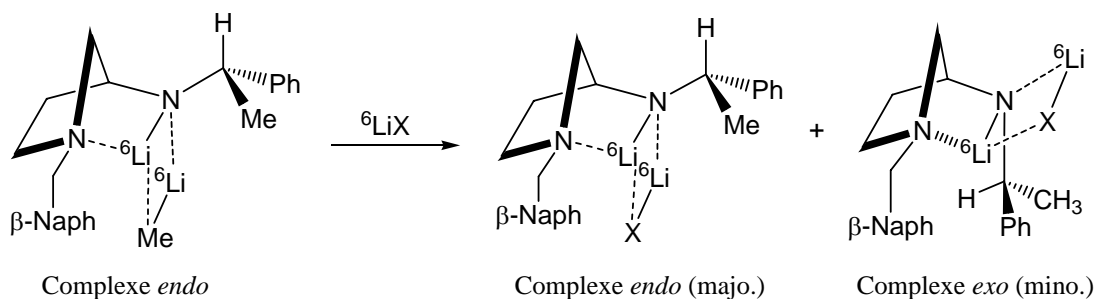


Schéma 95

Ces résultats justifient pleinement l'effet néfaste remarqué lors de l'introduction d'halogénures de lithium pour réaliser des réactions d'alkylation énantiosélectives d'aldéhyde aromatique en présence de **3-AP5**. La présence de ces sels conduit probablement à la formation prioritaire d'un agrégat mixte très stable avec l'amidure **3-APLi** et totalement inerte vis-à-vis de l'aldéhyde. Le méthyllithium libre relargué dans le milieu réagit directement sur le substrat, d'où une chute de l'énantiosélectivité de la réaction.

Le suivi par RMN du mécanisme d'échange via un mélange isotopique (entre un agrégat mixte totalement marqué ^6Li amidure de lithium et un alkylolithium et le chlorure de lithium ordinaire) a montré un déplacement total du groupement méthyle par le chlore sans inclusion de ^7Li (Schéma 96). Ce résultat très intéressant nous a conduit à rejeter tout mécanisme dissociatif qui suppose l'introduction quasi systématique d'un cation ^6Li au sein du complexe **3-AP5** / LiCl .

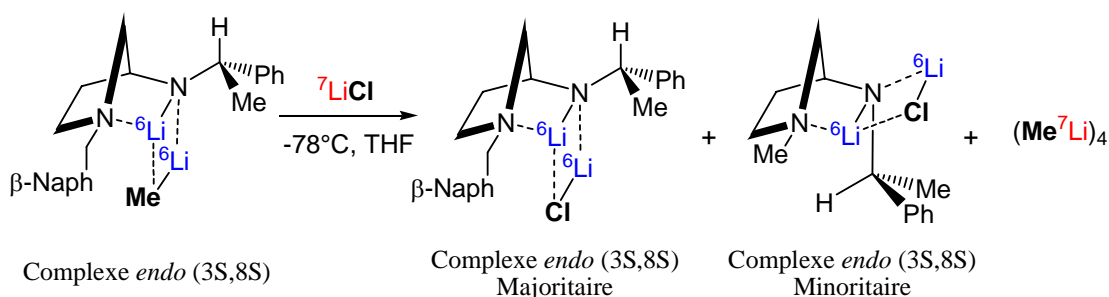


Schéma 96

Dès lors, nous avons envisagé un mécanisme associatif faisant intervenir 3 espèces simultanément, à savoir, l'amidure de lithium, le méthyllithium et le chlorure de lithium. Il pourrait alors se former un nouvel agrégat mixte ternaire qui se réarrangerait très rapidement selon un mécanisme à 6 centres conduisant à l'expulsion de Me^7Li (Schéma 97).

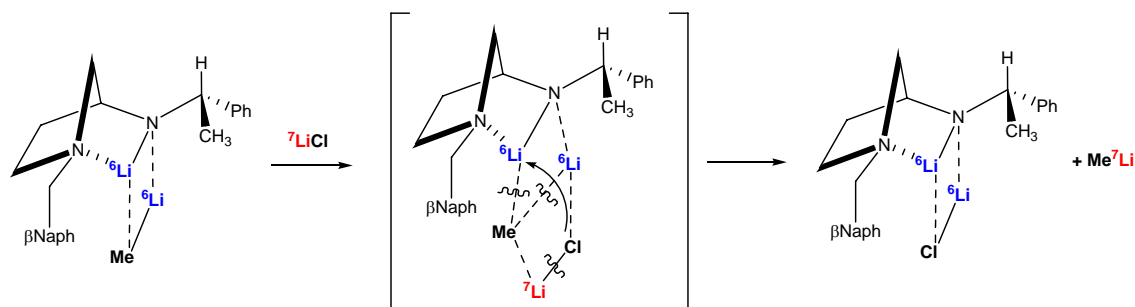


Schéma 97

Des travaux de chimie théorique réalisés parallèlement à ces études spectroscopiques ont confirmé l'existence d'agrégats mixtes robustes entre des amidures de lithium dérivés de **3-AP5** et des halogénures de lithium LiX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$). De la même manière qu'avec le méthyllithium, deux topologies, *endo* et *exo*, sont observées suivant la configuration absolue du centre stéréogène porté par la chaîne aminée latérale, conformément aux observations expérimentales. De plus, les calculs entrepris sur les différentes espèces, **3-AP5c** ou **3-AP5d** / RLi (avec $\text{R} = \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}$), ont montré les agrégats mettant en jeu un halogénure de lithium sont plus stables, d'un point de vue thermodynamique, que lorsqu'ils impliquent du méthyllithium.

Les études par RMN ont également mis en évidence le caractère irréversible de la substitution du groupement méthyle par un halogène. Cette observation est directement corrélée à l'importance liée à la stabilisation énergétique des agrégats lors du passage d'un complexe **3-AP5** / MeLi à **3-AP5** / LiX ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br) calculée à partir des résultats de chimie théorique. L'ensemble de l'étude quantique concernant cette partie est en bon accord avec l'intégralité des observations expérimentales faites par RMN.

V.3. Systèmes ternaires

Dans un dernier temps, nous avons étudié l'influence de la présence d'un second alkyllithien sur les agrégats mixtes amidures de lithium alkyllithien. La première partie de ces travaux a consisté à caractériser l'ensemble des complexes spontanément formés lors de la mise en relation du méthyllithium et du *n*-butyllithium dans des proportions variables. Nous avons ainsi décrit 5 types différents de complexes, notés de **A** à **E**, répondant à la formule générale $(\text{MeLi})_{4-n}(\text{nBuLi})_n$ (Schéma 98). A partir des spectres RMN 1D ^6Li , nous avons pu établir le profil des proportions relative pour chacun des agrégats en fonction du rapport $\text{MeLi} / \text{nBuLi}$ qui nous apporte une information importante sur les énergies de formation des complexes **A** à **E**. La répartition expérimentale des espèces déduite des études spectroscopiques est très proche d'une répartition statistique ce qui indique que les énergies de formation de ces complexes sont relativement proches.

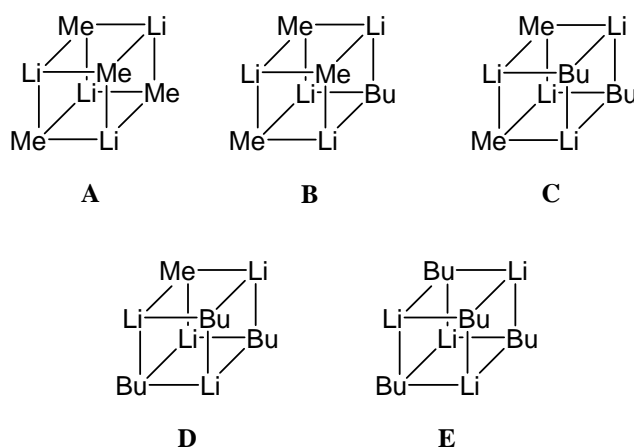


Schéma 98

Dans un second temps, nous avons caractérisé complètement et pour la première fois l'agrégat mixte formé entre la **3-AP5c** et le *n*-butyllithium (Schéma 99), qui adopte une topologie *endo* de la même manière qu'avec le méthyllithium. Cette étude confirme que la nature chimique et la longueur de la chaîne alkyle de l'alkyllithien n'a aucune influence sur la topologie de l'agrégat.

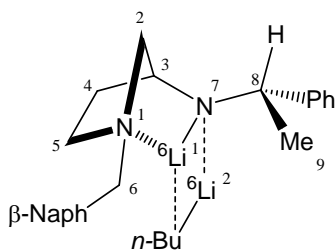


Schéma 99

Nous avons ensuite réalisé deux expériences de déplacement du $n\text{BuLi}$ (MeLi) par le MeLi ($n\text{BuLi}$). Ces travaux n'ont pas montré de différence significative selon le sens d'introduction des deux alkyllithiens. Dans les deux cas, nous avons observé un mélange faisant intervenir les agrégats **3-AP5c** / MeLi , **3-AP5c** / $n\text{BuLi}$ ainsi que les complexes mixtes **A**, **B**, **C**, **D** et **E** (Schéma 100). Les conclusions de cette étude ne parviennent en aucun cas à expliquer les résultats obtenus par le groupe de synthèse lors de l'alkylation nucléophile énantiosélective de l'*o*-tolualdéhyde. Dans ce dernier cas, le sens d'introduction des alkyllithien joue un rôle majeur sur le type d'alcool formé majoritairement en fin de réaction. Il a été montré également lors de ces travaux que les deux alkyllithiens subissent l'influence de l'amidure de lithium chiral et que le deuxième alkyllithien introduit réagit préférentiellement. Les résultats obtenus par RMN sont cohérents avec la synthèse des deux alcools avec des énantiosélectivités non nulles mais pas avec la différence observée suivant le protocole suivi.

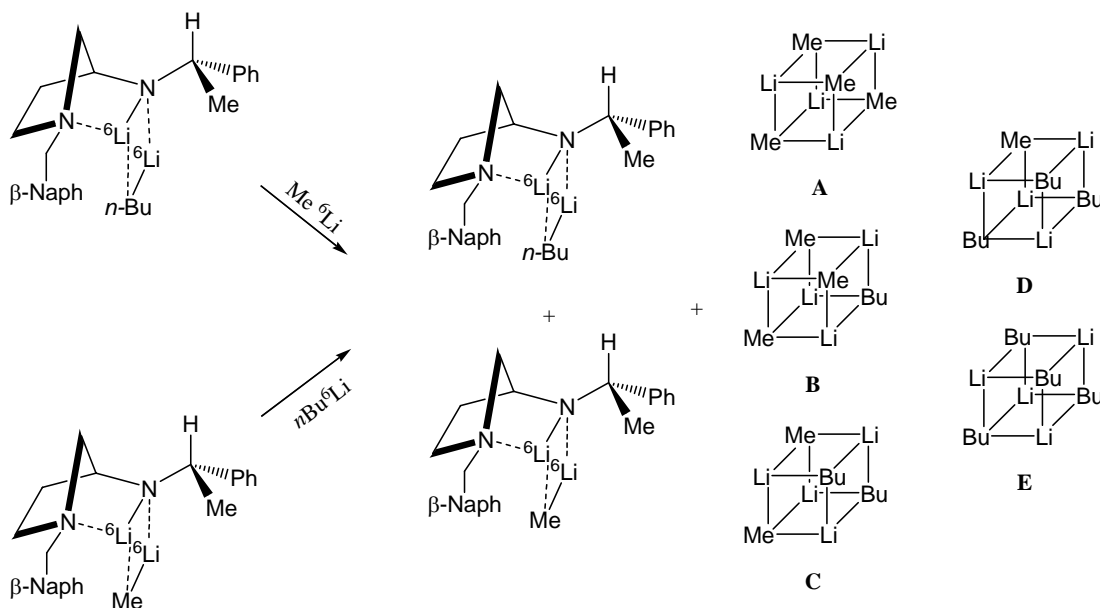


Schéma 100

Nous concluons en proposant un nouveau modèle dans lequel l'agrégat mixte amidure de lithium / alkyllithium viendrait se coordiner à un tétramère présent en solution (**A** à **E** dans ce cas). Cette nouvelle structure (« supermolécule ») serait responsable de l'induction asymétrique. L'arrimage de l'aldéhyde se ferait alors sur l'une des arrêtes libre du tétramère (Schéma 101).

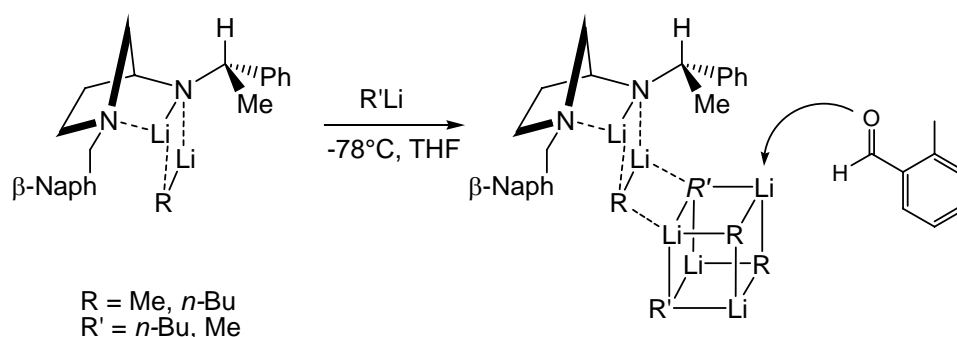
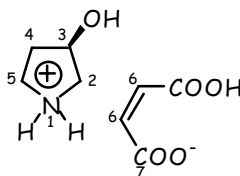


Schéma 101

Afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, de nouvelles expériences RMN ainsi que des travaux de dynamique quantique devront être entrepris sur ce type d'agrégats. De plus, une connaissance plus approfondie du mécanisme d'arrimage de l'aldéhyde est nécessaire à une compréhension globale du phénomène microscopique.

Annexes

ANNEXE 1



Préparation du maléate de 3-(*R*)-hydroxypyrrolidinium

Une suspension de *trans*-4-(*R*)-hydroxy-(*L*)-proline (10,04 g ; 77,2 mmol) dans un mélange cyclohexanol/cyclohexène-1-one (50 mL/1 mL) est chauffé à 160°C pendant 16h (jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de dioxyde de carbone). Après retour à température ambiante, de l'acide maléique (8,90 g ; 76,7 mmol) est introduit par petites portions à la solution rouge en maintenant la température inférieure à 30°C. Après 45 min d'agitation, de l'acétate d'éthyle (100 mL) est ajouté au goutte à goutte dans le milieu réactionnel et la solution résultante est agitée pendant 20h. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexanol (2x100 mL ; 70:30 v:v) puis de l'acétate d'éthyle seul (3x100 mL). Le solide gris obtenu est séché au dessiccateur chauffant (50°C ; 24h) (9,98 g ; 64 %).

Tf : 89°C (acétate d'éthyle).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ : 2.01-2.18 (m, 2H⁴), 3.22 (m, 1H mobile), 3.34-3.45 (m, 2H² et 2H⁵), 4.53 (qt, 1H³), 4.75-5.15 (s large, 3H mobiles), 6.25 (s, 2H⁶).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) δ : 35.8 (C⁴), 46.5, 55.8 (C², C⁵), 72.3 (C³), 138.3 (C⁶), 172.6 (C⁷).

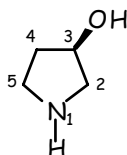
IR (film, NaCl) ν_{max}/cm⁻¹ : difficile à enregistrer.

MS : (FAB-Matrice = glycérol (G)) A⁻ = HOOC₂H₂COO⁻; C⁺ = 3-pyrrolidinol+H⁺ *m/z* (relative intensity) FAB (+) 88 (C⁺, 84), 70 (C⁺-H₂O, 6), 57 (c-C₃H₆NH⁺, 20), FAB (-) 391 (3G+A⁻, 2), 299 (2G+A⁻, 6), 207 (2G+A⁻, 30), 115 (A⁻, 47).

Analyse élémentaire :

Calculé pour C ₄ H ₁₀ NO, C ₄ H ₃ O ₄ :	C, 47.29; H, 6.40; N, 6.90%
Expérimental :	C, 47.41; H, 6.31; N, 6.77%

[α_D]²³ : -5.8 (c 1.04, H₂O).



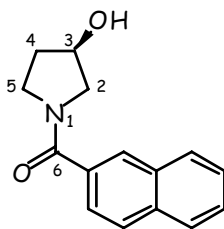
Préparation de la 3-(*R*)-hydroxypyrrolidine

Une solution de soude (35 % ; 16,1 mL ; 4 éq.) est ajoutée à l'aide d'une pipette Pasteur à une suspension de maléate de 3-(*R*)-hydroxypyrrolidinium (9,98 g ; 49,16 mmol) dans du dichlorométhane (250 mL). Du carbonate de potassium (49,97 g), puis une point de spatule de charbon actif sont successivement additionnés. Après 1h d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur célite et le résidu solide est lavé avec du dichlorométhane (2x100 mL). Le filtrat est séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite pour donner une huile orange foncé utilisée immédiatement sans être purifiée (3,13 g ; 73 %).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.10-1.30 (s large, 1H mobile), 1.62-1.72 (m, 1H⁴), 1.80-1.97 (m, 1H⁴), 2.71-2.81, 3.00-3.18 (2m, 2H², 2H⁵), 3.13 (s, 1H mobile), 4.28-4.35 (m, 1H³).
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 35.1 (C⁴), 44.8, 55.3 (C², C⁵), 71.1 (C³).

IR (film, NaCl) ν_{max}/cm⁻¹ : 1434, 1650, 3288.

CIMS (200 eV, NH₃) m/z (relative intensity) : 105 (M+NH₄⁺, 6), 88 (M+H⁺, 100).



Préparation de la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*R*)-hydroxyproline

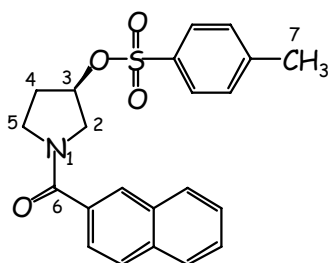
De la triéthylamine (21,8 mL ; 156,70 mmol) est ajoutée à une solution de 3-(*R*)-hydroxyproline (3,13 g ; 35,98 mmol) dans le dichlorométhane (250 mL). Une solution de chlorure de 2-naphtoyl (6,90 g ; 36,19 mmol) dans du dichlorométhane (50 mL) est additionnée entre 0 et 5°C. Après 5h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau (100 mL) puis une solution saturée de carbonate de sodium (2x100 mL). Les phases aqueuses sont réunies et extraites avec du dichlorométhane (2x100 mL). L'ensemble des phases organiques est séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous pression réduite pour donner une huile orange très visqueuse purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle:méthanol 90:10) pour donner la *N*-(2'-naphtoyl)-3-(*R*)-hydroxyproline (8,12 g ; 94 %).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.86-2.01 (m, 2H⁴), 3.37-3.50, 3.81-3.86 (2m, 2H², 2H⁵), 4.30 (s, OH), 4.46 (s, 1H³), 7.44-7.54, 7.76-7.79, 7.90-7.93 (3m, 7H^{ar}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 32.5, 34.5 (C⁴), 44.5, 47.5, 54.8, 57.3 (C², C⁵), 67.0, 70.1 (C³), 124.2, 126.6, 127.0, 127.2, 127.7, 128.1, 128.4 (C^{arIII}), 132.3, 133.7 (C^{arIV}), 170.1 (C⁶).

IR (film, NaCl) ν_{max}/cm⁻¹ : 1430, 1608, 3054, 3380.

[α]_D²³ : -81.3 (c 1.2, CHCl₃).



Préparation de la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*R*)-tosyloxypyrrolidine

De la pyridine (2,6 mL ; 32,29 mmol) (dans 5 mL de dichlorométhane), du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (2,20 g ; 11,58 mmol) (dans 5 mL de dichlorométhane) et de la 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP, qq. mg) sont successivement ajoutés à une solution de *N*-(2-naphtoyl)-3-(*R*)-hydroxypyrrolidine (1,64 g ; 6,8 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL). Après 90h d'agitation à température ambiante, le dichlorométhane et la pyridine sont évaporés et le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle (50 mL). Le sel obtenu est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris avec de l'éther (20 mL) et il y a précipitation d'une huile orangée. Cette huile est ensuite purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt:cyclohexane 75:25) pour donner la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*R*)-tosyloxypyrrolidine sous forme d'un solide blanc orange (1,07 g ; 40 %).

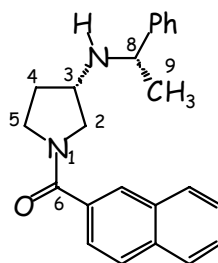
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.32 (m, 2H^4), 2.27, 2.44 (2s, 3H^7), 3.50-3.80 (m, 2H^2 , 2H^5), 5.03-5.15 (2m, 1H^3), 7.10-7.98 (m, 11H^{ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 24.6, 25.4 (C^7), 31.6, 33.2 (C^4), 44.6, 48.2 (C^5), 53.1, 55.6 (C^2), 81.9, 82.2 (C^3), 124.4, 125.6, 126.4, 126.8, 127.0, 127.6, 127.9, 128.4 (C^{arIII}), 132.4, 133.2, 133.4, 133.9, 145.1 (C^{arIV}), 169.6 (C^6).

IR (pastille, KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1369, 1429, 1479, 1620, 3059.

CIMS (200 eV, CH_4) m/z (relative intensity) : 396 ($\text{M}+\text{H}^+$, 52).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: -30 (c 3.68, CHCl_3)



Préparation de la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*S*)-(1-(*S*)-phényléthyl)aminopyrrolidine

Un mélange de *N*-(2-naphtoyl)-3-(*R*)-tosyloxy pyrrolidine (0,60 g ; 1,52 mmol) et de (*S*)- α -méthylbenzylamine (1,8 mL ; 15,8 mmol) est chauffé entre 100 et 110°C pendant 24h et sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et dilué dans l'acétate d'éthyle (20 mL). Après une agitation vigoureuse en présence d'une solution aqueuse de soude 4M (10 mL), la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2x10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec de l'eau (20 mL). Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est dilué dans l'éther (50 mL) et est agité en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (50 mL) pendant 20 min. La phase étherée est isolée et extraite avec de l'eau (20 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle (2x20 mL) puis rendue basique par ajout de bicarbonate de sodium en poudre jusqu'à pH=9. Plusieurs extractions sont réalisées avec du dichlorométhane (3x50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. De nombreux lavages avec du pentane permettent d'éliminer un maximum d' α -méthylbenzylamine. L'huile orange résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂:MeOH 99:1) pour conduire à une huile orange d'aspect laiteux (0,16 g ; 30 %).

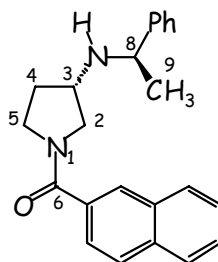
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.25, 1.37 (d, 3H⁹, $J = 6.5$), 1.41 (s large, NH), 1.56-2.08 (m, 2H⁴), 3.11-3.64, 3.72-3.92 (2m, 2H², 1H³, 2H⁵, 1H⁸), 7.17-7.34, 7.47-7.60, 7.84, 7.97 (4m, 12H^{ar}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 24.7, 24.8 (C⁹), 31.4, 33.2 (C⁴), 44.7, 47.9 (C^{5ou2}), 52.1, 55.2 (C^{2ou5}), 54.0, 55.6 (C^{8ou3}), 56.6, 56.7 (C^{3ou8}), 124.4, 126.3, 126.5, 127.0, 127.7, 128.0, 128.5 (C^{arIII}), 132.5, 133.7, 133.9, 134.1, 145.1 (C^{arIV}), 169.8 (C⁶).

IR (film, NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1418, 1470, 1614, 2876, 2968, 3058, 3304, 3490.

EIMS (70 eV) m/z (relative intensity) : 344 (M⁺, 80), 329 (38), 240 (22), 239 (77), 225 (97), 197 (50), 189 (29), 184 (91), 156 (99).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -102.8 (c 4.41, CHCl₃).

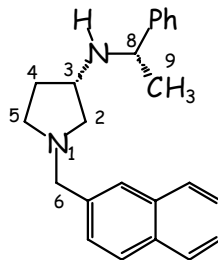


Préparation de la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*S*)-(1-(*R*)-phényléthyl)aminopyrrolidine

Par un procédé analogue à celui décrit pour le diastéréomère *SS* et à partir de la (*R*)- α -méthylbenzylamine (4.3 g, 35.1 mmol, $M = 121.18$, $d = 0.94$), le diastéréomère *SR* est isolé sous l'aspect d'une huile visqueuse à aspect laiteux ($m = 1.1$ g, $Rdt = 60\%$).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.29, 1.37 (d, 3H^9 , $J = 6.6$), 1.52 (s large, NH), 1.62-2.25 (m, 2H^4), 3.04-3.91 (m, 2H^2 , 1H^3 , 2H^5 , 1H^8), 6.99-7.32, 7.45-7.59, 7.77-7.86, 7.96 (4m, 12H^{ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 24.6, 24.7 (C^9), 30.7, 32.2 (C^4), 44.6, 47.9 ($\text{C}^{5\text{ou}2}$), 52.6, 55.6 ($\text{C}^{2\text{ou}5}$), 53.9, 56.2 ($\text{C}^{8\text{ou}3}$), 56.0, 56.6 ($\text{C}^{3\text{ou}8}$), 124.4, 126.4, 127.0, 127.6, 127.9, 128.5 (C^{arIII}), 132.4, 133.7, 133.9, 145.1 (C^{arIV}), 169.6 (C^6).



Préparation de la *N*-(2-naphtylméthyl)-3-(*S*)-(1-(*S*)-phényléthyl)aminopyrrolidine

Une solution de *N*-(2-nahtoyl)-3-(*S*)-(1-(*S*)-phényléthyl)aminopyrrolidine (0,16 g ; 0,46 mmol) dans du THF fraîchement distillé (20 mL) et refroidie à 0°C est ajoutée à une suspension d'hydrure d'aluminium (0,11 g ; 2,89 mmol ; 6 éq.) dans du THF sec (5 mL). Après 5h d'agitation à température ambiante puis 1h à 60°C, l'excès d'hydrure d'aluminium est détruit à 0°C par ajout successif d'eau (0,2 mL), d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M (0,2 mL) et à nouveau d'eau froide (0,6 mL). Le mélange est agité jusqu'à ce que le précipité d'alumine devienne blanc. Ce dernier est filtré sur célite et lavé avec du dichlorométhane (2x3 mL). Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est diluée dans l'éther (5 mL) et est agitée vigoureusement en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (5 mL) pendant 15 min. La phase aqueuse est lavée avec de l'acétate d'éthyle (2x2,5 mL). Après retour à pH=9 par ajout de carbonate de potassium en poudre puis de quelques gouttes de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4M, la diamine est extraite avec du dichlorométhane (3x3 mL). Les phases organiques récupérées sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune orange (0,07g ; 46%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (d, 3H⁹, *J* = 6.6), 1.53-1.60 (m, 1H⁴), 2.05-2.12 (m, 1H⁴, NH), 2.51 (pseudo-q, 1H⁵), 2.57 (dd, 1H², *J* = 4.9, 9.4), 2.72 (dd, 1H², *J* = 6.5, 9.4), 2.70-2.75 (m, 1H⁵), 3.18-3.23 (m, 1H³), 3.77 (q, 1H⁸), 3.80 (AB, 2H⁶, *J* = 12.9), 7.18-7.36 (m, 5H^{ar}), 7.41-7.51 (m, 3H^{ar}), 7.75-7.84 (m, 4H^{ar}).

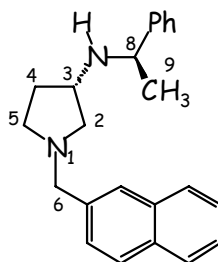
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 24.5 (C⁹), 32.5 (C⁴), 53.0 (C⁵), 54.6, 56.5 (C³, C⁸), 60.3, 60.6 (C², C⁶), 125.5, 125.9, 126.7, 126.9, 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4 (C^{arIII}), 132.6, 133.3, 136.4, 145.2 (C^{arIV}).

IR (film, NaCl) ν_{\max} /cm⁻¹ : 1132, 1450, 1600, 2790, 2960, 3056.

EIMS (70 eV) *m/z* (relative intensity) : 330 (M⁺, 5), 225 (27), 211 (82), 183 (93), 182 (78), 141 (92), 115 (74), 105 (100), 91 (24), 77 (39), 56 (69).

HRMS calculé pour C₂₃H₂₆N₂ 330.2096, trouvé 330.2101.

[α]_D²² : - 89.6 (*c* 2.74, CHCl₃).



Préparation de la *N*-(2-naphtylméthyl)-3-(*S*)-(1-(*R*)-phényléthyl)aminopyrrolidine

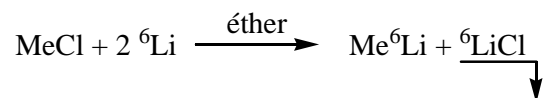
Par un procédé analogue à celui décrit pour le diastéréomère *SS* et à partir de la *N*-(2-naphtoyl)-3-(*S*)-(1-(*R*)-phényléthyl) aminopyrrolidine (0.2 g, 0.58 mmol, $M = 344$), le diastéréomère *SR* est isolé sous l'aspect d'une huile vert-clair ($m = 0.1$ g, Rdt = 52%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (d, 3H^9 , $J = 6.6$), 1.64-1.70 (m, 1H^4 , NH), 2.08-2.15 (m, 1H^4), 2.32 (dd, 1H^2 , $J = 5.4, 9.4$), 2.58 (td, 1H^5 , $J = 6.1, 8.5$), 2.67 (dd, 1H^2 , $J = 7.0, 9.4$), 2.65-2.72 (m, 1H^5), 3.18-3.23 (m, 1H^3), 3.74 (AB, 2H^6 , $J = 12.8$), 3.81 (q, 1H^8 , $J = 6.6$), 7.14-7.32 (m, 5H^{ar}), 7.39-7.49 (m, 3H^{ar}), 7.68 (m, 1H^{ar}), 7.74-7.82 (m, 3H^{ar}).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 24.1 (C^9), 31.7 (C^4), 53.0 (C^5), 54.5, 56.0 (C^3 , C^8), 60.5, 60.9 (C^2 , C^6), 125.3, 125.7, 126.5, 126.8, 127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 127.6, 128.2 (C^{arIII}), 132.5, 133.2, 136.4, 145.3 (C^{arIV}).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: + 28.0 (c 2.46, CHCl_3).

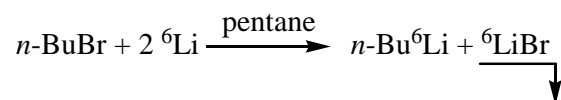
ANNEXE 2



Synthèse du méthyllithium enrichi ${}^6\text{Li}$

Des copeaux de lithium (6) (0.52 g, 83 mmol, 2.5 éq.), 0.5 % massique de sodium (ca. 2.5 mg) et quelques petits morceaux de verre cassé sont introduits dans un bicol et purgé à l'argon*, surmonté d'un réfrigérant placé sous atmosphère argon*. Les copeaux métalliques sont recouverts d'octadécane (10 mL) et la solution est chauffée au reflux du solvant (317°C) à l'aide d'un pistolet chauffant en maintenant une vive agitation. Quand un maximum de lithium a été dissout (voire tout), le ballon est placé dans un bain froid acétonitrile/carboglace (-40°C), provoquant ainsi une trempe du lithium, solidifié sous forme de petites billes brillantes. L'octadécane est alors extrait à l'aide d'une seringue et remplacé par du pentane fraîchement distillé sur hydrure de calcium (10 mL). Après quelques minutes sous vive agitation, le pentane est extrait à l'aide d'une seringue pour être remplacé à nouveau par du pentane anhydre (10 mL). Ce dernier est à nouveau retiré après quelques minutes sous vive agitation et de l'éther sec est additionné (30 mL). Le réfrigérant à eau est remplacé rapidement par un réfrigérant à carboglace relié à un ballon d'argon*. Du chlorométhane (2.3 mL, 41.5 mmol) est condensé à -40°C dans un piège gradué lequel est ensuite connecté au réfrigérant à carboglace. Le bain froid est légèrement éloigné du piège contenant l'halogénure pour permettre à celui-ci de s'évaporer vers le montage et au contact du réfrigérant à carboglace, se re-condenser et s'ajouter goutte à goutte au métal dans l'éther. L'addition se fait en pratiquement 1h. La formation de ${}^6\text{LiCl}$ a lieu progressivement. Après l'addition, le montage est replacé uniquement sous atmosphère argon* (réfrigérant à CO_2 remplacé par un septum) et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est transvasé dans deux tubes à centrifugeuse, secs, purgés à l'argon*. La solution est centrifugée et le surnageant limpide est transféré dans un ballon sec et purgé à l'argon*, muni d'un septum. La solution est dosée et peut être conservée au congélateur plusieurs mois.

* séché sur *n*-butyllithium



Synthèse du *n*-butyllithium enrichi ^6Li

Dans un bicol en forme de poire de 50 mL purgé à l'argon*, introduire 0.3 g (50.0 mmol, 2.5 éq.) de ^6Li en copeaux. Couvrir de 10 mL de pentane fraîchement distillé sur LAH et conservé sous atmosphère d'argon* et agiter. Soutirer le solvant et recommencer deux fois afin de débarrasser le lithium de son huile. Lorsque toute l'huile a été ôtée, préparer une suspension de lithium dans 10 mL de pentane. Ajouter très lentement (30 à 40 minutes) 2.14 mL (2.75g, 20 mmol) de *n*BuBr fraîchement distillé sur CaH_2 dans 6 mL de pentane, et refroidir si nécessaire. Il apparaît alors une coloration violette de plus en plus intense. Après une nuit sous vive agitation le mélange est centrifugé sous atmosphère inerte. Le *n*BuLi en solution dans le pentane est repris dans un ballon propre et sec préalablement purgé à l'argon*. La solution est dosée et peut être conservée au congélateur plusieurs semaines.

* séché sur *n*-butyllithium

Résumé

Les amidures de lithium dérivé de 3-aminopyrrolidines chirales (3APLi) forment des agrégats mixtes avec les alkyllithiens (3APLi : AlkLi) parfaitement caractérisés en solution. L'étude de ces agrégats, d'une part par Résonance Magnétique Nucléaire multinoyaux (RMN $^1\text{H}/^6\text{Li}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$), d'autre part par modélisation moléculaire, a permis, au cours de cette thèse, de :

- confirmer le pliage (type azanorbornyle) de l'amidure grâce au double marquage à l'azote ^{15}N de l'azote intracyclique et du lithium ^6Li ;
- observer et quantifier l'affinité relative des 3-APLi's pour les halogénures de lithium LiX (X = Br, Cl). Les résultats suggèrent que la formation des agrégats mixtes 3-APLi : LiX est favorisée, aux dépens des complexes 3-APLi : AlkLi. ;
- évaluer le degré et la capacité d'agrégation des 3-APLi's en présence d'un mélange d'alkyllithiens (MeLi + *n*BuLi).

Les analyses et observations effectuées sont pour l'essentiel en accord avec les résultats expérimentaux de synthèse asymétrique et permettent de justifier des variations d'excès énantiomériques observées.

Summary

Chiral 3-aminopyrrolidine lithium amides (3APLi) form mixed aggregates with alkyllithium compounds (3APLi : AlkLi) that have been fully characterized in solution. A multinuclear ($^1\text{H}/^6\text{Li}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$) low-temperature NMR study and a set of Density Functional Theory calculations were performed during this thesis showing that:

- lithium chelation forces the 3APLi to adopt a norbornyle-like conformation, a point fully confirmed by a double labeling experiment (^{15}N intracyclic nitrogen and ^6Li amide and methyllithium);
- lithium halides LiX (X = Cl, Br) tend to form very robust 3APLi : LiX mixed complexes. It has been found that methyllithium is rapidly, totally and irreversibly chased out of the 3APLi : AlkLi mixed aggregate when a lithium halide is added to the medium;
- 3APLi aggregate indifferently with two different alkyllithiums as demonstrated with a MeLi and *n*BuLi mixture.

Those analysis and observations are in good overall agreement with most chemical observations and e.e. variations observed at the bench level.